

**SEMMELWEIS EGYETEM**

**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2135.**

**HORVÁTH ANDRÁS ATTILA**

**Klinikai neurológiai kutatások**

című program

Programvezető: Dr. Szirmai Imre, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Kamondi Anita, egyetemi tanár

# Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolatának neurofiziológiai vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Horváth András Attila

Semmelweis Egyetem

Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kamondi Anita, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos

bírálok: Dr. Bódizs Róbert, Ph.D., kutatási igazgatóhelyettes  
Dr. Kondákor István, Ph.D., osztályvezető főorvos, egyetemi magántanár

Szigorlati bizottság

elnöke: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi docens  
tagjai: Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Fekete István, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest  
2017

## Tartalom

Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolatának neurofiziológiai vizsgálata.....	1
Gyakrabban előforduló rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	6
1. Történelmi áttekintés.....	6
2. Az Alzheimer-kór prevalenciája.....	7
3. Az Alzheimer-kór okai és rizikófaktorai.....	8
4. Az Alzheimer-kór tünetei.....	12
5. Az Alzheimer-kór diagnózisa.....	14
6. Az Alzheimer-kór terápiája.....	16
7. Alvás és Alzheimer- kór.....	17
8. Epilepszia és Alzheimer-kór: az epilepsiáról általában.....	18
9. Epilepszia és Alzheimer-kór: történelmi háttér.....	19
10. Epilepszia és Alzheimer-kór: állatmodellek.....	20
11. Epilepszia és Alzheimer-kór: humán vizsgálatok.....	22
12. Epilepszia és Alzheimer-kór: az EEG használata.....	25
13. Epilepszia és Alzheimer-kór: terápiás lehetőségek.....	27
2. Célkitűzések.....	31
3. Módszerek.....	32
1. A 24-órás EEG vizsgálat jelentősége az epilepszia diagnosztikájában AK betegek esetében.....	32
2. Az epilepsziás rohamok prevalenciája, szemiológiája és rizikó faktorai.....	36
3. Az interiktális jelenségek előfordulása és fő jellemzői.....	38
4. Alvási makrostruktúra.....	39
5. Az epileptiform jelenségek hatása az AK progressziójára.....	42
6. A foramen ovale vizsgálat lehetőségei a demenciához kötött epilepszia kivizsgálásában	43
A vizsgálati metodológia összefoglalása.....	47
4. Eredmények.....	48
1. A 24-órás EEG vizsgálat jelentősége az epilepszia diagnosztikájában AK betegek esetében.....	48
2. Az epilepsziás rohamok prevalenciája, szemiológiája és rizikó faktorai.....	59
3. Az interiktális jelenségek előfordulása és fő jellemzői.....	67
4. Alvási makrostruktúra AK-ban.....	74

5. <i>Az epileptiform jelenségek hatása az AK progressziójára</i> .....	77
6. <i>A foramen ovale vizsgálat lehetőségei a demenciához kötött epilepszia kivizsgálásában</i> 79	
5. Megbeszélés .....	86
6. Következtetések .....	106
7. Összefoglalás.....	107
8. Summary .....	108
9. Irodalomjegyzék.....	109
10. Saját publikációk jegyzéke.....	129
1. <i>A disszertációhoz kapcsolódó közlemények</i> .....	129
2. <i>A disszertációtól független közlemények</i> .....	129
11. Köszönetnyilvánítás .....	131

### **Gyakrabban előforduló rövidítések jegyzéke**

- AED: antiepileptic drugs
- AK: Alzheimer-kór
- AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat
- BDI II: Beck Depression Inventory II
- DVI: detekciós valószínűségi index
- EEG: elektroencefalográfia
- FO: foramen ovale
- FTD: frontotemporális demencia
- GLM: general linear model
- GM: grand mal roham
- Hz: Herz
- IEA: interiktális epileptiform aktivitás
- LEV: levetiracetam
- MCI: mild cognitive impairment
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- MRI: magnetic resonance imaging
- NPH: normal pressure hydrocephalus
- NREM: non rapid eye movement
- REM: rapid eye movement
- S1: alvás 1.stádiuma
- S2: alvás 2.stádiuma
- S3: alvás 3.stádiuma
- SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás
- STAI: Spielberger State Trait Anxiety Inventory
- TLE: temporális lebeny epilepszia
- uV: mikrovolt

## 1. Bevezetés

### *1. Történelmi áttekintés*

1901-ben Dr. Aloysius „Alois” Alzheimer és kollégája, Dr. Emil Kraepelin különös beteget vizsgált a nagy múltú frankfurti kórházban, a Städtische Anstalt für Irre und Epileptische-ben. Az 51 éves nőbeteg, Auguste Deter pár év leforgása alatt fokozatosan elveszítette rövid távú memóriáját, a vizsgálat idején képtelen volt megjegyezni tényeket, számsorokat akár néhány perc időtávlatában is. Emellett jelentős személyiségbeli és viselkedésbeli változásokat is mutatott, amelyek közül leginkább szembetűnőek a paranoid téveszmék voltak. A beteg rendkívüli módon felkeltette az akkor 37 éves fiatal orvos figyelmét és a következő években is nyomon követte, egészen a hölgy 1906. április 8-án bekövetkezett haláláig. Ezt követően kollégáival elvégezte az agy postmortem vizsgálatát és Bielschowsky festés segítségével két furcsa patológiai jelenséget is leírt, amiloid eredetű extracellulárisan elhelyezkedő plakkokat és intracellulárisan jelenlévő neurofibrilláris kötegeket. 1906 őszén eredményeit bemutatta a Tübingenben rendezett nyugat-német pszichiátriai kongresszuson, majd publikálta is azokat (Alzheimer 1907). 1910-ben Kraepelin az általa szerkesztett Handbook of Psychiatry 8. kiadásában, a Presenile and Senile Dementia fejezetben a korábban leírt betegséget Alzheimer-kórnak (AK) nevezte el, amely így közismertté vált az orvostudományban (Cipriani és mtsai 2011). A 1990-es években többen megkérdőjelezték, hogy Alzheimer valóban a ma AK-nak ismert betegséget írta-e le, mígnem 1998-ban lehetőség nyílt az eredeti mikroszkópos minták tanulmányozására, igazolva azt, hogy az eredeti felismerés valóban helyes volt (Graeber és Parviz 1999).

Az 1970-es évekig nem sokat tudtunk arról, hogy az ismert neuropatológiai eltérések milyen módon magyarázhatják a látott tüneteket, mígnem Katzman megalkotta a kolinerg hipotézist, miszerint a bazális előagyi neuronok degenerációja és az általuk előállított acetilkolin mennyiségének csökkenése állhat a kognitív hanyatlás hátterében (Bartus és mtsai 1985). Ezt követte a 80-as években a felelős fehérjék tulajdonságainak alaposabb megismerése, a béta-amiloid szekvenálása, majd a tau azonosítása a neurofibrilláris kötegekben. A 90-es években jelentős áttörés történt (Terry és mtsai, 1994), megtalálták a legfontosabb genetikai rizikófaktorokat, az amiloid prekurzor

protein (APP), apolipoprotein-e4 (apoE4), és a presenilin 1,2 (PSEN1-2) géneket. Ebben az időszakban a társadalom figyelme is a betegség irányába fordult, amit jelez, hogy 1994. szeptember 21-én rendezték meg az első nemzetközi Alzheimer Napot. A 90-es évek végét terápiai sikerek is koronázták, bevezetésre kerültek az első beavatkozási lehetőséget kínáló gyógyszerek, az acetilkolin-észteráz gátlók. A 2000-es éveket a képalkotó és biomarker azonosítási technikák bevezetése jellemezte, ekkor sikerült a legfontosabb strukturális eltéréseket azonosítani és a liquor-diagnosztikai lehetőségeket kidolgozni. Habár jelenleg is kb. 80 terápiai vizsgálat zajlik (Cummings és mtsai 2014), a betegség kezelésének lehetőségei rendkívül korlátozottak, ezért mind a pathomechanizmusra mind a terápiaárvonatkozó kutatások története egyre több új fejezettel bővül.

## *2. Az Alzheimer-kór prevalenciája*

A modern szemlélet szerint az AK-t a major neurokognitív betegségek csoportjába tartozik, amely kategória olvasztótégelye mintegy 60-100 különböző eredetű idegrendszeri betegségnek (Ganguli és mtsai 2011). Ezek között akár 20%-ban reverzibilis formák is előfordulnak, úgymint a pszichiátriai betegségekhez (pl. depresszió, generalizált szorongás) társuló kognitív hanyatlás, vitaminhiányos állapotok (pl. B12 vitaminhiány), metabolikus eltérések (pl. hipotireózis), agyi traumák (pl. szubdurális hematoma), toxikus ártalmak (pl. hepatikus encefalopátia) és liquor keringési zavarok (pl. normál nyomású hydrocephalus) (Weytingh és mtsai 1995). Ezek felismerése esszenciális, hiszen időben történő kezelésükkel a kognitív panaszok javíthatóak.

A betegségcsoport nagy részét azonban a progresszív, irreverzibilis formák alkotják, úgymint frontotemporális demencia, diffúz Lewy-testes demencia, Parkinson demencia, kortikobazális degeneráció stb., létrehozva a demencia, a National Institute on Aging által 1995-ben alkotott, de ma is érvényes definícióját: „Progresszív intellektuális hanyatlás, amely elég súlyos ahhoz, hogy a napi rutinban és szociális tevékenységben károsodást okozzon” (Wallin 1996). Jelenleg a világon mintegy 47 millió ember érintett neurokognitív betegség által (Prince és mtsai 2013), amely szám az

előrejelzések alapján 2050-re triplázódní fog mivel évente körülbelül 4.6 millió új esetet jelentenek (Ferry és mtsai 2006).

Ebből a betegségcsoportból kiemelkedik az AK rendkívüli gyakorisága folytán, hiszen becslések szerint az időskori kognitív hanyatlás mintegy 55%-áért ez tehető felelőssé (Harvey és mtsai 2003). Ennek fényében nem meglepő az a tény, hogy a fejlett világban az AK a 6. leggyakoribb halálhoz vezető ok, azonban a tartós egészségkárosodáshoz és alacsony életminőséghez vezető okok között messze az élen van, főként progresszív és krónikus természete miatt (Bonsignore és Heun 2003). További jelentős probléma, hogy míg a klasszikus népbetegségekhez kötött halálozás csökken, addig az AK-val kapcsolatos szinte exponenciális növekedést mutat (Taylor 2017). Az állapot óriási terhet jelent a betegek gondozásában résztvevő családtagok számára is. Fontos figyelembe vennünk azt a társadalmi jelenséget, hogy a gyermekvállalás korának kitolódása miatt ezen gondozók zömében az úgynevezett szendvics generáció tagjai, tehát miközben gondoskodnak idős szüleikről, nevelik saját iskoláskorú gyermekeiket is. Az Amerikai Egyesült Államok statisztikáit tekintve, ez kb. 16 millió családot érint, több mint 18 milliárd óra fizetetlen szabadsághoz vezetve évente (Alzheimer's Association 2016). Mindezen faktorokat összevetve nem meglepő az a tény, hogy az egészségügyi és szociális kiadásokat tekintve az AK a világ egyik „legdrágább” betegsége, amely óriási anyagi terhet is ró a társadalomra (Wimo és mtsai 2013). Például véve a fent említett országot, a becsült összkiadás 2016-ban 260 milliárd amerikai dollár volt (Alzheimer's Association 2016). A hatalmas prevalencia és a jelentős társadalmi teher miatt vált az AK korunk egyik legnagyobb orvosi és társadalmi kihívásává.

### *3. Az Alzheimer-kór okai és rizikófaktorai*

Sajnálatos módon az intenzív kutatások ellenére sem értjük pontosan, hogy milyen okok vezetnek a betegség kialakulásához. Ezek megértéséhez hasznos elkülöníteni a korai kezdetű betegséget (early onset Alzheimer's disease: EOAD) és a késői formát (late onset Alzheimer's disease: LOAD). Bár a két betegségforma egymással tüneti és klinikai szempontból azonos, a kiváltó okok jelentősen eltérnek. EOAD esetén a háttérben genetikai mutációt találunk, amely vagy öröklődő családi

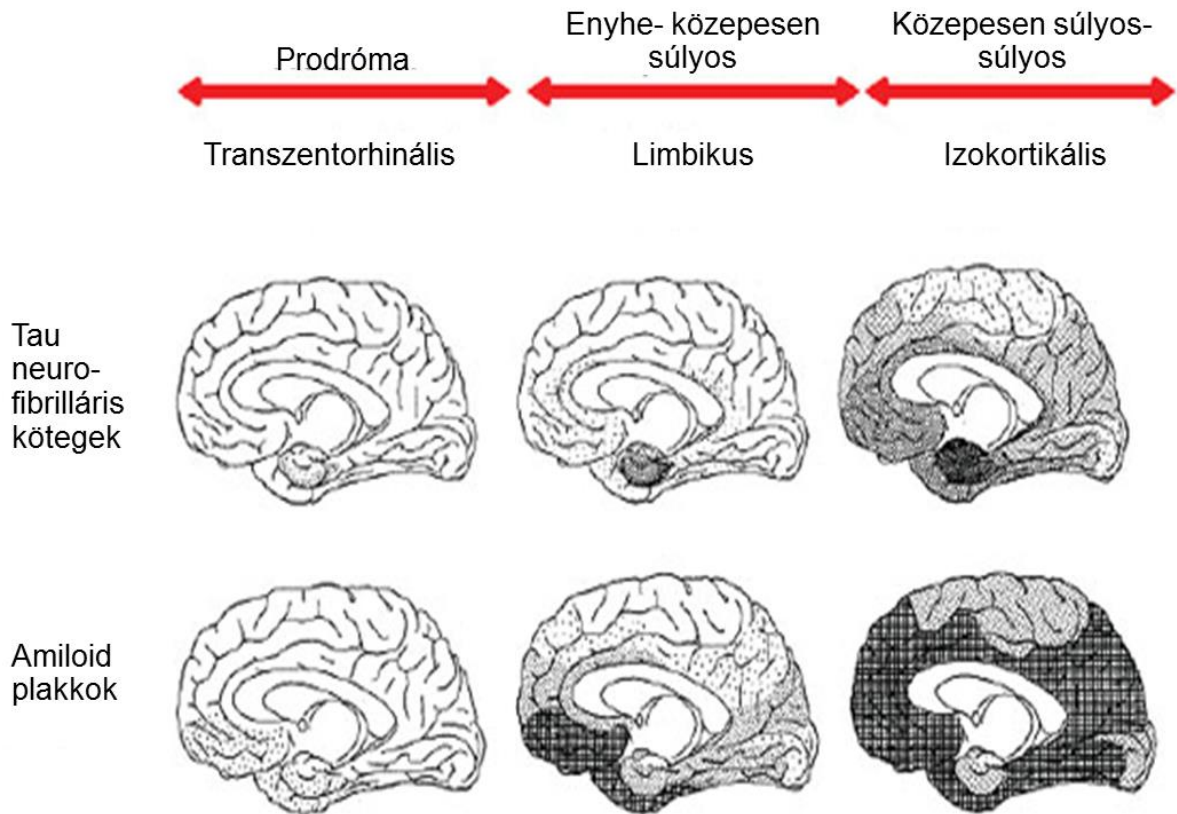


halmozódású- így familiáris AK-nak is nevezzük- vagy sporadikus megjelenésű mutáció. Ez kb. az összes AK eset 1-5 %-ban fordul elő, leggyakrabban a PSEN1, ritkábban a PSEN-2 és APP gének mutációi okozzák. LOAD esetén a probléma összetettebb, genetikai, környezeti és életmódi tényezők együttes hatásaként alakul ki a betegség, hasonlóan a malignitások megjelenése kapcsán ismert Knudson-féle kettős ütés hipotézishez (Reitz és mtsai 2011). A genetikai tényezők közül legismertebb az apoE4-es allél szerepe, amely a betegség gyakoribb és korai megjelenéséhez köthető (Genin és mtsai 2011). Ezen kívül a teljes genom analízis módszerével (GWAS) további 33 potenciálisan rizikót hordozó kromoszóma régió került azonosításra (Ramanan és Saykin 2013). A genetika fontosságát jól mutatja az a tény is, hogy Down-szindróma esetén is jóval magasabb az AK kialakulásának esélye (Lai és Williams 1989).

Az öregedés maga az egyik leglényegesebb tényező, mivel 65 éves kor fölött a betegség létrejöttének rizikója 5 évente megduplázódik (Hebert és mtsai 1995). Ez a határ szolgál az EOAD vs. LOAD elkülönítésre is, amelynek pontosságát azonban sokan vitatják. Jelentős rizikót növelő faktorok továbbá a klasszikus kardiovaszkuláris tényezők, a magasvérnyomás betegség, 2-es típusú diabétesz, dohányzás, elhízottság, hiperkoleszterinémia, magas vérsírsav szintek, hiperhomociszteinémia (Lindsay és mtsai 2002). Érdekes és intenzív kutatások tárgyát képezi a traumás agykárosodás szerepe, amelyet főként sportolók esetében vizsgálnak. Úgy tűnik, hogy a fejet ért traumák is AK vagy Parkinson-szerű demencia kialakulásához vezetnek, amelyet összefoglalóan krónikus traumás encefalopátiának nevezünk (McKee és mtsai 2009). Maga a jelenség leírása nem új, 1928-ban Dr. Harrison Stanford Martland közölte boxolók esetében, demencia pugilistica-ként elnevezve. Az idegrendszer más jellegű érintettsége szintén rizikó tényezőként szerepelhet, amelyek közül kiemelkednek az affektív zavarok. A pszichiátriai betegségek demenciát utánozó megjelenése jól tettenérhető azok klasszikus nevezéktaiban is, úgymint dementia praecox skizofrénia esetén, illetve pszeudodemencia major depresszió esetén. A pszichiátriai gyakorlatból szintén jól ismert, hogy a súlyos fokú anxietással és hangulati deprimáltsággal járó kórformák esetén a kognitív funkciók jelentős redukáltsága tapasztalható (Kessing és Nilsson 2003). Megemlítendő, hogy szintén emeli a rizikótbizonyos gyógyszerek krónikus használata, amelyek közül kiemelendők a benzodiazepin készítmények, antikolinerg szerek és a protonpumpa gátlók (de Gage és mtsai 2012). Az életmódi

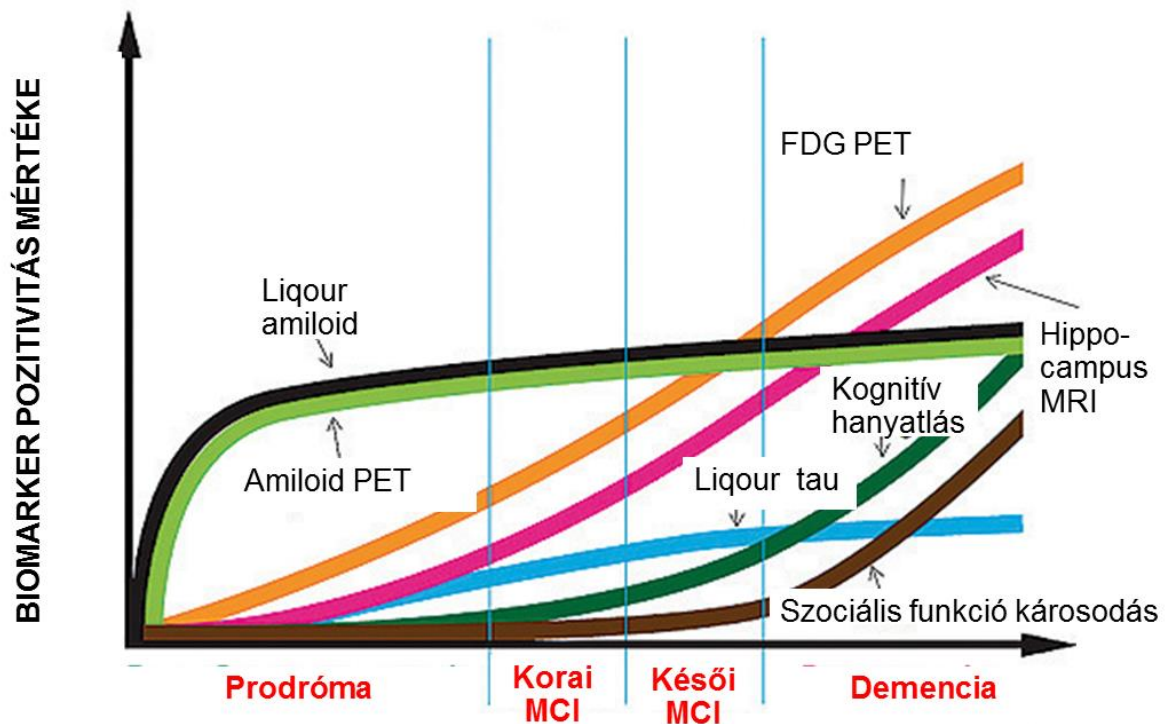
tényezők szintén rendkívül fontosak, hiszen a magasabb edukáció, a bilingualizmus, a fenntartott szellemi és fizikális aktivitás, továbbá a kiegyensúlyozott táplálkozás protektív tényezőknek bizonyultak (Middleton és Yaffe 2009). Mindezek fontosságát jól mutatja, hogy nagy betegszámú vizsgálatok foglalkoznak ezzel a problémakörrel (pl. FINGER study) és becsléseik szerint akár több millió AK esetet is megelőzhetnének évente ezen faktorok precíz kontrolljával (Kivipelto és mtsai 2013). Összefoglalóan azt mondatjuk, hogy a betegség kialakulásához számos tényező együttes fennállása szükségeltetik, amelyek megváltoztatják az agy metabolikus folyamatait: csökken az idegszövet vérellátottsága, cerebrális mikrovérzések jelennek meg, pericita migráció zajlik, neuroinflammáció alakul ki, főként a mikroglialis folyamatok aktivációjával és jellegzetes proinflammatorikus citokinprofil átrendeződéssel, a lipidtranszporterek upregulálódnak és az amiloid clearance mechanizmusok károsodnak (Duyckaerts és mtsai 2009). A különböző folyamatok végén azonban nagyon hasonló neuropatológiai kép jelenik meg: amiloid plakkok rakódnak le az idegsejtek között és foszforilált tau kötegek az idegsejtekben.

A két fehérje megjelenése azonban mind időben, mind térben eltérő. Az amiloid a betegség korábbi fázisában jelenik meg, elsődlegesen a mezolimbicus területeken, a hippocampus-ban és a bazális előagyban, majd fokozatosan a teljes agykéreg érinti. A tau feltehetően a betegség későbbi stádiumában jelenik meg, jellegzetesen az transztorinális kérgi területeken, majd a limbikus áréakban, végül a neokortexben. A megjelenési és terjedési minta leírása Braak munkacsoportjához köthető (1. ábra) (Braak és Braak 1991).



1. Ábra. A tau és amiloid depozitumok propagációjának Braak által leírt és ábrázolt stádiumai (Braak és Braak 1991).

A propagáció során a megváltozott konformációjú fehérjék depozíciója miatt a neuronok degenerálódnak, majd az extracellulárisan jelenlévő fehérjét újabb neuronok veszik fel, így mintegy átadva a kóros mintát egymásnak. Fontos megjegyezni, hogy viszonylag friss felismerés az, hogy a fehérjék, főként az amiloid megjelenése évtizedekkel megelőzi az első tünetek jelentkezését (2. ábra), így bizonyos biomarkerek már ebben az időben is pozitivitást mutathatnak (Villemagne és mtsai 2013, Yau és mtsai 2014).



2. Ábra. Az Alzheimer-kór fő biomarkereinek prediktív értékének változása a betegség progressziója során (Forrás: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-<http://www.adni-info.org/Scientists/ADNIOverview.html>).

Érdekes módon, a kóros fehérjék predilekciós megjelenése és a terjedés módja meglepően hasonlít a prion betegségeknél látott propagációhoz, amely az AK prion hipotéziséhez vezetett (Soto 2011). Jelenleg számos vizsgálat igazolja, hogy a patológiás protein partikulomok beinjektálása az idegrendszerbe a betegség kialakulásához vezethet (Kane és mtsai 2000). Az infekciózus eredet kérdése, továbbá a bélflóra szerepe a betegség kialakulásában továbbra is nyitott a tudományban, és intenzív viták tárgyát képezi (Main és Minter 2017).

#### 4. Az Alzheimer-kór tünetei

Az első tünetek jellegzetesen 65 éves kor körül kezdődnek, az ennél korábbi kezdet viszonylag ritka és jellemzően a tisztán genetikai eredetű variánsoknál fordul elő. A betegség lefolyása az első tünetek jelentkezésétől kezdve körülbelül 4-8 év, azonban jelentős változatosságot mutat, így akár 20-22 év is lehet. Fontos jelenség azonban, hogy a klinikailag egyértelmű tüneti kép megjelenése előtt, már akár évtizedekkel korábban elkezdődik a patológiai jelenségekkel összhangban a prodromális fázis, amelynek felismerésére intenzív kutatások összpontosulnak. Úgy tűnik azonban, hogy bár memória panaszok nem mutathatóak ki ekkor, az autonóm és limbikus funkciók károsodása már jelentkezhet (Amieva és mtsai 2008). Ezek közül kiemelt szerepe lehet a szaglási percepció károsodásának (hipózmia), alvászavarok megjelenésének, a testsúly kontroll elvesztésének (a testsúly paradoxon jelensége AK esetében azt jelenti, hogy bár az obezitás meglete rizikófaktor, a betegség kialakulása előtt a betegek veszítenek testsúlyukból, így hamisan úgy tűnhet, hogy az időskorba lépve a túlsúly protektív faktor AK szempontjából) (Vidoni és mtsai 2011) és a középkorúaknál megjelenő depresszióknak. A depresszió megítélése- miszerint a betegség prodromája vagy rizikó faktora- nem egységes, mindazonáltal konszenzus kezd kirajzolódni arról, hogy a korai megjelenés inkább rizikó faktor, míg az időskor elején kialakuló inkább a betegség kezdetét jelzi (Green és mtsai 2003, Horvath és mtsai 2017 B).

A prodromális fázist egy enyhe kognitív károsodással jellemzett periódus követi, amelyet az irodalomban, mint mild cognitive impairment (MCI) említenek. Az MCI azt jelenti, hogy az érintett személy tapasztalja a kognitív funkciók romlását, azonban ezt kompenzálni tudja, így kognitív deficit nincs, a demencia definíció követelménye nem teljesül. Becslések szerint a 65 év feletti lakosság kb. 20% érintett (Hanninen és mtsai 2002). Fontos megemlíteni, hogy az MCI jelenléte ugyan magasabb rizikót jelent a demencia kialakulására nézve, de tényleges kognitív deficit nem minden esetben fejlődik ki, az MCI állapot stagnálhat vagy akár javulhat is (Fischer és mtsai 2007). Ezen fázis észrevétele esszenciális, hiszen segíthet a korai beteg azonosításban és a terápiás beavatkozások időben történő bevezetésében. Az MCI klinikai diagnózisa a Petersen kritériumrendszer szerint történik (Petersen 2004).

Az Alzheimer-kór progressziója során a kognitív és neuropszichiátriai tünetek jellegzetes sorrendben követik egymást (Honig és Mayeux 2001). A korai fázisában a rövid távú memória károsodása a legjellemzőbb panasz. Jellegzetesen a

hippokampuszhoz köthető deklaratív epizodikus memória tartalmak a leginkább érintettek, míg a neokortikális területekhez kötött szemantikus és procedurális memória megőrzött. Figyelemre méltó, hogy a hosszú-távú memória megkímélt. Jellegzetesen tehát az új memória tartalmak megjegyzésének (bevésésének) képessége veszik el. Ehhez gyakran társul orientációs zavar is, amely általában a térbeli tájékozódást jobban érinti, mint az időbelit. Jellegzetes lehet, hogy a pácienssel történő beszélgetés során felidézhető egy korábbi átmeneti amnéziás epizód.

A középsúlyos stádiumban a szemantikus memória is érintetté válik, továbbá típusosan a betegek elveszítik az exekutív funkciókat. A frontális tünetképzés részeként a betegségbelátás képessége is csökken. Gyakran jelentkeznek viselkedésbeli változások is: apátia, agitáció, agresszív viselkedés, akár hallucinációk és pszichózis is. Ilyen módon a beteg folyamatosan elveszti önellátásra való képességét.

Súlyos stádiumban az összes kognitív dómén érintetté válik, jellegzetes az apraxia megjelenése és a motoros funkciók károsodása is, akár súlyos mioklonusok formájában is. A beteg elveszíti öngondoskodási és tájékozódási képességét és ágyhoz kötötté válik. Súlyos AK-ban a leggyakoribb halálok a pneumónia (Kalia 2003).

### *5. Az Alzheimer-kór diagnózisa*

A betegség diagnosztikus protokollja az elmúlt évtizedek során többször változott, ezzel sajnos meg is nehezítve az aktuális klinikai vizsgálatok eredményeinek összevetését a régebbi elemzésekkel. Fontos megemlíteni, hogy bár a diagnosztikus repertoár bővült, a definitív diagnózist ma is csak a hisztológiai vizsgálat adhatja. A klinikai tünetek és adatok alapján kizárólag a valószínű AK diagnózis állítható fel. A diagnózishoz elsődlegesen a demencia tényének bizonyítása szükséges, amelyhez szinte elegendő a korábban ismertetett fogalom ismerete: a szociális életre hatással levő kognitív hanyatlás, amely progressziót mutat. Természetesen az egyéb pszichiátriai és fizikális ok kizárandó, amelyhez kiterjesztett laborvizsgálatok és képalkotó vizsgálatok elengedhetetlenek. Javasolt neuropszichológiai teszt elvégzése, amelynek legalább 5 kognitív dóménra ki kell terjednie és legalább 2-nek érintettnek kell lennie: memória, komplex exekúció (pl. írás, mondatalkotás), téri- és vizuális készségek, nyelvi funkciók, viselkedés és személyiség változások (Lu és Lee 2017). A neuropszichológiai teszt

elvégzése segítia különböző neurokognitív betegségek azonosítását is. A leggyakrabban javasolt tesztsomagok az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (AKV), Montréal Kognitív Felmérés (MoCA), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cog (ADAS-Cog) és a Mini- Mentál Teszt (MMS) az ajánlott határértékek figyelembe vételével (de Jager és mtsai 2003). Ezek közül az MMS kevésbé szenzitív, ma inkább elsődleges szűrésre és stádium besorolásra ajánlják, mindazonáltal az egyik leginkább elterjedt demencia vizsgáló teszt, amely esetében a 25 alatti érték jól jelzi a demencia meglétét. Stádium besorolásra szintén kiválóan alkalmazható a Clinical Dementia Rating Scale (CDR) is.

A demencia meglétének megállapítása után az AK valószínűsítéséhez szükséges az elhúzódó betegségkezdés, igazolt progresszió (anamnézis alapján, lehetőség szerint ismételt neuropszichológiai vizsgálatokkal alátámasztva), a típusos tünetkezdés (amnesztikusan rövid távú epizódikus memória zavar, később szótalálási nehézség vagy tér, vizuális készség károsodás vagy exekutív diszfunkció) és az egyéb okok kizárása, amelyhez a strukturális MR vizsgálat elvégzése alapvető követelmény (McKhann és mtsai 2011). Ennek elemzése során az általános atrófia mellett a kétoldali temporális-frontális túlsúly kérgi atrófia, valamint a hippocampus volumetriával bizonyított atrófiája keresendő. Megerősíthetik a diagnózist bizonyos liquor biomarkerek, úgymint az alacsony Ab-42 vagy Ab-42/Ab-40 ráció, illetve az emelkedett tau és foszfo-tau (p-tau) értékek. Amennyiben elérhető, úgy pozitron emissziós tomográfiás (PET) biomarkerek pontosíthatják a diagnózist (amiloid, tau trészerek). Az ismertetet kritériumrendszer az Alzheimer-betegség NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) kritériumainak nevezzük (McKhann 2011).

A másik jelenleg használatos diagnosztikus rendszer az Amerikai Pszichiátriai Társaság (APA) által megalkotott DSM- 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V) (Luck és mtsai 2017). Ez a demencia stigmatizáló fogalmát tompítandó, a demencia szó helyett a major neurokognitív betegség használatát favorizálja. A memória károsodás prioritása csökkent a diagnózisban, felismerve azt, hogy az AK sok esetben ún. nem amnesztikus formában kezdődik (pl. beszédzavar, exekutív zavar). Abban az esetben, ha a szociális függetlenség megőrzött, de deficit szintű károsodás kimutatható a kognitív funkciókban, úgy enyhe kognitív károsodásról beszélhetünk (MCI). Amennyiben a szociális aktivitás is érintett már és az érintett személy másokra szorul napi teendői ellátásában, úgy a definitív neurokognitív betegség diagnózisa

megállapítható (ez lényegében a klasszikus demencia definíció). Abban az esetben, amennyiben a biomarkerek, hisztológia accidentális pozitivitást mutatnak és az érintett nem produkál-produkált tüneteket, úgy prodrómális AK-ról beszélünk. A DSM rendszer tehát a tünetek progressziójára helyezi a hangsúlyt, használata fontos lehet a korai biomarker azonosításra irányuló vizsgálatokban, illetve az intervenciós kísérletekben.

### *6. Az Alzheimer-kór terápiaja*

Jelenlegi tudásunk szerint az AK nem gyógyítható. Rendkívül fontos azonban kiemelni, hogy ez nem azonos azzal, hogy nem kezelhető, ezáltal jobb életminőséget biztosítva a betegnek és az érintett hozzátartozóknak. Az optimális kezelési lehetőségek biztosításához azonban elengedhetetlen a megfelelő diagnosztika és a betegség stádiumának azonosítása. A betegség fel nem ismerése akadályozhatja az időben elkezdett terápiát, illetve lehetetlenné teheti a jelenleg is futó gyógyszerkutatásokba való bekapcsolódást. A differenciál diagnózishoz szükséges vizsgálatok elmaradása ahhoz vezethet, hogy nem vesszük észre a háttérben megbújó kezelhető okot (pl. el nem végzett pajzsmirigy funkció vizsgálat), vagy egy másik degeneratív betegség fennállásakor nem ajánlott terápiához nyúlunk, kárt okozva ezzel a betegnek (pl. neuroleptikum alkalmazása diffúz Lewy-testes demenciában) (McKeith és mtsai 2005). Ennek fényében a terápia bevezetése és változtatása előtt mindig megfontolandó, hogy az ajánlott diagnosztikus algoritmuson végighaladtunk-e.

A terápia a megfelelően megválasztott gyógyszerek alkalmazása mellett, pszicho- és szocioterápiás megfontolásokat is tartalmaz (Epperly és mtsai 2017). Mivel a beteg együttműködési készsége csökken, ezért a hozzátartozó alapos tájékoztatása és a kezelési lehetőségek megbeszélése rendkívül fontos. A leggyakrabban alkalmazott szerek a kolinészteráz-gátló készítmények, úgymint a donepezil, galantamin és rivastigmin. Ezek jellemzően az enyhe és középsúlyos stádiumban javasoltak. A közepes stádiumtól kiegészíthető a terápia memantinnal is, amely N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor gátló. Fontos faktor a társuló pszichiátria zavarok megfelelő terápiaja is, amely sokszor kifejezetten nehéz, főként az alvászavarok és az agitáltság kezelhető nehezen. A gyógyszeres terápia mellett egyre nagyobb súlyt kapnak a rehabilitációs jellegű beavatkozások is, úgymint az étrend optimalizálása, a rendszeres sportolás,



beszédterápia, a motoros és kognitív tréning. A nem-gyógyszeres beavatkozások azért is különösen fontosak, mert az elmúlt 2 évtizedben több mint 100 fázis III vizsgálatot kellett sikertelenség miatt megszakítani (Amanatkar és mtsai 2017). Többek között ennek is köszönhető, hogy a betegség gyógyításával kapcsolatos figyelem az utóbbi időben egyre jobban kiterjedt az AK-ban észlelhető egyéb társbetegségekre is.

### *7. Alvás és Alzheimer- kór*

Az elmúlt évtizedek során az alvás funkciójáról alkotott elképzelésünk drasztikusan megváltozott: míg korábban, mint passzív, az erőforrások feltöltésére szolgáló folyamatot képzeltük el, manapság egyre inkább aktív, az agyi plaszticitás alappilléreinek számító mechanizmusnak tekintjük (Raven és mtsai 2017). A tanulásban és memória folyamatokban betöltött funkciónak azonban alapvető követelménye az alvás makro és mikrostruktúrájának épsége. Az alvási struktúra tanulmányozásának leggyakoribb módja a poliszomnográfias (PSG) vizsgálat, amely során az agyi- és izomaktivitást, a szemmozgásokat, a légzési tevékenységet és a szívritmust egy időben regisztráljuk. Az agyi aktivitás elemzésének használatával az alvást különböző szakaszokra tagolhatjuk: REM (rapid eye movements) fázisra, illetve non-REM (NREM) alvásra, amely három stádiumból áll (S1, S2, S3). Mindegyik stádiumnak megvannak a jellegzetes grafoelemei, például az S2 fázisra jellemző K- komplexumok és alvási orsók. Az S3 stádium a jellegzetes hullámtevékenység miatt lassú hullámú alvásként is ismert.

Az alvásváltozások a normál öregedési folyamat jól ismert velejárói, amely során az alvás feltöredezik, az alvási látencia megnyúlik, az éjszakai felébredések száma és hosszúsága megnő, a nappali álmoságérzet fokozódik (Mander és mtsai 2017). Gyakorivá válnak az alvás-ébrenlét ciklus felborulásából adódó alvászavarok, továbbá alvásfüggő légzés és lábmozgás zavarok, például obstruktív alvási apnoe szindróma, restless leg szindróma, periódikus lábmozgás zavar szindróma. A lassú hullámú alvás mennyisége csökken, míg az S1 és S2 fázisok hossza kompenzatórikusan megnyúlik (Horvath és mtsai 2015). A REM fázis jellegzetesen intakt. További jellemző változás az alvási orsók és K-komplexumok számának csökkenése (Crowley és mtsai 2002).

Fontos megfigyelés, hogy az alvászavarok az AK predilekciós és rizikótényezői is lehetnek. Insomnia esetén leírták, hogy az alvási deprivációval párhuzamosan az AK patológiájára jellemző amiloid plakkok jelennek meg (Kang és mtsai 2009). Továbbá, az AK-nak az alvási problémák kétségkívül részjelenségei, amely során az öregedési folyamatra jellemző eltérések fokozottabban jelentkeznek, továbbá a REM fázis érintettsége is megfigyelhető (Dykierék és mtsai 1998). Feltételezhetően, ennek a szakasznak az involváltsága jelezheti a betegség progresszióját is, mivel az enyhe stádiumban normál képet mutat. Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy az alvás tanulmányozása az AK kutatás ígéretes területe, amely segíthet abban, hogy megértsük a kognitív funkciók károsodásának patomechanizmusát.

#### *8. Epilepszia és Alzheimer-kór: az epilepsiáról általában*

Az epilepszia a 6. leggyakoribb idegrendszeri betegség, amelyet időszakosan visszatérő epilepsziás rohamok jellemeznek. Előfordulási gyakoriságának csúcsai a gyermekkor időszaka, illetve az időskor. Az epilepsziás rohamok során az idegsejtek rendellenesen erős összehangoltsággal aktiválódnak, így nagyobb sejtszövetek egyidejű elektromos kisülése jön létre. A roham klinikai jellegzetességeit az határozza meg, hogy az érintett idegsejt populáció az agy melyik területén helyezkedik el, és hogy onnan milyen irányba tud tovaterjedni a rendellenes aktivitás (Fisher és mtsai 2005). A rohamok 60%-ban konvulzióval járnak, azonban a maradék 40%-ban azokat nem kíséri szemmel látható motoros tünet. A kóros aktivitás érintheti a nagyagykéreg teljes felszínét, ekkor generalizált rohamról beszélünk, vagy csak a kéreg bizonyos területeire terjed ki, ezek a fokális epilepsziás rohamok. A roham során létrejövő tüneteket az érintett kérgi terület funkciója határozza meg. A rohamok után a kérgi területek átmeneti kimerültségéből adódó tünetek jellemzőek, például Todd-parézis a mozgató kéregben zajló rohamok esetében, vagy konfúzió, pszichózis a temporális vagy a frontális lebeny tüneteként. Az epilepszia betegség azonban több annál, mint rohamok összessége. Epilepsziás működészavar hatására az érintett agyszövetben morfológiai és molukuláris elváltozások jönnek létre (Glass és mtsai 1995). A neurokémiai változások közül kiemelendő a gátló GABA neurotranszmitter szintjének csökkenése, míg a serkentő glutamaterg szinapszisok számának felszaporodása. A  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^{++}$  ATP-áz

aktivitása és a sejtek calbindin expressziója csökken, így a sejtek depolarizációs küszöbe is (Maglóczky és mtsai 1997). Erre válaszul a hippocampusban egyes gátló interneuronok axonjai sarjadzanak (ún. remodeling) (Wittner és mtsai 2001, Maglóczky 2010). A változások folyamánként nő az epileptitogenitás és epilepsziás rohamok alakulnak ki. A rohamok között az agy tevékenysége szintén eltér a normálistól és jellemzően rövid ideig tartó kóros kisülések jellemzik, amelyek hatással vannak az agyi hálózati működésekre. Ezeket összefoglalóan interiktális epileptiform jelenségeknek nevezzük. Az epilepsziával élők életminőségét elsősorban az határozza meg, hogy milyen gyakran jelentkeznek a rohamok, így a gyógyszeres törekvések fő célkitűzése a rohammentesség elérése. Az új kutatási eredmények szerint azonban az interiktális jelenségek is kifejezetten fontosak, mert az epilepsziához gyakran társuló kognitív károsodással leginkább ezek hozhatóak összefüggésbe (Sánchez és Loddenkemper 2017).

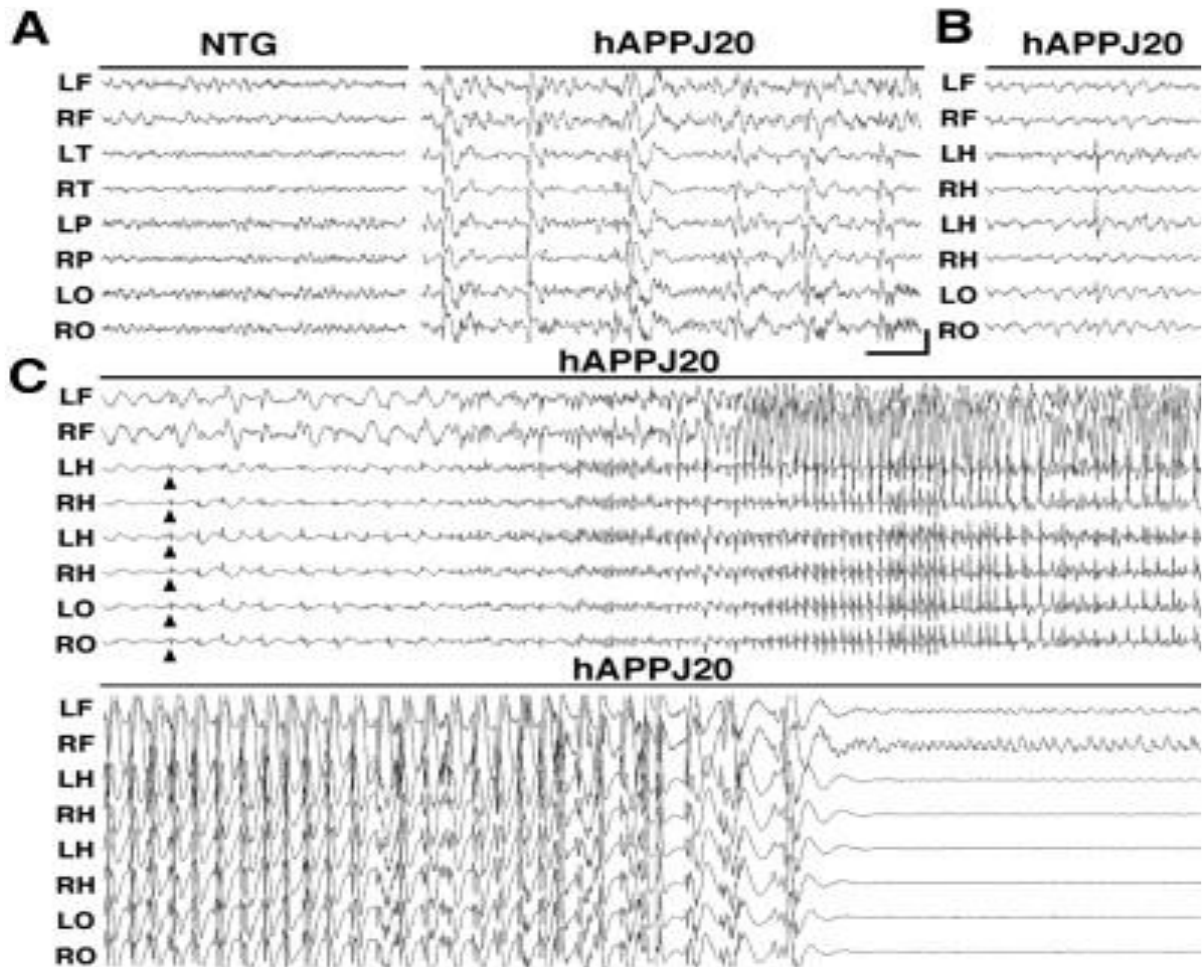
### *9. Epilepszia és Alzheimer-kór: történeti háttér*

A két betegség összekapcsolása meglehetősen új kutatási terület, csak az elmúlt évtizedben került a tudományos érdeklődés középpontjába, annak ellenére, hogy korábbi vizsgálatok már találtak átfedéseket. 1892-ben Paul Blocq és George Marinesco elsőként írta le az amiloid plakkok jelenlétét emberi agyszövetben, a minta epilepsziás rezekciókból származott (Blocq és Marinesco 1892). Később az amiloid jelenléte epilepsziás betegekből származó agyszövetben megerősítést nyert, sőt egy másik fehérjét is kimutattak ezekben a mintákban, a tau-t (Puvenna és mtsai 2016). Egy 2016-ban megjelent patológiai közleményben, amely 33 terápia refrakter epilepsziás beteg temporális lebeny rezektumaiból készült, 94%-ban azonosítottak foszforillált-tau kötegeket (Tai és mtsai 2016). További azonosságok isleírásra kerültek, pl. az AK-ra jellemző csökkent hippocampális térfogat és hippocampalis sclerosis kimutatható volt temporális lebeny epilepsziában szenvedő betegeknél is (Walker 2015), továbbá a kalcium kötő calbindin-D28k fehérje expresszió csökkenése a gyrus dentatus-ban mindkét betegségben, amely a hyperexcitáció általános markere (Riascos és mtsai 2014, Maglóczky és mtsai 1997). Funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) vizsgálattal csökkent funkcionális konnektivitást és resting-state aktivitást találtak a default mode

network (DMN) áréáiban mindkét betegség esetén (Mohan és mtsai 2016). PET vizsgálattal a bazális temporális területek hipometabolizmusa ábrázolódt mindkét esetben (Kato és mtsai 2016). Ha figyelembe vesszük, hogy az AK-ban az elsődlegesen érintett agyterület a hippocampus, amely agyunk leginkább epileptogénáréája–és egyben a leggyakoribb epilepszia típus, a temporális lebeny epilepszia (TLE) szubsztrátuma, a hasonlóságok megléte nem meghökkentő. Az Alzheimer-kórban kialakuló epilepsziás működészavar jelentőségére azonban az állatmodellekből származó megfigyelések elemzése hívta fel a figyelmet.

### *10. Epilepszia és Alzheimer-kór: állatmodellek*

Az AK tanulmányozására az elmúlt évek során számos állatmodellt hoztak létre, amelyekben jellegzetesen egy olyan gént változtattak meg, amelyik a betegség kialakulása szempontjából kiemelkedően fontos. Természetesen nem szabad az állítanunk a genetikailag manipulált állatokról, hogy AK-ban szenvednének, mindazonáltal, a patológiai változások úgymint az amiloid plakkok jelenléte, a megváltozott neurotranszmisszió és szinaptikus kapcsolatok, az neuronok degenerációja, aberráns hálózati szinkronizáció, a glutamát receptorok endocitózisa, károsodott szinaptikus plaszticitás mind-mind közös vonások a humán és állati minták között (Van Dam és de Deyn 2017). A vizsgált állatok emellett szintén csökkent funkciót mutatnak bizonyos viselkedési és tanulási tesztek elvégzése során. Jellegzetes, hogy a csökkent tanulási kapacitás erős összefüggést mutat a gyrus dentatusban található neuronok fokozott excitabilitásával (Palop és Mücke 2009), amely kapcsolatot teremt a neurodegeneratív betegségek megértésében alkalmazott excitotoxicitás hipotézissel, amely szerint a glutamát receptorok tartós aktivációja neurális diszfunkciókat okoz, így vezetve a sejt apoptotikus pusztulásához (Lau és Tymianski 2010). Ennek létjogosultságát támogatja AK-ban a memantin sikeres alkalmazása is. Mücke és munkacsoportja az Alzheimer-kór hAPPJ20 egérmodelljében generalizált interiktális tüskéket, illetve epilepsziás rohamokat azonosított mély agyi elektródák segítségével (3. ábra) (Palop és mtsai 2007).



3. Ábra. A hAPP-J20 egérmodell neurofiziológiai vizsgálatából nyert eredmények Palop és mtsai 2007-es közleménye nyomán (Palop és mtsai 2007). A vad típushoz (NTG) viszonyítva a genetikailag modifikált egértörzs gyakori interiktális epileptiform aktivitást mutat szerte a skalp EEG elektródákon (A ábra). A hippocampusba ültetett elektródákon szintén gyakori spontán epileptiform kisülések mutatkoznak (B ábra). Érdekes módon, a hippocampusból induló és a posterior parietális neocortexre is ráterjedő epilepsziás roham semmilyen látható motoros vagy viselkedésbeli tünettel nem párosult (C ábra), azt jelentős posztiktális depresszió követte (D ábra).

Érdekes módon, az egerek semmilyen motoros aktivitást nem mutattak az epilepsziás aktivitás regisztrálása közben. A modell hisztológiai elemzése során azt találták, hogy a fokozott epilepsziás aktivitásra válaszként a hippocampusban fokozódott a gátló neurotranszmittert (GABA) tartalmazó axonok száma, mintegy izolálva a hippocampuszt a többi kéregterülettől és megszakítva annak összeköttetéseit.

Ha figyelembe vesszük, hogy az AK-ról a hálózat kutatás érájában mint konnektációs szindrómáról beszélünk, ahol az egymással kommunikáló agyterületek összeköttetése patológiásan átrendeződik, ezen felismerés különös jelentőséggel bírhat (Delbeuck és mtsai 2003). Egy másik vizsgálat azt igazolta, hogy a fokozottan ingerelhető állapotban lévő neuronok jellemzően az amiloid plakkok környezetében fordulnak elő, igazolva azt, hogy az amiloid úgy változtatja meg az extracelluláris miliót, hogy a neuronok fokozott tüzelési állapotba kerülnek (Busche és mtsai 2008). A Tg2576 modell elemzése során kiderült, hogy az interiktális tüske tevékenység jellemzően alvás alatt keletkezett és már az amiloid megjelenése után kialakult, még mielőtt az egerek tüneteket mutattak volna (Westmark és mtsai 2008). Másik kísérletek azt is igazolták, hogy a fokozott interiktális tevékenység mellett egyre több amiloid plakk és tau köteg rakódott le, mintegy *circulus vitiosus*-t képezve (Dolev és mtsai 2013; Wu és mtsai 2016).

### *11. Epilepszia és Alzheimer-kór: humán vizsgálatok*

A két betegség kapcsolatára irányuló humán vizsgálatok jellemzően prevalencia vizsgálatok voltak és a rohamok előfordulásának gyakoriságát vizsgálták. A genetikai formákban egyértelműen láthatóvá vált, hogy az epilepsziás rohamok kifejezetten gyakoriak. PSEN1 mutáció esetén 37-58%-ban, PSEN2 esetén 30%-ban, míg APP esetén 57%-ban azonosítottak rohamokat (Shea és mtsai 2016). Down szindrómában, ahol az APP gén három kópia formájában fordul elő, szintén gyakori AK mellett az epilepszia betegség jelenléte is (Menéndez 2005). Myoklonusok, amelyeket általánosságban a kérgi hyperexcitabilitás jelének tekintünk, 7-10%-os prevalenciával fordul elő AK-ban (Hauser és mtsai 1986), azonban a súlyos stádiummal együtt a kumulatív rizikó eléri a 80%-ot is (Chen és mtsai 1991). Az AK nem-genetikai formájában is voltak ilyen jellegű vizsgálatok tizenhét alkalommal, azonban ezek eredménye meglepően változatos, epilepsziát 0.5% és 64% között találtak, azonban az eredmények az átlag populációval összehasonlítva gyakoribb előfordulást mutattak (1. táblázat) (Horvath és mtsai 2016 B). Továbbá két fontos vizsgálat eleve AK és epilepsziás betegek esetén vizsgálta a rohamok megjelenését (Cretin és mtsai 2016; Sarkis és mtsai 2016). Mi lehet mégis az eltérő számadatok magyarázata? Áttekintve a

vizsgálatokat látható, hogy azok általában retrospektív módszert használtak és a diagnózist ritkán erősítették meg posztmortem hisztológiával (kivéve: Mendez és mtsai 1994; Hauser és mtsai 1986; Risse és mtsai 1990; Cabrejo és mtsai 2006). Az AK diagnózisához szükséges paramétereket nem vették minden esetben figyelembe, az epilepsziás rohamokra hajlamosító faktorokat nem zárták ki minden esetben, az epilepszia diagnózisa sem volt egyértelmű. A betegek állapota változó volt (bizonyos vizsgálatok csak súlyos stádiumú (pl. Hauser és mtsai 1986), mások csak enyhe állapotúakat elemeztek (pl. Scarneas és mtsai 2009)), elektroencefalográfiás vizsgálatot (EEG-t) csak egy vizsgálatban alkalmaztak (Vossel és mtsai 2013). Familiális AK-ban szenvedő betegeket csak egy esetben vizsgálták (Cabrejo és mtsai 2006). Fontos megemlíteni, hogy a vizsgálatok többségénél (kettő kivételével: Vossel és mtsai 2013, Amatniek és mtsai 2006)) kizárták azokat a betegeket, amelyeknél a rohamok a kognitív tünetek előtt jelentkeztek, holott ma már tudjuk, hogy az epilepsziás rohamok gyakran a prodróma fázisban, pár évvel az első memória panaszok előtt is jelentkezhetnek (Vossel és mtsai 2013). A rohamok jelenléte és az AK progressziója összefüggésének vizsgálata csak egy elemzésben történt meg, feltételezve, hogy az epilepszia gyorsítja azt (Volicer és mtsai 1995). Összefoglalva tehát rendkívül változatos metodológiával rendelkeznek és feltételezhetően ennek köszönhető, hogy jelentősen eltérő eredményeket mutatnak.

Sajnálatos módon a rohamok szemiológiai elemzése és az arra hajlamosító rizikófaktorok áttekintése csak kevés vizsgálatban történt meg. Ezek alapján úgy látszik, hogy főként súlyosabb stádiumban jelentkeznek és jellemzően motoros tünetekkel nem járó, komplex parciális rohamok fordulnak elő AK-ban (Romanelli és mtsai 1990, Vossel és mtsai 2013, Amatniek és mtsai 2006). Bizonyos AK-ban gyakran látható jelenségek, mint fémes íz érzése, *déjà vu* vagy *jamais vu*, rövid amnesztikus epizód, elbambulás esetén nehéz lehet tisztázni, hogy epilepsziás rohamjelenség van-e a háttérben (Vossel és mtsai 2013). Ennek fényében érthető, hogy az EEG használata nélkül ez a kérdés nem válaszolható meg, mivel idős, AK-ban szenvedő betegek esetén a komplex parciális, nem-motoros rohamok észlelése kifejezetten nehéz. Ilyen esetekben a sztereotíp mintázat és az interiktális jelenségek megléte segíthet az epilepszia kizárásában vagy megerősítésében. Mint feljebb ismertetésre került, az epilepszia modern szemlélete szerint az interiktális események elemzése szintén kiemelkedően fontos. Sajnálatosan, ez mindösszesen négy vizsgálatban történt meg,

amelyekben 23, 38, 36 és 62 százalékban volt kimutatható interiktális aktivitás (Cretin és mtsai 2016; Rao és mtsai 2009; Sarkis és mtsai 2016; Vossel és mtsai 2013). Vossel és munkatársai vizsgálatában az interiktális epileptiform aktivitás 4-szer gyakrabban fordult elő az AK betegeknél, mint a kontroll csoportban, ráadásul az interiktális kóros aktivitás jelenléte esetén a betegség progressziója 2.5-ször gyorsabb volt (Vossel és mtsai 2016). Mindezek fényében megfogalmazható az igény egy prospektív prevalencia vizsgálatra, amely erősen szelektált betegpopuláción történik, EEG használata mellett (Noebels 2011).

1. Táblázat. Humán prevalencia vizsgálatok az AK-ban előforduló epilepsziás rohamok tekintetében (Horváth és mtsai 2016 B).

Vizsgálat	Helyszín	AK betegek száma	Kora	Vizsgálat elrendezése	Roham prevalencia
Hauser és mtsai 1986	New York, USA	83	55-	Retrospektív, posztmortem hisztológia	9.6%
Risse és mtsai 1990	Washington, USA	28	51–83	Prospektív kohort, kórházi betegek, posztmortem hisztológia	64%
Romanelli és mtsai, 1990	Washington, USA	44	71.5±4.9	Prospektív eset-kontroll, enyhe stádiumú kórházi betegek, 1 centrum	16%
McAreavey és mtsai 1992	Dundee, Skócia	208	58–94	Keresztmetszeti retrospektív, kórházi betegek, 1 centrum	9%
Mendez és mtsai 1994	Minnesota, USA	446	64.1±8.8	Retrospektív, agy-bank	17%
Volicer és mtsai 1995	Bedford, USA	75	70.6±4.4	Keresztmetszeti, kórházi betegek, 1 centrum	36%
Hesdorffer és mtsai 1996	New York, USA	145	55-94	Populációs, eset-kontroll	11%
Lozsadi és Larner 2006	Liverpool, UK	177	49–84	Retrospektív kohort, demencia klinika kórházi betegek, 1 centrum	6.8%



Amatniek és mtsai 2006	New York, USA	233	50-	Prospektív kohort, enyhe stádiumú kórházi betegek, 3 centrum	7.75%
Cabrejo és mtsai 2006	Rouen, Franciaország	21	46-75	Retrospektív, posztmortem hisztológia, familiális APP mutáció esetében	57%
Scarmeas és mtsai 2009	New York, USA	453	74.4±8.9	Prospektív kohort, enyhe stádiumú kórházi betegek, 3 centrum	1.5%
Rao és mtsai 2009	Rochester, USA	1738	50-100	Retrospektív kohort, MCI és AK regiszter	3.6%
Bernardi és mtsai 2010	Róma, Olaszország	145	51–91	Retrospektív, kórházi betegek, 1 centrum	9.7%
Irizzary és mtsai 2012	North Carolina, USA; Stockley Park, UK	3078	74.5±9.5	Kohort, enyhe-közepes stádiumú betegek, 10 centrum	0.5%
Imfeld és mtsai 2013	Bázel, Svájc	6932	80.7±6.7	Nested eset-kontroll, UK háziiorvosi regiszter	1.3%
Vossel és mtsai 2013	San Francisco, USA	1024	58-	Retrospektív	4.1%
Sherzai és mtsai 2014	Loma Linda, USA	3491795	68-	Keresztmetszeti, fekvő betegek nemzeti regisztere	1.5%

## 12. Epilepszia és Alzheimer-kór: az EEG használata

Az epilepszia diagnózisának és az agyi tevékenység vizsgálatának legalapvetőbb eszköze az EEG. Az eszköz Richard Caton állatkísérleteit követően, Hans Berger felfedezéseként látott napvilágot 1929-ben, amelynek azt követően a 20. század folyamán számos különböző módszere terjedt el.

Míg az epilepszia kivizsgálása az EEG klinikai alkalmazása nélkül elképzelhetetlen, addig a kognitív betegségek obszervációjában az EEG vizsgálat nem része a diagnosztikus algoritmusoknak (NICE 2006). Különösen meglepő ez annak

fényében, hogy milyen jelentős számú és horderejű kutatás foglalkozik az EEG, mint demencia biomarker szerepével. Úgy tűnik, hogy nagy hatékonysággal használható spektrális, koherencia és kiváltott válasz elemzések állnak rendelkezésre az MCI kimutatására, a progresszió követésére, a gyógyszerhatások ellenőrzésére, és a demenciák differenciál diagnosztikájára (Horvath és mtsai 2018). Feltételezhető, hogy a klinikai gyakorlatban szintén kihasználható lehet az EEG vizsgálat, pl. egy pszichiátriai beteg esetén az epilepsziás roham és a disszociatív epizód elkülönítésében. A módszer jelentőségét fokozza, hogy epilepsziás betegek körében gyakoribbak a pszichiátriai zavarok és *vica versa* (Krishnamoorthy 2001). Amennyiben a beteg kognitív károsodásban is szenved, a kihívás még nagyobb. Magunk is ismertettünk olyan esetet, amelyben a demenciával diagnosztizált betegnél az EEG status epilepticust mutatott (Horvath és mtsai 2016 C). Talán már ez alapján felvethető, hogy az EEG vizsgálat mindenképpen szükséges lenne demencia kivizsgálási folyamatában, a kérdés azonban adódik, hogy milyen modalitást válasszunk.

Liedorp és munkatársai szisztematikusan megvizsgálták 1674 demens beteg rutin EEG felvételeit és mindössze 3%-ban találtak interiktális jelenségeket, amely meglepően alacsony számadat; főként, ha a fent írtakat is figyelembe vesszük, miszerint demenciában gyakoribbak az epilepsziás rohamok (Liedorp és mtsai 2010). Ebből tehát az következne, hogy az epilepsziás rohamok interiktális tevékenység nélkül jelentkeznek nagy gyakorisággal, ami viszont meglehetősen valószínűtlen. Ugyanezen vizsgálatban, amikor klinikailag látható epilepsziás rohamokat produkáló betegeket vizsgáltak, csak 26%-ban találtak interiktális jelenségeket. Feltételezhető tehát, hogy a rutin EEG szenzitivitása alacsony ebben az esetben, amely nem is meglepő, hiszen ismert, hogy a rutin 30 perces EEG érzékenysége bizonyítottan TLE-ben szenvedő betegek esetén is mindössze 25-56% (Smith 2005).

Egy lehetséges eljárás az érzékenység növelésére, ha az elektródákat a feltételezhető fókuszhoz közelebb helyezjük el, így rövidítve a vezetőközeg hosszát. TLE kivizsgálásában a foramen ovale (FO) beültetés több évtized óta biztonsággal és magas prediktív értékkel végzett módszer, amellyel képes vagyunk közvetlenül a parahippokampális gyrus mellől regisztrálni az EEG aktivitást (Pastor és mtsai 2008). Az FO elektróda sebészi gyakorlatba történő bevezetése HG Wieser és MG Yasargil által történt 1984-ben (Wieser és mtsai 1985). Az elektróda behelyezése szemi-invazív

technika, mivel a csontos koponya egy előre preformált nyílásán, a foramen ovale-n keresztül történik, így nem szükséges a koponya megnyitása, mint az epilepszia invazív kivizsgálása esetében. Magyarországon a technika bevezetése 1996-ban történt meg. Az FO elektródával történő video-EEG kivizsgálás rendkívül sikeresnek bizonyult temporális lebeny epilepsziában. Torre és munkacsoportja azt igazolta, hogy TLE esetén a tüskék 70%-a kizárólag az FO elektródán regisztrálható a skalp elektródákon nem (Torre és mtsai 1999). Clemens és munkacsoportja szintén 2-10-szer nagyobb tüske tüzelési rátát látott ezen elektródákon (Clemens és mtsai 2003). Úgy tűnik, hogy az FO-val történő sebészeti beavatkozás előtti kivizsgálás a mesio-temporális lebeny epilepsziás betegek 90%-ban pontosan határozza meg a rohamkiindulás helyét (Nilsson és mtsai 2009). Egy frissen megjelent tanulmány igazolta, hogy AK-ban szintén lehet regisztrálni FO elektródákon epilepsziás aktivitást, rohamot és interiktális jelenséget is, akkor is, amikor a skalp elektródák epilepsziás működészavart nem jeleznek (Lam és mtsai 2017).

Egy másik, nem-invazív és ezért könnyebben alkalmazható megoldás lehet a skalpról elvezetett EEG regisztrátum hosszúságának növelése. Fowle és Binnie vizsgálatai alapján, az alvás során felvett EEG már önmagában 80%-ra növeli az EEG szenzitivitását, amelyet ha hosszú regisztrálással egészítünk ki, kifejezetten érzékeny módszert nyerünk (Fowle és Binnie 2000). A holter-EEG analíziseknek az epilepszia kivizsgálásában elemi szerepe van, ezzel szemben AK esetén mindössze két vizsgálat használt 24-órás EEG-t vagy ismételt EEG felvételi módszert (Vossel és mtsai 2013; Vossel és mtsai 2016). Ezek a vizsgálatok azonban kifejezetten gyakorinak találták az epilepsziás rohamok és interiktális jelenségek előfordulását. A kérdés azonban adódik, hogy a demenciában érintett betegek esetén mennyire használható a holter-EEG monitorozás, hiszen feltételezhetően a betegek kevésbé viselik jól annak kötöttségét.

A kérdés tehát, a rendelkezésre álló adatok alacsony száma és a metodikai különbözősége miatt továbbra is nyitott: milyen EEG modalitást válasszunk Alzheimer-kóros betegeknél az epilepszia megbízható diagnózisa érdekében.

### *13. Epilepszia és Alzheimer-kór: terápiás lehetőségek*

Jelenleg 26 elérhető antiepileptikumot (antiepileptic drug- AED) használhatunk, amelyek megfelelő alkalmazása esetén az epilepsziás betegek 70%-ánál tökéletes rohamkontroll érhető el (French és mtsai 2004). Mindazonáltal, a gyógyszer kiválasztása megfelelő jártasságot igényel, mert az adott készítmény általában csak speciális rohamtípusok ellen hatékony, továbbá szinte minden szer esetén számolhatunk akár súlyos mellékhatásokkal is. AK esetében ideális esetben a választott AED az epilepszia és a kognitív károsodás hasonló patofiziológiai mechanizmusát támadja. Az AK állatmodelljeiben számos AED sikerrel került alkalmazásra. Zaman és munkatársai vizsgálatában a benzodiazepinnel (BDZ) kezelt PSEN-1 transzgénikus egerek esetében sikerrel volt csökkenthető a szinaptikus potenciáció (Zaman és mtsai 2000). A valproát (VPA) szintén ígéretes szernek tűnik, hiszen képes lehet az apoptotikus aktivitás mérséklésére a bcl-2 gén gátlásán keresztül, a szinapszisok számának és a memória konszolidáció hatékonyságának növelésére a hiszton deacetilázók gátlása révén, továbbá a neprilysin expressziójának fokozására, amely béta-amiloid degradáló proteáz (Zhang és mtsai 2010). Ennek megfelelően a VPA alkalmazása valóban csökkentette az amiloid plakkok mennyiségét és javította a memória teljesítményt állatmodellek esetében (Qing és mtsai 2008). A lacosamid (LAC) és lamotrigin (LTG) szintén sikerrel kerültek alkalmazásra, csökkentve az amiloid-függő hiperexcitáció mértékét (Cole és mtsai 2007; Ziyatdinova és mtsai 2011). Sanchez és munkatársai számos AED-t vizsgáltak és megállapították, hogy a levetiracetam (LEV) a legalkalmasabb a szinaptikus funkciók helyreállítására, a spike aktivitás csökkentésére, a hippocampus remodelling korlátozására és a tanulási és memória deficit mérséklésére (Sanchez és mtsai 2012). A LEV superior szerepe szintén megerősítésre került Shi és munkatársai vizsgálatában (Shi és mtsai 2013).

Humán AK vizsgálatokban az AED alkalmazása kifejezetten komplikált, hiszen idős átlagéletkorú betegekről van szó, általában súlyos komorbiditásokkal. Például az AK-ban gyakorta alkalmazott antidepresszánsok és neuroleptikumok önmagukban rohamprovokáló hatással rendelkezhetnek (Pisani és mtsai 2002). Farmakokinetikai szempontból szintén bonyolult a döntés, figyelembe kell vennünk a máj csökkent detoxikációs aktivitását, a redukált vesefunkciót és a plazmamolekulák csökkent szintjét. Ennek megfelelően a humán vizsgálatok eredményeinek értelmezése jóval nehezebb. A 90-es években a BDZ-k alkalmazása rendkívül elterjedt volt AK-ban, majd

azt követően kizorult, hogy bizonyos vizsgálatok alapján rontják a kognitív teljesítményt és gyakoribbá teszik az eséseket (Paterniti és mtsai 2002; Hartikainen és mtsai 2007). Szintén igazolt, hogy a krónikusan BDZ-t használók hajlamosabbak AK kialakulására (de Gage és mtsai 2012). Ennek fényében érthető, hogy a BDZ-ek nem alkalmasak krónikus roham kontrollra és demenciában, továbbá demencia rizikó esetén használatuk nem ajánlott. A VPA használata szintén nem kedvező, mivel nehezen tolerálható idős emberek számára, ráadásul a hippocampus volumetriás adatok alapján növeli az atrófia mértékét (Fleischer és mtsai 2011). A LAC és LTG alkalmazása során a kognitív teljesítmény ugyan enyhén javult, azonban a betegek 28%-a súlyos, nehezen tolerálható mellékhatásokról számolt be (Tekin és mtsai 1998; Beyreuther és mtsai 2007). A legígéretesebb AED AK esetében a LEV (Vossel és mtsai 2013). Belcastro és Cumbo munkacsoportjainak vizsgálatában a LEV alkalmazása során javult a betegek kognitív teljesítménye, kifejezetten jó tolerálhatóság mellett (Cumbo és Ligori 2010, Belcastro és mtsai 2007). Bakker és munkatársai szintén pozitív eredményekről számoltak be LEV MCI-ban történő adminisztrációja mellett (Bakker és mtsai 2015). Összességében a változatos vizsgálati protokollok és a kevés elérhető adat miatt nehezen fogalmazható meg konszenzus arról, hogy milyen AED-t válasszunk AK esetében, feltételezhetően az időskorban történő, jól tolerálható AED-kat kell megfontolnunk, monoterápiában, alacsony dózisban (2. táblázat).

2. Táblázat. Antiepileptikumok terápiás hatékonyságát elemző vizsgálatok eredményei az Alzheimer-függő epilepszia kezelésében (Horváth és mtsai 2016 B). LTG: lamotrigin, LEV: levetiracetam, PB: phenobarbitál, MMSE: Mini-Mental State Examination, VPA: valproát, PHE: phenitoin.

Vizsgálat	AK betegek száma	Kor	Vizsgálati elrendezés	AED típusa	Kimenetel
Tekin és mtsai 1998	11	66.9±7.4	Kettős kontroll, kereszt-metszeti	150mg/300mg/nap LTG 8 hétig	Pozitív változás ADAS-Cog értékben, megnevezésben, szöfelismerésben, hangulati panaszokban 300mg mellett
Belcastro	233	71.9 ±	Prospektív,	500/1000/2000	80% rohammentes, 14%

és mtsai 2007		7.3	megfigyelő	mg/nap LEV 1 évig	mellékhatás 1500- 2000mg mellett
Cumbo és mtsai 2010	95	átlag: 71.7	Prospektív, randomizált , háromkarú parallel- csoportok, eset- kontroll	956 mg LEV, 90 mg PB, 57.5 mg LTG átlag/nap 1 évig	Reagált: 71%LEV, 64%PB, 58%LTG; Mellékhatás: 17%LEV, 43%PB, 28%LTG MMSE változás: 0.23LEV, -1.57PB, -0.64LTG
Fleisher és mtsai 2011	313	átlag: 74.5	Prospektív, kettős vak, placebo kontroll	10–12 mg/kg/nap VPA 2 évig	MMSE és hippocampus volumetria csökkenés
Vossel és mtsai 2013	42	58-	Retro- spektív, megfigyelő	50-60mg LTG; 250-3000mg LEV; 100- 600mg PHE; 250-1500 mg/ nap	Reagált: 94%LTG, 94%LEV,50%PHE, 8% VPA; Toleráltság:72%LTG, 78%LEV, 22%PHE, 82% VPA

## 2. Célkitűzések

1. Megvizsgálni a 24 órás EEG jelentőségét az AK-ban megjelenő epilepszia diagnózisában.
2. Meghatározni az epilepsziás rohamok prevalenciáját, szemiológiai jellemzőit és rizikófaktorait szigorú kritériumok szerint kiválogatott AK betegek csoportjában, retrospektív és prospektív vizsgálati elrendezésben.
3. Meghatározni az interiktális jelenségek prevalenciáját és fő jellemzőit szigorú kritériumok szerint kiválogatott AK betegek csoportjában, prospektív vizsgálati elrendezésben.
4. Meghatározni az AK betegek alvási makrostruktúráját.
5. Meghatározni az interiktális jelenségek AK progressziójára gyakorolt hatását.
6. Megvizsgálni a foramenovale beültetés és monitorozás lehetőségeit a demenciában megjelenő epilepszia kivizsgálásában.

### 3. Módszerek

#### 1. A 24-órás EEG vizsgálat jelentősége az epilepszia diagnosztikájában AK betegek esetében

A 2015-ös év folyamán öt AK-ban szenvedő beteget választottunk a protokoll kidolgozásához. Mind az 5 AK-ban szenvedő beteg az Országos Klinikai Idegtudományi Osztályára került felvételre epilepsziás rohamok kivizsgálása miatt. Az 1-7. pontban leírt vizsgálatokat az Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ Orvostechnikai Főosztályának országos etikai engedélyével végeztük (024505/2015/OTIG). Az AK diagnózisát a NIA-AA aktuális kritériumrendszerét követve állítottuk fel (3. táblázat) (McKhann és mtsai 2011).

3. Táblázat. Az Alzheimer-kór aktuális NIA- AA kritériumrendszere. Az AK diagnózisához az A kritérium teljesülése mellett legalább egy szupportív kritérium jelenléte szükséges.

<p><b>Alapvető kritériumok</b></p> <p>A, Korai és jelentős epizódikus memóriakárosodás az alábbi jellemzőkkel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Beteg vagy hozzátartozó által észlelt, jelentős, progresszív változás a memória funkciókban legalább 6 hónap időtávlatban</li> <li>-Objektívan, neuropszichológiai vagy klinikai vizsgálattal azonosított epizódikus memória zavar</li> <li>-Az epizódikus memória zavar az AK első tüneteként jelentkezett önállóan vagy egyéb panaszok kíséretében</li> </ul>
<p><b>Szupportív kritériumok</b></p> <p>B, Medialis temporális lebeny atrófia</p> <p>Bifrontalis-bitemporalis atrófia a hippocampus, amygdala, entorhinalis kéreg volumen vesztésével koponya MRI vizuális analízisével vagy mennyiségi volumetriás méréssel</p>
<p>C, Kóros liquorbiomarker értékek</p>



Csökkent amiloid-béta 1-42 koncentráció, emelkedett tau vagy p-tau értékek Bármilyen más validált liquor biomarker
D, PET biomarker pozitivitás Csökkent glükóz metabolizmus bilaterálisan a temporo-parietális területeken Más validált PET trészter (amiloid, tau PET)
E, Bizonyított autoszomális domináns AK mutáció

A PET és liquor vizsgálatok jelentős költségigényére tekintettel a hazánkban is széles körben hozzáférhető strukturális MR vizsgálat vizuális elemzését választottuk a megerősítő kritériumok közül. Az epilepszia diagnózisának az International League Against Epilepsy (ILAE) aktuális ajánlását tekintettük, tehát legalább 2 nem provokált sztereotip epilepsziás roham, melyek között legalább 24 óra telik el (Fisher és mtsai 2014). A vizsgálati elrendezést szigorítandó, minden lehetséges rohamprovokáló tényezőt kizáró okként vettünk figyelembe: antipszichotikus, benzodiazepin, antihisztamin vagy antidepresszáns terápia a vizsgálatot megelőző 1 hónapban; bitemporális-bifrontális atrófián kívül léziók a koponya MR felvételen Frisoni és munkacsoportja vizsgálatait alapul véve (Laakso és mtsai 2000); alkohol vagy drogfüggőség; központi idegrendszeri infekció, koponya trauma, skizofrénia, skizoaffektív zavar, major depresszió, elektrokonvulzív terápia az anamnézisben; korábbi stroke; vese- vagy májelégtelenség; kezeletlen hipotireózis; B12 vitamin hiány. Bár az epilepsziás rohamok megelőzhetik az AK első tüneteit, jelen vizsgálatban azok jelentkezése a kognitív panaszok előtt szintén kizárási kritérium volt. Részletes labor vizsgálatot végeztünk, kiterjesztve a réz, cöroloplazmin, vas, TSH értékekre is. Ezek elemzése a demencia kivizsgálásának minden esetben részét kell, hogy képezzék.

A neuropszichológiai vizsgálat során a kognitív funkciókat AKV vizsgálattal teszteltük, a szorongásos és depressziós panaszok kizárására a Spielberger Állapot- és Vonásszorongás Skálát (Spielberger State Trait Anxiety Inventory- STAI) és a Beck-féle Depressziós Skála II-es változatát (Beck Depression Inventory II- BDI II) használtuk. Az AKV az MCI és a demencia kivizsgálására használatos, így mellett is elvégezhető teszt, amely nagy szenzitivitással (94%) és specificitással (89%) rendelkezik a demencia differenciál diagnosztikájában (Dudas és mtsai 2005). Öt fontos

dómént teszttel, a nyelvi, a verbális fluencia, a memória, a figyelmi-orientációs és a tér-  
 vizuális készségeket. A teszten összesen 100 pont érhető el, átlagos 12 évnyi edukációt  
 követően a kritikus, demenciát jelző határértékek 50-59 éves kor között 86, 60-69 éves  
 kor között 85, 70-75 éves kor között 84. 82-re csökkentve a határértéket már kortól  
 függetlenül 84%-ban szenzitív és 100%-ban specifikus a teszt. A vizsgálat jelentős  
 előnye, hogy tartalmazza az MMSE értéket is, amely ismeretével becsülhető a demencia  
 súlyossága és lehetőséget ad a korábbi vizsgálatokkal való összehasonlításra, mivel ezt  
 az adatot minden jelentős publikáció tartalmazza (Cockrell és Folstein 2002). Fontos  
 kiemelni, hogy az MMSE szenzitivitása és specifitása alacsony, tehát normál  
 tartományba eső értékek esetén is lehetséges demencia. A hagyományosan használatos  
 határértékei: normális tartomány 24-30 pont; enyhe demencia 15-23 pont; közepes fokú  
 demencia 10-14 pont; súlyos fokú demencia <10pont. Az AKV további hasznos  
 sajátossága, hogy tartalmazza az úgynevezett VNy/ OM hányadost ((verbális fluencia  
 pontszám+ nyelv pontszám)/ (orientáció pontszám+ memória pontszám)), amely  
 segítséget nyújt az AK és FTD sokszor komplikált differenciál diagnosztikájához  
 (Torralva és mtsai 2009). Amennyiben az érték 2.2 alatt van, úgy az FTD diagnózis  
 valószínűbb, míg ha 3.2 fölött, úgy az AK diagnózisa. A STAI és BDI-II felvétele  
 szintén elengedhetetlen, hiszen a depressziós és súlyos szorongásos tünetek könnyedén  
 utánozhatják a kognitív károsodás tüneteit (lásd feljebb). A STAI Y formája egy  
 önkítöltős kérdőív, amelyet Charles Spielberger és munkatársai hoztak létre 1983-ban.  
 A teszt során mind az állapot, mind a vonásszorongás tesztelésére 20-20 kérdést kell  
 megválaszolni 1-4-ig terjedő pontértékkel. Az elmúlt évtizedekben a vonás értékek  
 használata (STAI-T) széles körben elterjedt a pszichiátriai kutatások és klinikai  
 gyakorlat területén a szorongásos zavarok mérésére (Spielberger 2010). Nagy  
 elemszámú mintát figyelembe véve a 45 alatt érték kifejezetten enyhe szorongásnak  
 feleltethető meg, míg a 65 fölötti jelentősen erősnek (Horvath és mtsai 2016 A). A  
 depressziós tünetek vizsgálatára alkalmazott BDI II az Aaron T. Beck által 1972-ben  
 létrehozott önkítöltős kérdőív 1996-ban a Diagnostic and Statistical Manual of Mental  
 Disorders IV-es (DSM- IV) változatához adaptált modern változata (Beck és mtsai  
 1996). Széles körben használt skála, amelynél 21 kérdést kell megválaszolni, lehetséges  
 1-3-ig terjedő pontértékekkel. A 0-13 tartomány minimális, a 14-19-es enyhe, a 20-28-  
 as közepes, míg a 29 fölötti értékek súlyos depressziós tüneteket jelölnek.

A neuropszichológiai vizsgálatokat követően a betegek 24 órás EEG monitorizálásra kerültek, 34 csatornás hordozható EEG segítségével (Micromed Morpheus Poliszomnográf, 10-20 elektródás elrendezés), 128Hz-es mintavételezési frekvenciával. Az EEG felvételek áttekintése bipoláris montázssal, 10mikroV/mm erősítéssel, 70Hz-es felülvágó és 0.53Hz-es alulvágó filterrel, 50Hz-es lyukszűrővel történt. Az elsődleges cél az interiktális epileptiform aktivitás (IEA) azonosítása volt, mivel amennyiben epilepsziás roham gyanújában fokálisan interiktális jelenségeket látni az EEG-n, úgy az epilepszia diagnózisa valószínű (Engel 2001). Epileptiform aktivitásnak tekintettük azokat a paroxizmális meredek grafoelemeket (tüskék vagy meredek hullámok), amelyeknek hosszúsága 20 és 200ms közé esik, a háttéraktivitás diszrupciójához kötött és jellegzetesen lassú hullám követi. Morfológiai szempontból epileptiformnak tekintettük a lokálisan vagy generalizáltan jelentkező tüske (spike) és meredek hullám (sharp wave) mintát, a tüske-hullám (spike-and-wave) mintát és a több mint 3s hosszúságú ritmikus szinkronizációt (Noachtar és Rémi 2009). Az EEG felvételeket két független vizsgáló értékelte, epileptiformnak tekintettük a grafoelemet, amennyiben mindkettőn egymástól függetlenül annak minősítették. Az IEA mennyiségi jellemzéséhez a detekciós valószínűségi indexet (DVI) vezettük be, amely az egy adott idő alatt látott IEA száma osztva a 24 óra alatt detektált összes IEA számával. Például amennyiben 21 és 22 óra között 3 eseményt regisztráltunk, a nap során pedig 30-at, úgy az adott órában a DVI 10%. Az IEA előfordulását szintén vizsgáltunk a különböző alvási stádiumokhoz mérve. Az alvási stádiumok meghatározása manuálisan történt a módosított Rechtschaffen-Kales kritériumok szerint (Moser és mtsai 2009). A IEA eltérő alvófázisokhoz történő viszonyát ANOVA analízissel elemeztük.

Az optimális monitorozási hossz megállapításához a 24 órás felvételt 30 perc, 1 óra, 2 óra, 4 óra, 8 óra hosszúságú szakaszokra osztottuk, majd megvizsgáltuk, hogy az egyes szakaszokban előfordul-e IEA. Amennyiben legalább egy esemény látható volt, úgy a szakaszt pozitívnak tekintettük, amennyiben egy sem volt regisztrálható, úgy negatívnak. Az EEG szenzitivitását a pozitív és az összes szakasz hányadosaként adtuk meg. Például amennyiben a 3 darab 8 órás szakasz közül csak az egyikben volt látható IEA, úgy a szenzitivitás értéke 1/3, tehát 33%. Megfelelő határértéknek a 80%-ot tekintettük, amely megfelel az általános klinikai gyakorlatban használatos tesztek szenzitivitási minimumának (Lalkhen és McCluskey 2008). A szakasz hossza és az

EEG szenzitivitása közti összefüggést Pearson-korrelációval vizsgáltuk. Az eltérő hosszúságú szakaszok szenzitivitását szintén megnéztük napszaki függésben, 0-8 óra, 8-16 óra és 16-24 óra között. Ennek értékeit ANOVA analízissel, majd posthoc Bonferroni-teszttel elemeztük. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk.

## *2. Az epilepsziás rohamok prevalenciája, szemiológiája és rizikó faktorai*

2015 januárja és 2017 májusa között ötvenhét fekvőbeteget vizsgáltunk intézetünkben Alzheimer-kór beutaló iránydiagnózzal. Az 1. metodológiai pontban ismertetettek szerint elvégeztük a diagnózis pontosítását, majd ahol az AK kritériumainak megfelelt a beteg és az Alzheimer-kór valószínűsíthető volt, részletes neuropszichológiai vizsgálatot végeztünk. Ennek kivitelezése a már leírt tesztek segítségével történt. A klinikai vizsgálat során rögzítettük a kognitív tünetek kezdetét, a diagnózis időpontját, az első rohamnak imponáló jelenség idejét, a résztvevő korát, nemét, kezességét és edukációs éveinek számát, továbbá a demenciát célzó gyógyszerek használatát. Az AK kezdetét a beteg vagy hozzátartozó által említett első kognitív panaszok jelentették. Ezt követően felvettük a részletes epileptológiai anamnézist, különös tekintettel az anamnesztikusan előforduló sztereotipen visszatérő rohamjelenségekre. Ezután 24-órás Holter EEG felvételt készítettünk, amelyet az ismertetettek szerint értékeltünk. Az epilepszia diagnózisát az aktuális ILAE ajánlás szerint két visszatérő, sztereotip, egymástól legalább 24 óra különbséggel jelentkező roham vagy egy roham és megfigyelhető interiktális EEG jelenségek adták (Fisher és mtsai 2014). A rohamokat besoroltuk az aktuálisan használt ILAE klasszifikációs sémák szerint generalizált, szimplex parciális, komplex parciális csoportokba, különös tekintettel arra, hogy konvulzióval jártak-e vagy nem. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy az ILAE 2017-ben új rohamklasszifikációs sémát vezetett be, azonban vizsgálatunk kezdetén 2014-ben ez még nem volt elérhető, továbbá a 2017-es séma implementálása a klinikai gyakorlatba bizonyosan éveket fog igénybe venni, így aktuális használata nehezítené az eredmények értékelését. A rohamok szemiológiai jellemzőit az általános epileptológiai fogalmakkal írtuk le. Annál a betegnél, ahol legalább egy végtag rángatózásával járó roham előfordult, ott konvulzív rohamról beszéltünk. Generalizált

volt a roham amennyiben mindkét félteke bevonódott, a roham tünetei mind a négyvégtagon észlelhetőek voltak. Simplex parciális volt amennyiben egy fokális tünet mellett nem alakult ki tudatzavar és komplex parciális akkor, ha tudatzavar vagy kognitív funkciózavar is kíséerte.

A potenciális predikciós tényezők kijelölése a korábbi epileptológiai gyakorlatból ismert rizikófaktorok alapján történt (4. táblázat) (Kotsopoulos és mtsai 2005). Az ismert provokáló tényezők, mint meglévő egyéb neurológiai betegség, strukturális agyi eltérések, akut laboreltérések, súlyos pszichés és belszervi betegségek eleve a betegbeválasztás során kizárásra kerültek.

4. Táblázat. A korábbi irodalomból ismert lehetséges roham predilekciós tényezők.

Demográfiai jellemzők	Nem, kor, rassz, edukáció
Klinikai jellemzők	Betegségkezdet (a beteg/ hozzátartozó által jelzett első kognitív panasz jelentkezésétől), a betegség súlyossága (AKV érték)

Az adatok áttekintése után az AK betegeket két csoportra osztottuk: AK és epilepsziás rohamok vs. AK epilepsziás rohamok és epileptiform jelek nélkül. Ezt követően a két csoportot t-tesztel és Khi négyzet próbákkal statisztikailag összehasonlítottuk a lehetséges predilekciós tényezők szempontjából. Amennyiben a kapott valószínűségi érték (p) 0.05 alatt volt, mint lehetséges befolyásoló tényezőt tekintettük a vizsgált paramétert. Ezt követően általános lineáris modell segítségével (general linear model- GLM) összehasonlítottuk a két csoportot olyan módon, hogy a vizsgálandó paramétert, mint függő változót adtuk a modellhez, fix faktornak a csoporthoz tartozást tekintettük, minden más potenciális befolyásoló tényezőt (tehát, ahol a 2 csoport közti különbség szignifikáns volt) pedig kovariánsként. Ezt minden szignifikánsan eltérő paraméter esetén külön-külön elvégeztük. Abban az esetben, ha a GLM-mel kapott p érték továbbra is 0.05 alatt volt, úgy a vizsgált tényező predilekciós paraméternek minősült. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk.

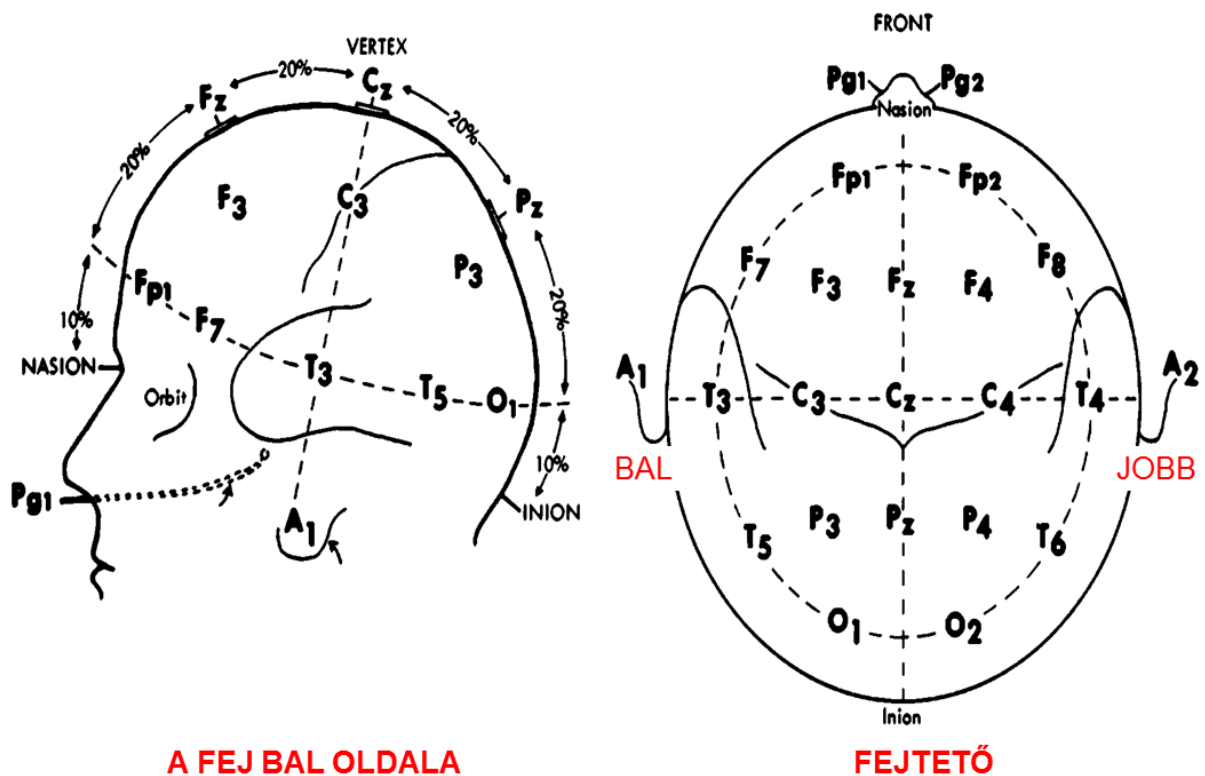
### 3. Az interiktális jelenségek előfordulása és fő jellemzői

A 2. pontban ismertetett betegbeválasztási rendszerben elvégeztük az AK betegek 24-órás Holter-EEG vizsgálatát, majd az 1. pontban leírtak szerint értékeltük az EEG felvételeket. Az 1. pontban leírt demográfiai paramétereket ebben az esetben is rögzítettük. Epileptiformnak tekintettük azokat a meredek elemeket, amelyek hosszúsága 20 és 200ms közé esett, jelentősen elkülönült a háttéraktivitástól és jellegzetesen lassú hullámú komponens követte (Noachtar és Rémi 2009). Fontos kitétel volt, hogy az epileptiform jelenség nem mutatja a normál EEG jelenségek morfológiai és térbeli jellegzetességeit, így fokozott figyelemmel tekintettünk az alábbi grafoelemekre: wicket tüske, pozitív occipitális meredek tranziensek NREM alvásban, benignus epileptiform tranziens alvásban, ritmikus temporális téta sorozat szendergésben. Az EEG jelenséget akkor tekintettük epileptiformnak, ha mindkét, egymástól független vizsgáló annak értelmezte. Abban az esetben, ha az epileptiform jelenség epilepsziás rohamokat is mutató betegnél jelentkezett, úgy IEA-nak neveztük, míg amennyiben rohamokat nem mutatónál, úgy szubklinikai epileptiform aktivitásnak (SEA) (Fisher és mtsai 2005). A SEA kifejezés használatát az is indokolhatja, hogy a korábbi nagy elemszámú AK-epilepszia vizsgálatokban is feltűnik (pl. Vossel és mtsai 2016). Szintén meghatároztuk, hogy a SEA és IEA milyen időbeli eloszlást mutat, amelyhez az alvástádiumokat a módosított Rechtschaffen-Kales kritériumok szerint értékeltük (Moser és mtsai 2009). A stádiumokhoz kötött eloszlási különbségeket ANOVA analízissel vizsgáltuk.

Ezt követően 3 csoportot alakítottunk ki: AK betegek SEA-val, AK betegek epilepsziás rohammal és AK betegek epileptiform aktivitás és rohamok nélkül. A 2. pontban meghatározott rizikótényezők tekintetében összehasonlítottuk a SEA+AK csoportot az AK csoporttal és a SEA+AK csoportot az AK+epilepsziás roham csoporttal független 2-mintás t-próbák segítségével. Az elemzés lehetőséget nyújtott annak becslésére is, hogy milyen okok húzódnak meg amögött, hogy bizonyos betegeknél epilepsziás rohamok, másoknál csak SEA jelentkezik. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk.

Szintén meghatároztuk a SEA és IEA térbeli lokalizációját, amelyet irritatív kortikális területnek nevezünk. Ennek kapcsán vizuálisan és EEG néző segédsoftverek segítségével (Micromed SystemPLUS 98, Compumedics NeuroScan Curry 7)

megvizsgáltuk az epileptiform jelenségek maximum elektronegativitását az egyes felszíni elektródák területén, 10-20 elektróda pozíciós rendszerben, majd megállapítottuk azok térbeli eloszlását az alábbi felosztás szerint: frontális (Fp1, Fp2, F3, F4 elektródák), frontocentrális (Fz), centrális (C3, Cz, C4), centroparietális (Pz), frontotemporális (F7, F8), temporális (T3, T4, T5, T6), parietális (P3, P4) és occipitális (O1, O2) (4. ábra).

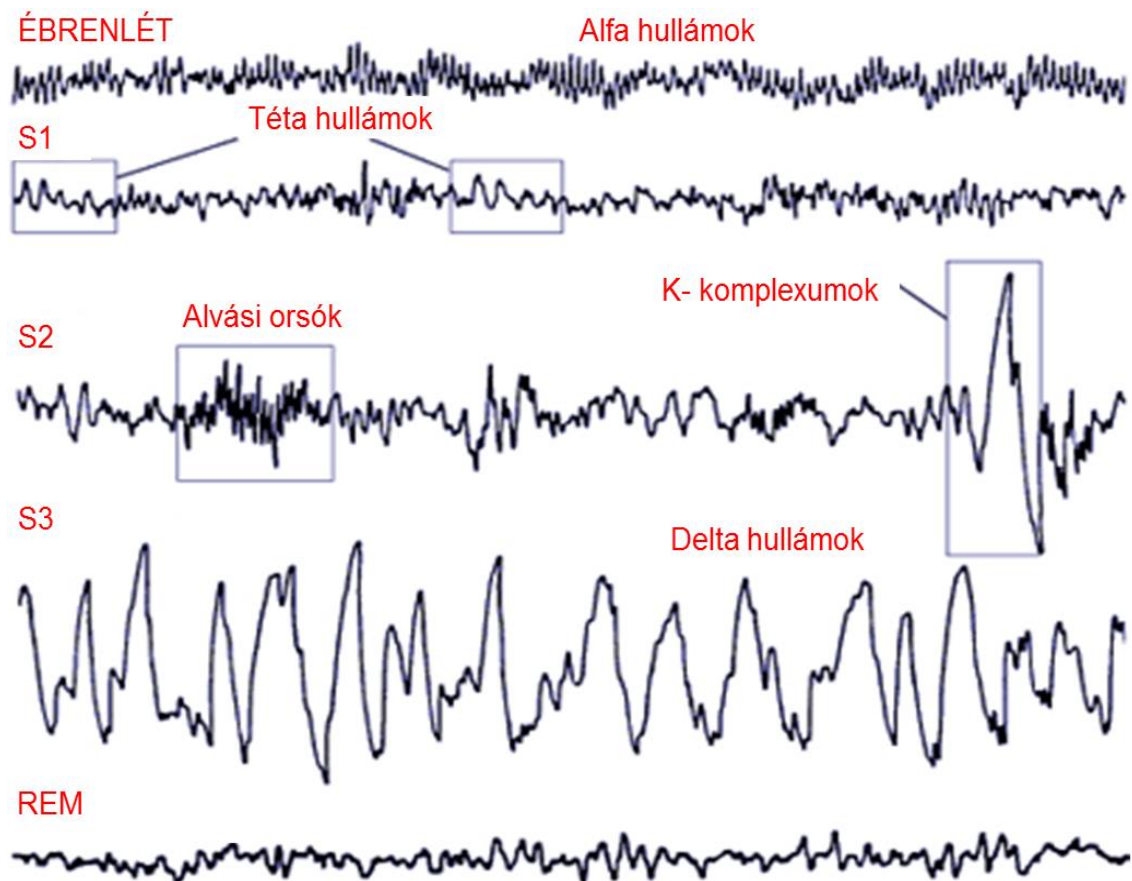


4. Ábra. 10-20 elektródás EEG felhelyezés. Az elnevezés arra utal, hogy a szomszédos elektródák antero-posterior és bal-jobb távolsága 10%, illetve 20%. Az ábra felülnézeti kép, így például a T3, T5 bal oldali temporális elektródák, míg a T4, T6 elektródák jobb oldali temporálisok.

#### 4. Alvási makrostruktúra

A 2. pontban leírt vizsgálat alkalmával 24-órás EEG vizsgálatot végeztünk AK betegek esetében, ezáltal jelentős mennyiségű lehetséges adatot nyerve az AK betegek

alvási makrostruktúrájáról is. Az alvási EEG vizuális elemzése az 1. pontban leírt módon történt. Az alvást stádiumok meghatározása manuálisan történt a módosított Rechtschaffen-Kales kritériumok szerint (5. ábra) (Moser és mtsai 2009). A statisztikai elemzésből az epilepsziás rohamokat is mutató AK betegeket kizártuk, mivel az epilepszia megváltoztathatja az alvási struktúrát és jelen elrendezésben az AK-ra jellemző alvási paraméterek voltak a vizsgálat központjában.



5. Ábra. A Rechtschaffen-Kales kritériumok szerinti elemzés alapját az alvási EEG vizuális értékelése jelenti, amelynek során cél az egyes fázisokra jellemző hullámtevékenység felismerése. Míg ébrenlétben jellegzetesen az alfa és béta tevékenység dominál, számos mozgási műtermék mellett, a NREM alvás S1 stádiumában az EEG háttértevékenység lassul, alacsony feszültségű, az alfa ritmus eltűnik, téta sorozatok jelennek meg. A szemmozgások unduláló jellegűek, az izomtónus megtartott. A S2 stádiumban a lassúbbá váló tevékenység mellett jellegzetes grafoelemek, a vertex felett alvási orsók (sleep spindles) és bilaterálisan, frontális



amplitúdó maximummal K-komplexumok ismerhetőek fel. Az izomtónus csökken, a szemmozgások megszűnnek. A lassú hullámú alvás időszakában (S3) a delta hullámtevékenység jellegzetes bilaterálisan, frontális túlsúllyal. Az izomtónus tovább csökken, de nem szűnik meg teljesen. REM alatt az EEG gyorsul, a háttértevékenység jellegtelen, alacsony feszültségű, amelybe téta és béta elemek keverednek. Ekkor az izomtónus elektromiogrammal (EMG) láthatóan eltűnik és szabálytalan időközönként szakkadikus, horizontális szemmozgások jelentkeznek.

A vizsgálatokban szintén leírtuk a standard alvási paramétereket, úgymint alvási latencia (AL), teljes alvási idő (TAI), alvási hatékonyság (AH), éjszakai ébren töltött idő (ÉÉI). Az AL-t úgy definiáltuk, mint a lefekvéstől számított percekben kifejezett idő, amíg az S2 stádium megjelenik. Ennek értelme, hogy az S1 stádium gyakran csak pár percig tartó felületes szendergés, amit ébredés követhet, így nem jön létre a valódi alvás. Az AH-t mint a TAI és a teljes ágyban töltött idő hányadosát definiáltuk. Szintén meghatároztuk az S1, S2, S3 fázis percekben kifejezett hosszát (S1min, S2min, S3min), illetve objektívabb paraméterként a teljes alvási időhöz viszonyított százalékos hosszát (S1%, S2%, S3%). A REM fázis esetén definiáltuk annak percekben kifejezett hosszát (REMmin), a fázisok számát (nREM), illetve a lefekvés pillanatától számított percekben kifejezett latenciáját (latREM). Az így kapott értékeket ezután egy normatív adatbázissal hasonlítottuk össze (Horvath és mtsai 2016, A). A kontroll csoport nem és kor korrigált csoport volt, mivel ismert, hogy ezek a tényezők hatással lehetnek bizonyos alvási jellemzőkre (pl. az idősödés során az elalvás latenciája nő vagy nők esetében az S3 fázis általában hosszabb) (Horvath és mtsai 2015). A kontroll csoport képzéséhez saját vizsgálatunkból származó normatív adatbázist (Horvath és mtsai 2016 A), a Brüsszeli Szabadegyetem (Université Libre de Bruxelles) Erasme oktatókórházának (Erasme Academic Hospital) pszichiátriai klinikájához tartozó alváslaboratóriumának poliszomnográfias adathalmazát használtuk fel. A poliszomnográfia egy multiparametrikus vizsgálat, amely az alvászavarok kivizsgálására használnak. A vizsgálat során számos funkciót rögzítenek egy időben, az agyi elektromos aktivitást EEG-vel, az izomtónus változását EMG-vel, a szemmozgásokat elektrookulogrammal (EOG), a szívritmust elektrokardiogrammal

(EKG), a légzési paramétereket orra helyezett nyomásmérővel, perifériás pulzoximéterrel, illetve légzési pánttal. Az itt vizsgált személyek 3 éjszakát töltenek az alváslaboratóriumban, ahol az első éjszaka adaptációs idő, a második alkalmával már polyszomnográfias vizsgálat történik a nyert adatok elemzése nélkül, majd a harmadik éjszaka történő polyszomnográfias adatból történik az adatok rögzítése. A monitorozás 19 csatornás digitális polyszomnográfával történt (Brainnet, Medatec, Brüsszel, Belgium). A jelet 35Hz-es alsó határfilterrel vettük fel, majd a felvétel értékelése azonos módon történt a két labor között, a módosított Rechtschaffen és Kales kritériumok szerint Endymion vizualizációs szoftverrel (Dijk and Duy, 1999; Endymion, 1993, Sleep Laboratory, Erasme Hospital). A kontroll csoport kialakításához azonos elemszámú mintát hoztunk létre, amelyek esetén szintén fontos kitétel volt, hogy a BDI és STAI értékei az AK betegekhez hasonlóan az alacsony tartományban legyenek (45 alatt STAI-T esetén és 13 alatt BDI esetén), mivel szorongás esetén, illetve depresszióban jelentős alvásváltozások figyelhetők meg (például a REM latenciája csökken depresszióban, az S3 hossza jelentősen csökken súlyos vonásszorongás esetén) (Horvath és mtsai 2015, Horvath és mtsai 2016 A). Ezt követően a kontroll és az AK csoportot összehasonlítottuk az összes leírt paraméter szempontjából. A statisztikai elemzés előtt ellenőriztük az adatok normalitását majd t-tesztekkel összehasonlítottuk a 2 csoportot. Amennyiben ezt követően a 2 csoport között a p érték 0.05 alá esett, úgy az AK és kontroll csoport közti különbséget statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Elemeztük továbbá, hogy az esetleges eltérések milyen összefüggésben vannak a betegség súlyosságával, annak megítélésére, hogy az alvásváltozások alkalmasak lehetnek-e progressziókövetésre vagy a betegség esetleges előrejelzésére. Ehhez az AKV értékeket és az alvásparaméterek értékeit Pearson- korrelációval hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk.

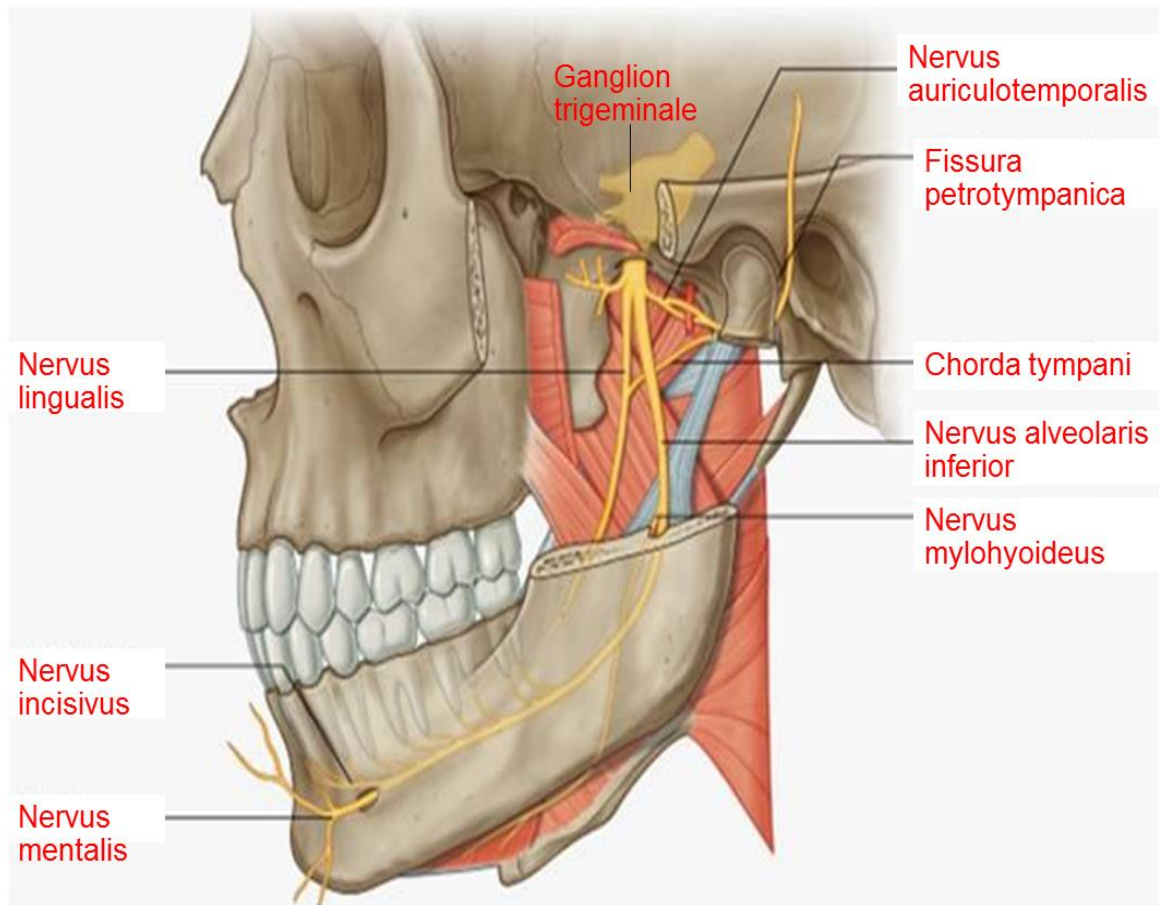
##### *5. Az epileptiform jelenségek hatása az AK progressziójára*

A 2. pontban vizsgált betegeket 2015 és 2017 között 2 éves követési programba vontuk be, amely során évente az 1. pontban leírtak szerint neuropszichológiai vizsgálatot végeztünk. Mivel irodalmi adatok alapján felmerül, hogy az interiktális tevékenység a betegség progresszióját ronthatja (Dolev és mtsai 2013; Vossel és mtsai

2016), így kiválasztottuk azokat a betegeket, akik szubklinikai epileptiform aktivitást mutatnak, majd a 2 éves neuropszichológiai eredményeiket összehasonlítottuk olyan AK betegekkal, akik esetében sem rohamokat, sem epileptiform tevékenységet nem észleltünk. A 2 csoport eredményeit repeated measure GLM analízissel elemeztük. Mivel ismert, hogy a betegség progressziójára hatással lehetnek egyéb faktorok is, például a betegség kezdete (korai kezdet esetén gyorsabb), súlyossága (jellegzetesen az utolsó években a romlás felgyorsul), a beteg neme (nőknél progresszívabb), edukációs foka (magasabb edukációnál agresszívabb lefolyás), ezekre az értékeket kovariánsként adtuk a modellhez (Mortimer és mtsai 1992, Lucca és mtsai 1993, Musicco és mtsai 2009). Amennyiben a korrigált modellben a p érték 0.05 alatt volt, úgy a 2 csoport közti különbséget szignifikánsnak tekintettük. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk.

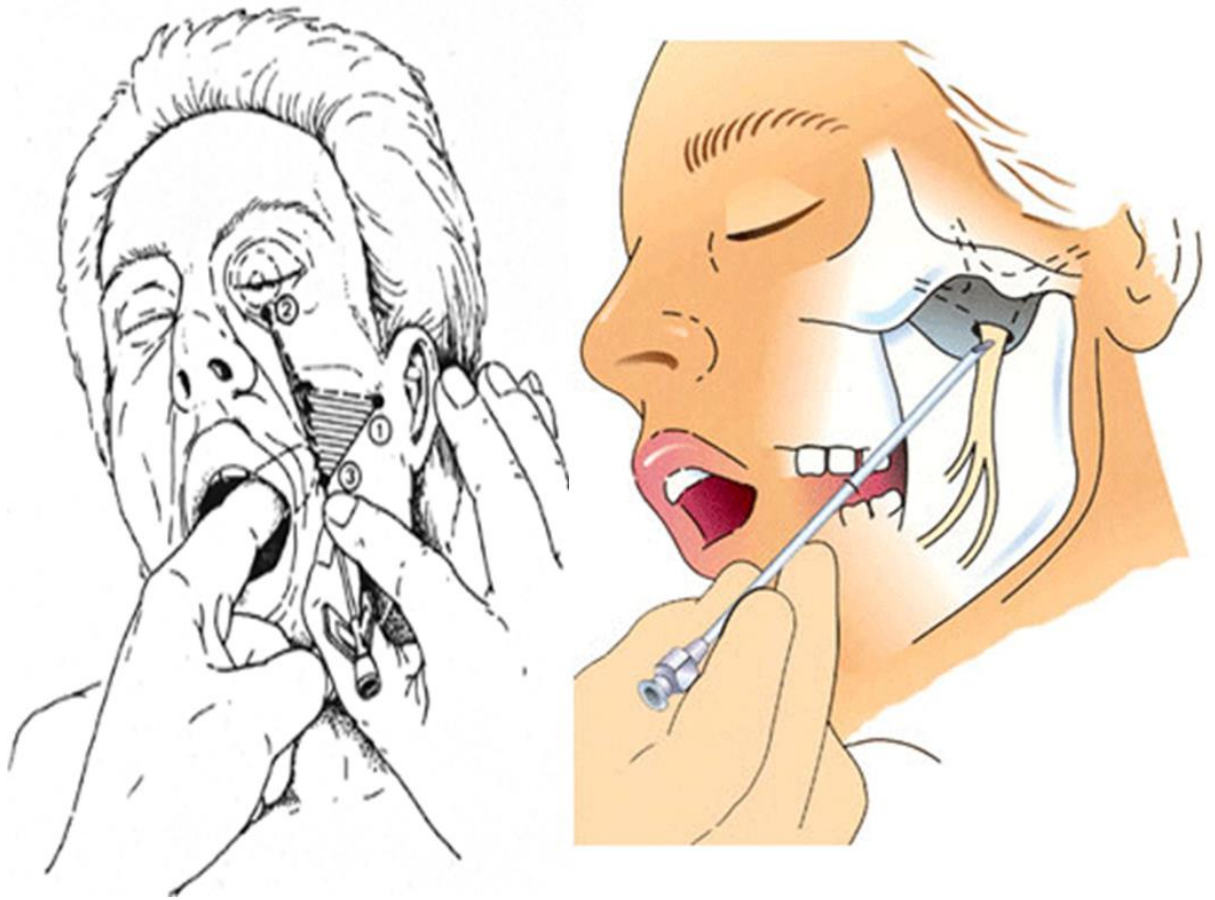
#### *6. A foramen ovale vizsgálat lehetőségei a demenciához kötött epilepszia kivizsgálásában*

Mivel az irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az epilepsziás rohamok gyakoriak AK-ban és azok felismerése meglehetősen nehéz (mivel a konvulzióval nem járó, átmeneti rosszulletek gyakran rejtve maradhatnak); az esetleges epilepsziás rohamok kivizsgálására új, korábban ebben a betegségben nem vagy ritkán alkalmazott neurofiziológiai vizsgálat is szükségessé válhat (Horvath és mtsai 2016 B, Horvath és mtsai 2016 C). Mivel AK-ban az elsődlegesen érintett struktúra a temporális lebeny, annak is mélyen fekvő szerkezete a hippocampus, feltételezhetően a rohamok kiindulási helye a mély temporális régió. Ennek aktivitása a skalpon elhelyezett elektródok számára sok esetben nem érzékelhető (Torre és mtsai 1999). A foramen ovale (FO) elektródával végzett elvezetésekét évtizedek óta végeznek. A módszert nagy hatásfokkal alkalmazzák a temporális lebeny epilepszia műtét előtti kivizsgálásában. Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben számos epilepsziás betegnél végeztünk már korábban nagy biztonsággal FO elektróda implantációt. Az elektródát endotracheális narkózisban helyezik be, mivel a nervus trigeminus 3. ága, a nervus mandibularis a foramen ovale-n át lép ki a koponyaürből, így a környezetében történő manipuláció a ganglion trigeminale (Gasser- dúc) közelsége miatt fájdalmas lehet (6. ábra).



6. Ábra. A nervus mandibularis koponyai kilépése a foramen ovale-n keresztül. Az ábrán jól látható a Gasser-dúc (ganglion trigeminale) közelsége.

Az elektródát a Härtel pozícióknak megfelelően vezetik be (7. ábra), majd röntgen képerősítés mellett úgy rögzítik, hogy az elektróda vége a cisterna ambiens-ben legyen. Ezt követően video-EEG monitorozás történik. Ebben az időszakban profilaktikus antibiotikum adása szükséges (Amoxicillin+ Klavulánsav, 3x375 mg dózisban). Az elektróda eltávolításához narkózis nem szükséges.



7. Ábra. A foramen ovale implantáció technikája Kirschner nyomán a Härtel pozíciók használatával. Az 1-es pont 5 cm-rel van a meatus acusticus externus előtt. A 2-es pont a pupilla középpontja. A 3-as pont az elektróda bevezetés helye, 3 cm-re az angulus oris-tól. A bal oldali mutatóujj a fossa pterygoidea irányába mutat.

A 2. pontban említett 57 beteg közül kiválasztottuk azokat, akiknél az epileptikus rohamok és a demencia fennállta valószínűsíthető, majd az említett diagnosztikus protokoll mentén felülvizsgáltuk a beutaló diagnózist és szükség esetén pontosítottuk. A 24 órás EEG felvételek analízise után azonosítottuk azokat a betegeket, akiknél korábbi rohamok nem szerepeltek az anamnézisben, de szubklinikai epileptiform aktivitás előfordult. Ezt követően kiszűrtük azokat a betegeket, akiknél auto- vagy heteroanamnézis alapján a kognitív tünetek enyhe napszaki változást mutattak és ezt objektivizálандó Corsi-tesztet végeztünk. A Corsi-teszt ágy mellett is könnyedén elvégezhető, magas szenzitivitású, a téri-vizuális vázlattömböt és munkamemóriát vizsgáló eljárás (Kessels és mtsai 2000). Az eljárás során 9 véletlenszerűen elhelyezett

kocka közül néhányat megérint a kísérletvezető, majd kéri a vizsgált személyt, hogy az adott sorrendben érintse meg a kockákat. A kísérleti személy munkamemória terjedelmét a legtöbb helyesen reprodukált téri pozíció jelenti. Minden elemszám növelésekor 4 sorozatot adunk meg, a munka memória terjedelmet az elemszám jelenti, amikor a 4 sorozatból 2-t helyesen reprodukál a kísérleti személy. A tesztet naponta 4 alkalommal végeztük el a hozzátartozó, vagy a kórházi személyzet által jelzett jobb és rosszabb kognitív teljesítményű periódusok idején, majd a tesztek értékeit repeated measure ANOVA analízissel összehasonlítottuk. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20 szoftvert alkalmaztunk. A további beválogatásba azok a betegek kerültek, akiknél statisztikailag jelentős különbség mutatkozott az eredményekben. Abban az esetben, ha a teszt eredménye pozitív volt és az EEG-n epileptiform jelenségek ábrázolódtak, rejtett epilepsziás rohamokat gyanítottunk. Amennyiben a beteg megfelelt az FO beültetés általános orvosi kritériumainak (aneszteziológiai szempontból altatható, a vizsgálat kivitelezését szomatikus és pszichiátriai betegség nem akadályozza, a beteg nem állt/áll vérárvadásgátló vagy thrombocytá aggregáció gátló kezelés alatt az elmúlt 1 hónapban), felajánlottuk a beültetés lehetőségét.

Az előzetes aneszteziológiai kivizsgálást és jóváhagyást követően az AdTech cég FO elektródája került beültetésre, amelynek külső átmérője 1,1 mm és 17G-s kanülön keresztül implantálják. Az elektróda pozíciójának posztoperatív ellenőrzése koponya CT segítségével történt, majd a beültetést követően 3 napon keresztül végeztük a monitorozást. Ez idő alatt Corsi-teszttel folyamatosan naponta 4 alkalommal végeztünk neuropszichológiai tesztelést. Amennyiben ebben az időszakban rohamjelenség volt megfigyelhető, úgy antiepileptikumot állítottunk be (napi 1000mg LEV vagy 500mg carbamazepin (CBZ)) és további 3 napig folytattuk a monitorizálást. Amennyiben rohamjelenséget nem tapasztaltunk, úgy az elektróda eltávolításra került. A LEV elsőként való választásának alapjai azok a klinikai vizsgálatok, amelyek bizonyították, hogy hatékonyságát és mellékhatásai tekintve ebben a betegpopulációban ez a leginkább hatékony antiepileptikum (lásd feljebb). A CBZ a komplex parciális rohamok terápiájának elsőként választandó bázis antiepileptikuma, ez indokolja második szerként való alkalmazását. Az utánkövetési fázisban a megkezdett antiepileptikus kezelést a klinikai gyakorlatnak megfelelően folytattuk. Vizsgálati protokollunk neurológiai, pszichiátriai és neuropszichológiai kontrollt ír elő évente. A demencia klinikai

progresszióját AKV vizsgálattal mértük. A neuropszichológiai tesztek és EEG jelenségek összefüggéseit, valamint az epilepsziás EEG, illetve a progressió összefüggését sokváltozós varianciaanalízis módszerekkel statisztikailag elemeztük.

#### *A vizsgálati metodológia összefoglalása*

A hat vizsgálati protokollba ilyen módon eltérő számú betegek kerültek be, a betegbeválasztási folyamat utáni betegszámot az 5-ös számú táblázat szemlélteti (5. táblázat).

5. Táblázat. A vizsgálatokba bevont betegek száma és a vizsgálati elrendezés típusa.

Vizsgálat száma	Betegszám	Vizsgálati elrendezés
1	5 AK	24-órás EEG szenzitivitásának mérése
2	42 AK	24-órás Holter-EEG vizsgálat retrospektív és prospektív adatgyűjtés
3	42 AK	24-órás Holter-EEG vizsgálat prospektív adatgyűjtés
4	30 AK- 30 kontroll	24-órás Holter-EEG vizsgálat, prospektív adatgyűjtés, esetkontroll elrendezés
5	21 AK	24-órás Holter-EEG és neuropszichológiai vizsgálat, 3 éves prospektív adatgyűjtés
6	1 demencia	Foramen ovale beültetés és video-EEG monitorozás

#### 4. Eredmények

##### 1. A 24-órás EEG vizsgálat jelentősége az epilepszia diagnosztikájában AK betegek esetében

A demográfiai adatokat átlag és szórás együttesével adtuk meg (6. táblázat). A beválasztott 5 AK beteg (3 férfi, 2 nő) életkora  $69.6 \pm 5.02$  év volt, a kognitív panaszai  $64.8 \pm 5.76$  éves korukban kezdődtek, tehát az AK átlagosan  $4.8 \pm 1.78$  éve állt fenn. Minden beteg jobb kezes volt. Az elvégzett neuropszichológiai vizsgálat során az AKV eredménye  $62.4 \pm 11.88$  volt, a VNY/OM hányados  $3.46 \pm 0.18$ , tehát AK irányába jelzett. Az AKV tesztből kiemelt MMSE érték  $21.6 \pm 5.77$ , tehát a betegek az enyhe, ill. közepes fokú demencia csoportba voltak sorolhatóak. A STAI-T érték  $31 \pm 6.74$ , míg a BDI II érték  $10.2 \pm 2.77$ . Ez alapján a kognitív tünetek háttérében álló súlyos szorongás vagy depresszió valószínűtlen volt, hiszen ezek az értékek az enyhe vonásszorongás és depressziós tünetek sávjába esnek (Horvath és mtsai 2016 A). A beválasztási szempontnak megfelelően, az epilepsziás rohamok a kognitív panaszok kezdete után jelentkeztek, jellegzetesen 2-3 évvel a betegség kezdete után. A betegség kezdete alapján a betegek a LOAD kategóriába sorolhatóak. Első epilepsziás rohamaik  $1.4 \pm 0.52$  éve jelentkeztek, generalizált tónusos-klónusos roham (grand mal, GM) és konvulzióval nem járó komplex temporális rohamok formájában. A temporális rohamok jellegzetesen csámcsogással, nyeldeséssel jártak. Posztiktálisan tartósan a korábbi teljesítményhez viszonyítva súlyosabb memóriazavar volt jelen. Interiktális aktivitás minden betegnél észlelhető volt, jellegzetesen  $51 \pm 19.1$  detektálható esemény mennyiségben naponta. Ezek minden esetben a temporális elektródákon voltak láthatóak (8-10. ábrák).

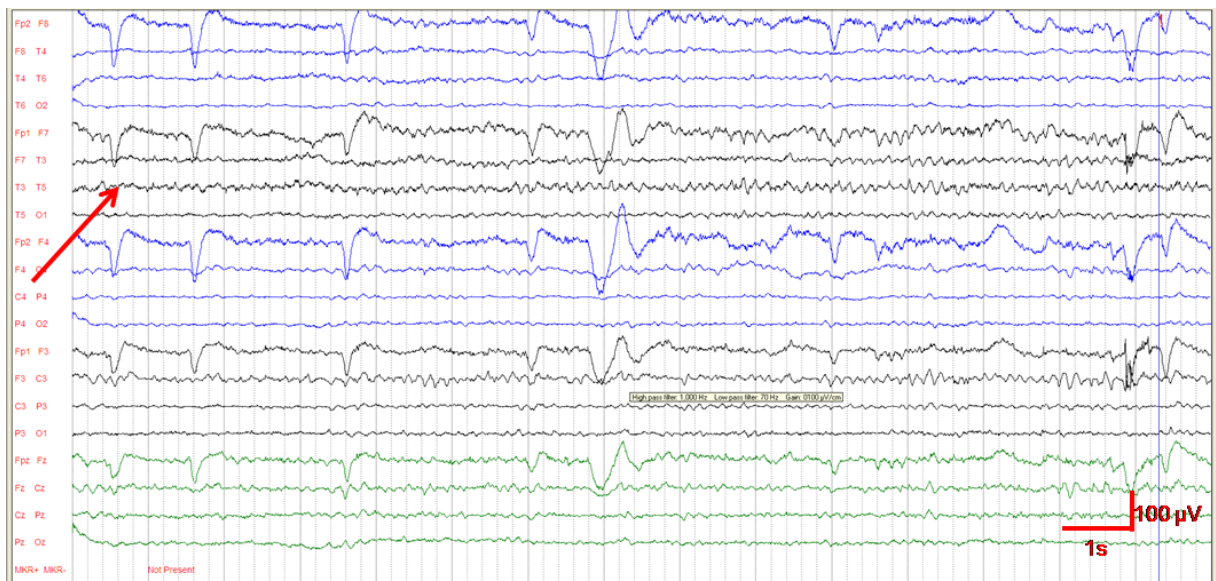
6. Táblázat. AK betegek demográfiai és klinikai adatai.

B: beteg bevonási száma, KP-T: komplex parciális temporális roham, GM: grand-mal roham; IEA: interiktális epileptiform aktivitás; AE: antiepileptikus; LEV: levetiracetam; CBZ: carbamazepin; DON: Donepezil; MEM: Memantin; MMSE: Mini-Mental State Examination; AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; VNY/OM: Verbális-Nyelvi-Orientáció-Memória; STAI-T: Spielberger Trait Anxiety Inventory- Trait; BDI II: Beck Depression Inventory II.

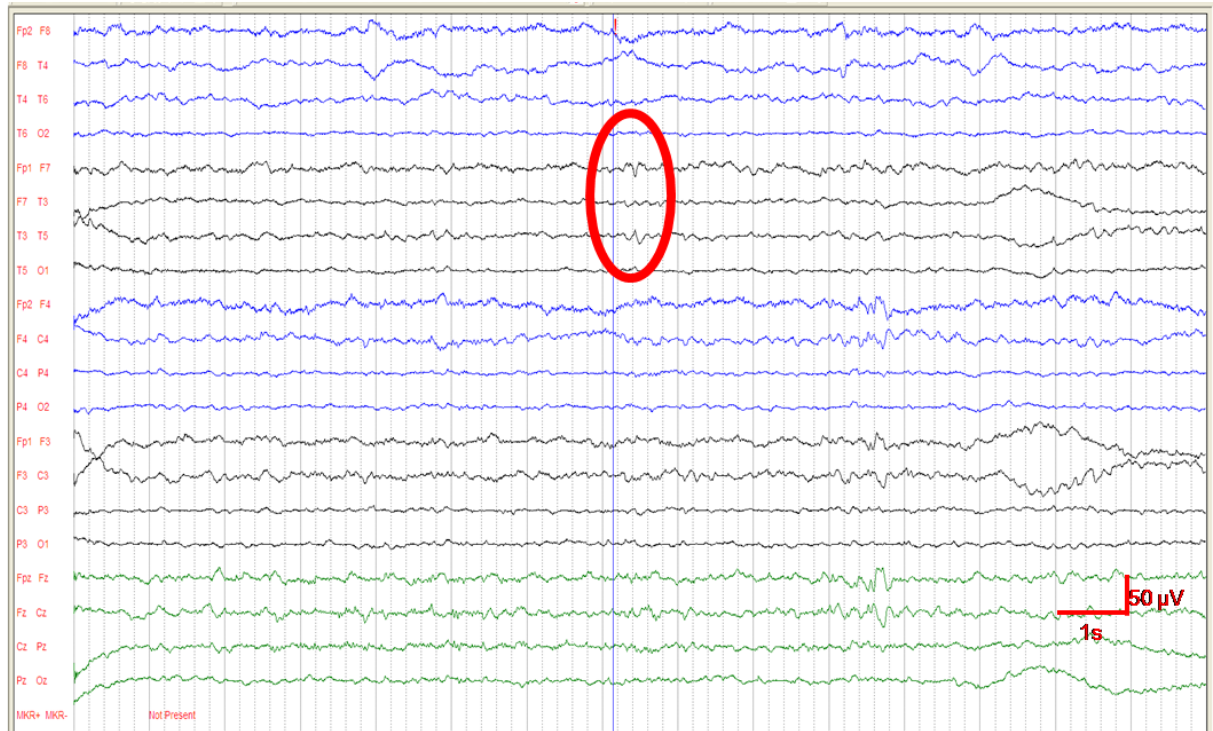


Paraméter	B01	B02	B03	B04	B05	Átlag+ Szórás
Életkor	70	75	68	73	62	69.6±5
Nem	Férfi	Nő	Nő	Férfi	Férfi	-
Kezesség	Jobb	Jobb	Jobb	Jobb	Jobb	-
Rohamok kezdete óta eltelt idő (év)	2	1	2	1	1	1.4±0.5
Rohamtípus	KP-T	KP-T	GM+KP-T	KP-T	GM+ KP-T	-
IEA száma/ nap	33	62	79	41	40	51±19.1
IEA lokalizációja	Bal tempo- rális	Bal tempo- rális	Bal tempo- rális	Bitem- porális	Bal tempo- rális	-
AED terápia	LEV 2x500mg /nap	LEV 2x500mg /nap	CBZ 2x400mg/ nap	LEV 2x750 mg/ nap	CBZ 2x400mg /nap	-
Demencia terápia	10mg DON	10mg DON	10mg DON+ 20mg MEM	10mg DON	10mg DON	-
Demencia tartama (év)	5	2	5	7	5	4.8±1.8
MMSE-érték	24	24	13	28	19	21.6±5.8
AKV-érték	71	68	44	72	57	62.4±11.9

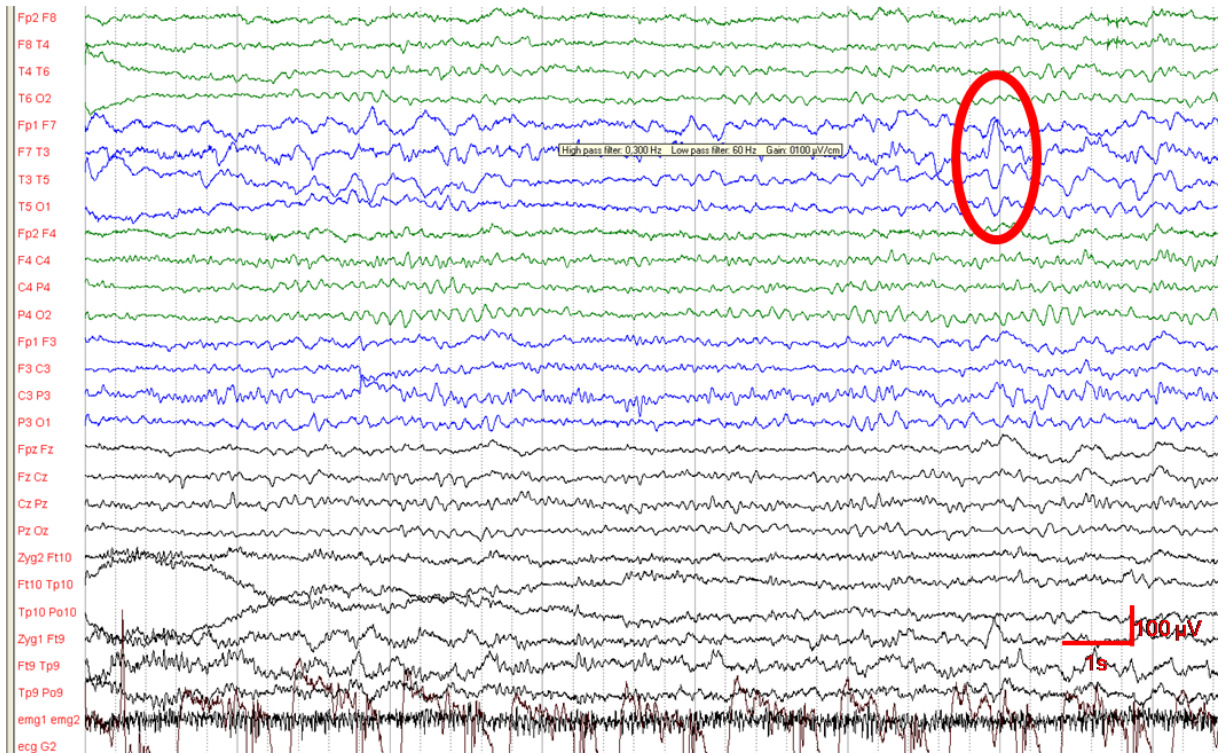
VNy/OM hányados	3.3	3.4	3.7	3.3	3.6	3.46±0.2
STAI-T-érték	31	37	22	38	27	31±6.7
BDI II-érték	13	11	9	12	6	10.2±2.8



8. Ábra. A piros nyíl bal temporálisan jelentkező, 13 sec hosszúságú ritmizált téta sorozatokat mutat ébrenlétben. Ezeket gyakori pislogás kísérte.

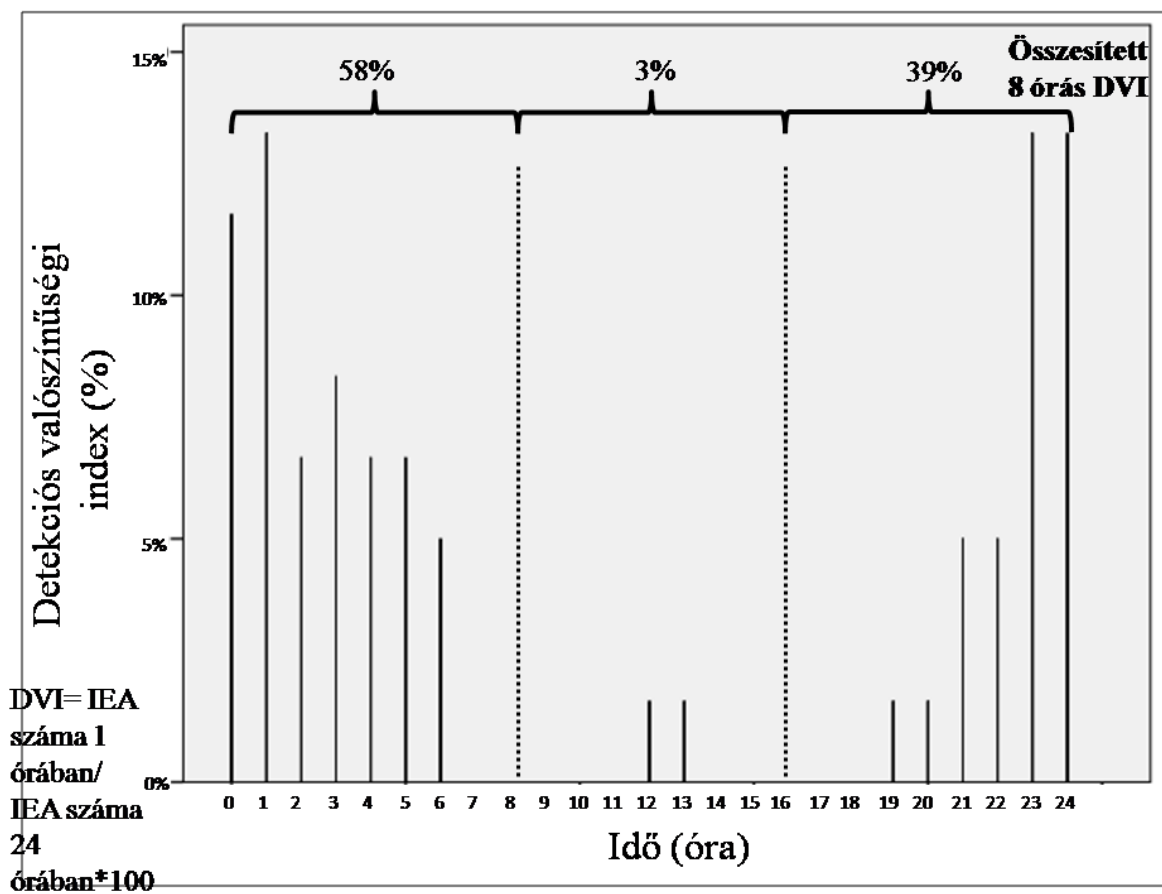


9. Ábra. Tüske a bal oldali temporális elvezetésekben, T3 fázisfordulással.



10. Ábra. Epileptiform meredekhullám a bal oldali temporális elektródákon T3 amplitúdó maximummal.

Az 5 AK beteg összesen 120 órányi felvételén (5x24 óra) 255 IEA-t tudtunk azonosítani. Az EEG felvételeket 240 darab egyenként 30 perc hosszúságú epoch-ra osztottuk. A betegeknél átlagosan  $51 \pm 19.03$  IEA fordult elő a 24 óra monitorozási idő alatt, jellemzően a temporális elektródákon. Ugyanakkor vizuális észleléssel is egyértelműen látszott a jelentős diurnális változékonyság, jellemzően az éjszakai periódus alatt tudtuk azonosítani ezeket a grafoelemeket. Ennek objektív jellemzésére vezettük be a detekciós valószínűségi index paramétert (DVI). A DVI 58% volt 0-8 óra között, 3% 8 és 16 óra között és 39% 16-24 óra közt (11. ábra).



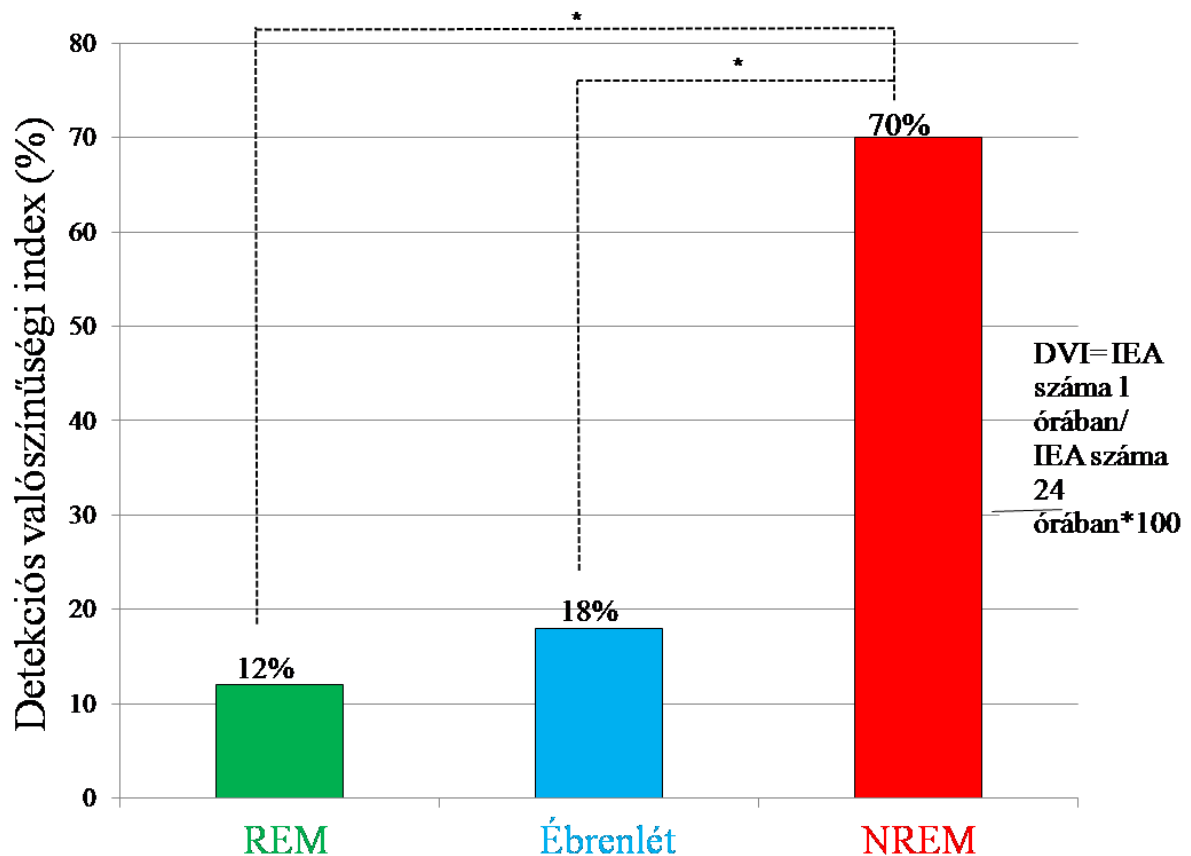
11. Ábra. Detekciós valószínűségi index (DVI) az interiktális epileptiform aktivitás észlelésére (IEA) a nap különböző periódusaiban. A felső százalékos értékek 8 órányi szakaszokból származó kummulatív adatok (Horvath és mtsai 2017 A).

Mivel jól látható, hogy az IEA előfordulása jellemzően a késő esti, éjszakai periódushoz köthető, annak viszonyát a különböző alvási stádiumokhoz szintén

megvizsgáltuk. Az alvástádiumok hosszát relatív értékben fejeztük ki (teljes hossz percekben/ alvás ideje x 100). A relatív S1 hosszúság 40.17%, az S2 24.13%, az S3 13.16%, míg a REM hosszúság 22.52% volt. Az IEA jelentős része, 70%-a a NREM időszakban fordult elő (9% S1-ben, 16% S2-ben, 45% S3-ban), még ébrenlétben 18%-a, REM alvásban 12%-a. Ez ANOVA analízissel szignifikáns különbség volt ( $p < 0.001$ ). Bonferroni post hoc analízis után látható volt (7. táblázat), hogy a NREM- ébrenlét, NREM-REM különbség statisztikailag eltérő volt, a REM-ébrenlét nem különbözött jelentősen egymástól (12. ábra).

7. Táblázat. Az IEA előfordulása alvásban és ébrenlétben ANOVA-t követő Bonferroni posthoc analízissel. Az IEA átlagos száma jelentősen nagyobb volt NREM alvásban, mint REM alvásban vagy ébrenlétben. Nagyobb átlagkülönbség az IEA gyakoribb előfordulását jelenti az A stádiumban a B-hez viszonyítva.

Többszörös összehasonlítás ANOVA-t követő Bonferroni posthoc analízissel				
(A) Stádium	(B) Stádium	Átlag különbség (A-B)	Standard hiba	p-érték
NREM	REM	58,80	3,190	<0,001
	Ébrenlét	52,30	3,383	<0,001
REM	Ébrenlét	-5,50	3,383	0,397



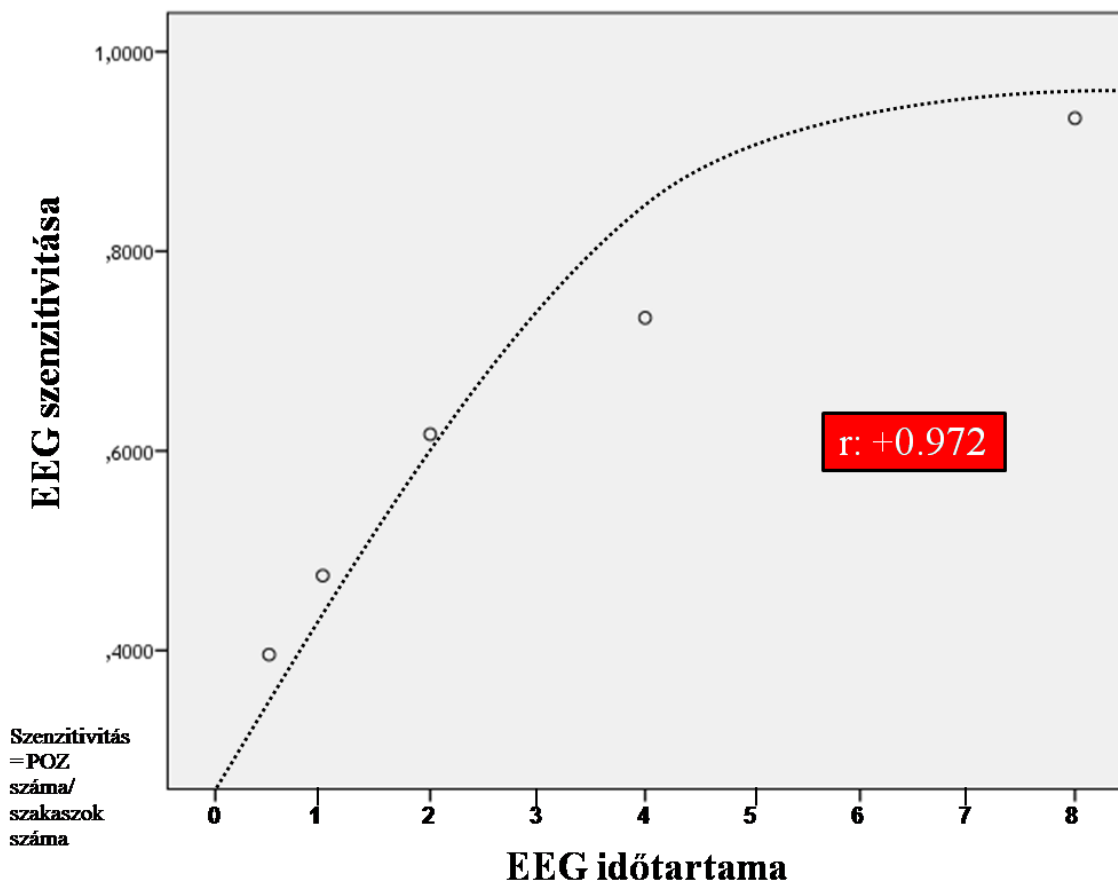
12. Ábra. Az interiktális epileptiform aktivitás (IEA) viszonya az alvási periódusokhoz és ébrenléthez. A diagram a detekciós valószínűségi index (DVI) NREM, REM alvásban és ébrenlétben való változásai mutatja. A szaggatott vonal a statisztikailag szignifikáns különbségeket szemlélteti (Horvath és mtsai 2017 A).

A 30 perc hosszúságú szakaszok 60%-ában nem láttunk IEA-t, míg a 8 óra hosszúságú epoch-ok 93%-ban igen (8. táblázat).

8. Táblázat. Az EEG szenzitivitás időtartam függése. A szenzitivitás a pozitív szakaszok számának és az összes szakasz számának hányadosa. Az időtartam növekedésével jelentősen nő az interiktális epileptiform aktivitás kimutatásának esélye. POZ: EEG szakasz legalább 1 detektálható epileptiform aktivitással, NEG: EEG szakasz epileptiform aktivitás nélkül.

<i>EEG szakasz ideje (óra)</i>	<i>EEG szakaszok teljes száma</i>	<i>POZ száma / %-os aránya</i>	<i>NEG száma / %-os aránya</i>	<i>EEG szenzitivitása</i>
0.5	240	95 / 39.5%	145/ 60.5%	0.395
1	120	57/ 47.5%	63/ 52.5%	0.475
2	60	37/ 61.6%	23/ 38.4%	0.616
4	30	22/ 73.3%	8/ 26.7%	0.733
8	15	14/ 93.3%	1/ 6.7%	0.933

Az EEG időtartama és szenzitivitása között nagyfokú, statisztikailag szignifikáns korreláció volt kimutatható ( $r=+0.972$ ;  $p: 0.005$ ) (13. ábra). Logaritmikus függvényt ábrázolva 8 óra elteltével az emelkedő görbe ellaposodott.



13. Ábra. Szórásgörbe diagram az EEG szenzitivitás és EEG időtartam összefüggésének kapcsolatáról. A pontozott vonal a korrelációs kapcsolatot jelzi, amely jelentős

korrelációt jelez ( $r: +0.972$ ), logaritmus mintázatú, 8 órát követően platót ér el (Horvath és mtsai 2017 A). POZ: pozitív.

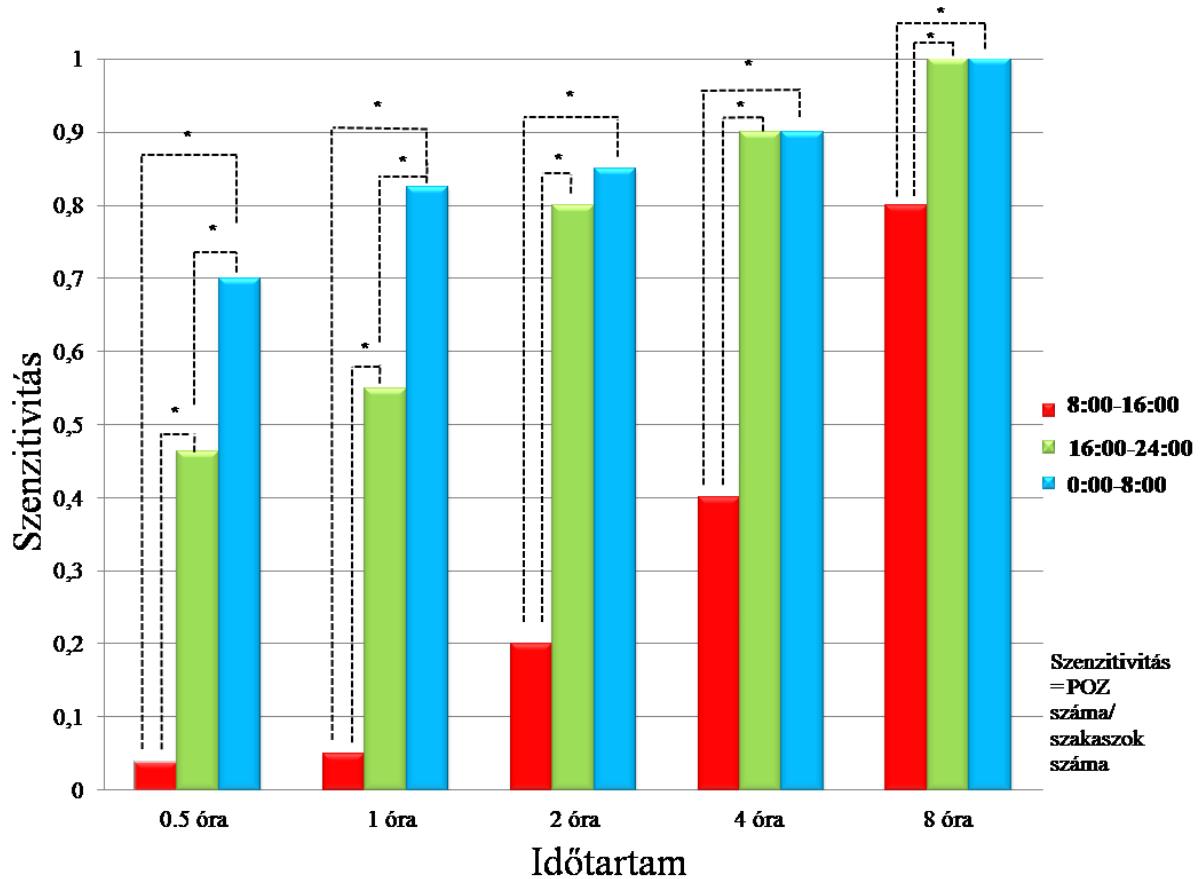
Az EEG szenzitivitás, EEG hossz és diurnális változások együttes elemzéséhez összehasonlítottuk a különböző időtartamú EEG szakaszok szenzitivitását a nap 3 időszakában: 0-8, 8-16, 16-24 óra között (9. táblázat).

9. Táblázat. Eltérő hosszúságú EEG szakaszok szenzitivitása a nap különböző időszakaiban. Az EEG szenzitivitása aepileptiform eltérést tartalmazó szakaszok és adott időtartamra eső összes szakasz számának hányadosa.

<i>Napszak</i>	<i>Szenzitivitás</i>				
	0.5 óra EEG	1 óra EEG	2 óra EEG	4 óra EEG	8 óra EEG
8:00-16:00	0.0375	0.05	0.2	0.4	0.8
16:00-24:00	0.4625	0.55	0.8	0.9	1
0:00-8:00	0.7	0.825	0.85	0.9	1

A legalacsonyabb szenzitivitási értékeket 8 és 16 óra között láttuk. A 30 perc hosszúságú felvételek esetében 0-8 óra között több mint 18-szor nagyobb volt az érzékenység, mint 8-16 óra között (0.0375 vs. 0.7). Az 1 órás időtartamot vizsgálva az eltérés még mindig 16.5-szörös volt. Miközben az 1 órás felvétellel 0-8 óra között már 0.8-as szenzitivitási értéket kaptunk, addig 8-16 óra között ezt az érzékenységet csak a 8 órán keresztül folytatott EEG regisztrálás érte el (14. ábra).





14. Ábra. Az EEG szenzitivitása a nap különböző szakaszaiban. Az ábra a különböző hosszúságú felvételek értékeit szemlélteti. A \*-gal jelölt szakaszok között szignifikáns különbség adódott Bonferroni analízissel ( $p < 0.05$ ). Érdeemes megfigyelni, hogy az 1 órás éjszakai EEG szenzitivitása magasabb, mint a 8 órás felvételé napközben (Horvath és mtsai 2017 A). POZ: pozitív.

ANOVA analízissel a 3 időszak szenzitivitási értékei között minden hosszúságú EEG esetében szignifikáns különbség volt: 0.5 óra-  $F=65.368$ , szabadsági fok(szf)=2,  $p < 0.001$ ; 1 óra-  $F=69.123$ , szf=2,  $p < 0.001$ ; 2 óra-  $F=39.25$ , szf=2,  $p < 0.001$ ; 4 óra-  $F=36.408$ , szf=2,  $p < 0.001$ ; 8 óra,  $F=12$ , szf=2-  $p:0.008$ ). Bonferroni posthoc vizsgálattal a 0.5 óra és 1 óra hosszúságú EEG-k tekintetében mind három periódusban eltérés volt. A 2, 4 és 8 óra hosszúságú EEG-k esetén csak a 8-16 óra közötti időszakban volt szignifikánsan alacsonyabb a szenzitivitás értéke, mint a 0-8 és 16-24 közti periódusban. A 0-8 és 16-24 között nem volt statisztikailag jelentős eltérés (10. táblázat).

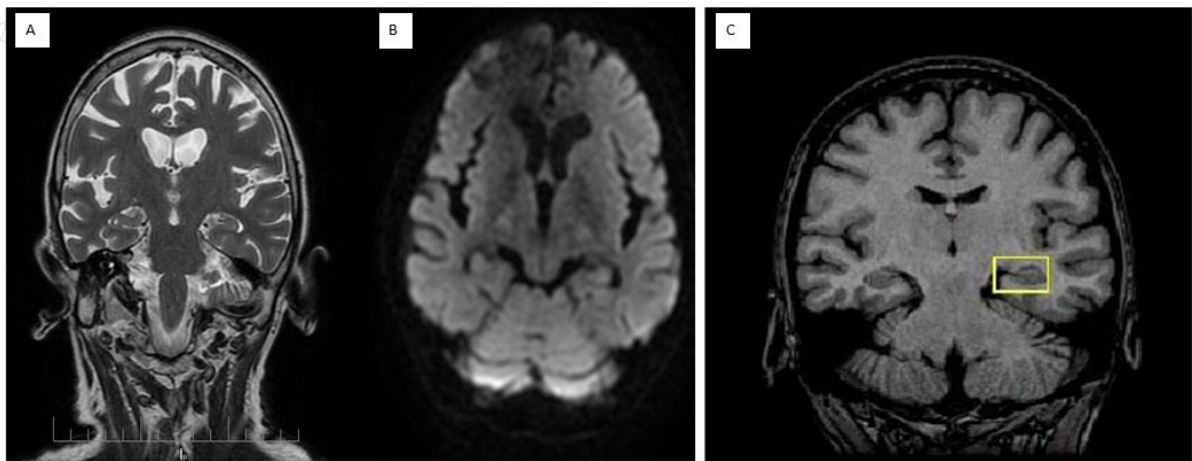
10. Táblázat. Az eltérő hosszúságú EEG szakaszok napszaki szenzitivitási értékeinek összehasonlítása ANOVA-t követő Bonferroni analízissel. Negatív átlageltérés alacsonyabb értéket jelöl az A időszakban a B-vel összehasonlítva. A \*-gal jelölt különbségek statisztikailag szignifikánsak ( $p < 0.05$ ).

Függő változó	(A) Napszaki periódus	(B) Napszaki periódus	Átlagkülönbség (A-B)	Standard hiba	p-érték
0.5 óra hosszúságú EEG szenzitivitása	8:00-16:00	16:00-24:00	-0,425*	0,045	<0.001
		0:00-8:00	-0,663*	0,045	<0.001
	16:00-24:00	0:00-8:00	-0,237*	0,045	<0.001
1 óra hosszúságú EEG szenzitivitása	8:00-16:00	16:00-24:00	-0,504*	0,068	<0.001
		0:00-8:00	-0,775*	0,068	<0.001
	16:00-24:00	0:00-8:00	-0,271*	0,068	0.005
2 óra hosszúságú EEG szenzitivitása	8:00-16:00	16:00-24:00	-0,600*	0,063	<0.001
		0:00-8:00	-0,650*	0,063	<0.001
	16:00-24:00	0:00-8:00	-0,050	0,063	1,000
4 óra hosszúságú EEG szenzitivitása	8:00-16:00	16:00-24:00	-0,500*	0,047	<0.001
		0:00-8:00	-0,500*	0,047	<0.001
	16:00-24:00	0:00-8:00	0	0,047	1,000
8 óra hosszúságú	8:00-16:00	16:00-24:00	-0,200*	0,030	<0.001

		0:00-8:00	-0,200*	0,030	<0.001
	16:00-24:00	0:00-8:00	0	0,030	1,000

## 2. Az epilepsziás rohamok prevalenciája, szemiológiája és rizikó faktorai

A beutalt 57 beteget a Módszerek fejezetben ismertetett protokoll szerint részletes belgyógyászati, neurológiai, képalkotó és neuropszichológiai vizsgálatnak vetettük alá. A strukturális MR felvétel részletes vizuális elemzése elengedhetetlen volt (15. ábra).



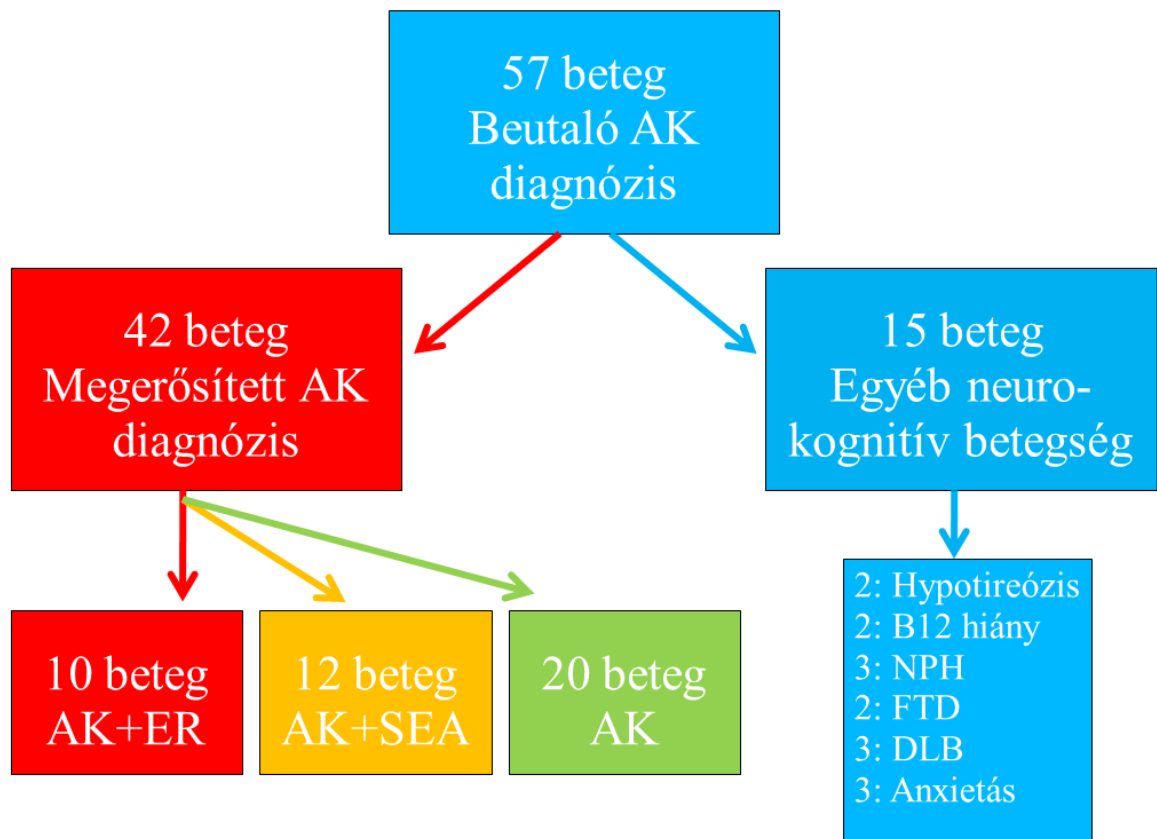
15. Ábra. Alzheimer- kórban szenvedő beteg strukturális MR felvétele. Jól látható a temporális és frontális lebenyek kifejezett atrófiája, a hippocampusok volumencsökkenése (A ábrarészlet) és a liquor terek kiszélesedése (B ábrarészlet). Egészséges beteg felvételén a hippocampusok volumene jelentősen kifejezettebb (C ábrarészlet, sárga téglalap).

A beutaló AK diagnózisának felülvizsgálatát követően 42 beteg került be az epilepszia vizsgálati protokollba. Mindannyian európai rasszból valók.

Tizenöt beteg esetében az AK diagnózisának kritériumai nem teljesültek vagy más betegség volt valószínűsíthető (16. ábra), ezért őket nem vontuk be a vizsgálatba. Kettő esetben a TSH teszt során súlyos hipotireózist találtunk, így őket endokrinológiai szakrendelésre irányítottuk. Kettő beteg esetén súlyos, jellemzően alsó végtagra

kiterjedő, szimmetrikusan jelentkező propioceptív érzészavart találtunk, amelynek háttérében B12 vitaminhiány igazolódott. Náluk a B12 vitaminpótlást követően, ismételt neuropszichológiai vizsgálat során a kognitív panaszok javulását tapasztaltuk. Három esetben az elvégzett neurológiai vizsgálat a járászavar jellegzetessége alapján felvetette normal pressure hydrocephalus (NPH) lehetőségét annak ellenére, hogy a klasszikus Hakim-triászból (járászavar+ inkontinencia+ demencia) a vizeletinkontinencia nem volt jelen. Mind a három esetben a demencia volt a vezető tünet. Az ismételt liquor lebecsátásokat követően a betegek járása javult, de a kognitív tünetek nem. Ez alapján feltehetően kevert típusú demencia áll fenn. Két esetben a feltehető diagnózis frontotemporális demencia volt, míg további 3 betegnél diffúz Lewy-testes demencia. További 3 esetben az elvégzett neuropszichológiai vizsgálat súlyos generalizált szorongást állapított meg, így őket pszichiátriai szakrendelésre irányítottuk.

A fentiek alapján 42 AK beteg esetén elvégeztük a 24 órás EEG vizsgálatot, illetve felvettük a részletes epileptológiai anamnézist. Minden beteg részesült acetilkolinészteráz terápiában. Tíz beteg esetén epilepszia betegséget diagnosztizáltunk, míg 12 beteg esetén SEA-t epilepsziás rohamok nélkül. A 10 betegből 4 esetben 2 vagy több roham fordult elő az anamnézisben, míg 6 esetben egy. Ezekben az esetekben az epilepszia diagnózisát a kimutatott interiktális epileptiform jelenségek adták. A fennmaradó 20 beteg esetében az EEG nem mutatott epileptiform aktivitást, illetve anamnesztikusan nem utalt semmi epilepsziás rohamok előfordulására (16. ábra).



16. Ábra. A betegek kiválasztása. 57 beteg részletes neurológiai, belgyógyászati és neuropszichológiai leletei alapján 42 esetben megerősíthető volt az AK diagnózisa, míg 15 esetben nem. A 42 beteg 23.8%-ában epilepsziás rohamokat (ER) azonosítottunk, míg 28.6%-ban szubklinikai epileptiform aktivitást (SEA). A rohamot elszenvedő betegek 80%-ában interiktális epileptiform aktivitás volt regisztrálható. NPH: normal pressure hydrocephalus, FTD: frontotemporális demencia, DLB: diffúz Lewy-testes demencia.

Mindhárom AK betegcsoportban meghatároztuk a fő demográfiai és klinikai jellemzőket (11. táblázat).

11. Táblázat. A 3 vizsgált AK betegcsoport fő klinikai és epidemiológiai jellemzőinek összefoglalása. ER: epilepsziás roham, SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás, AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

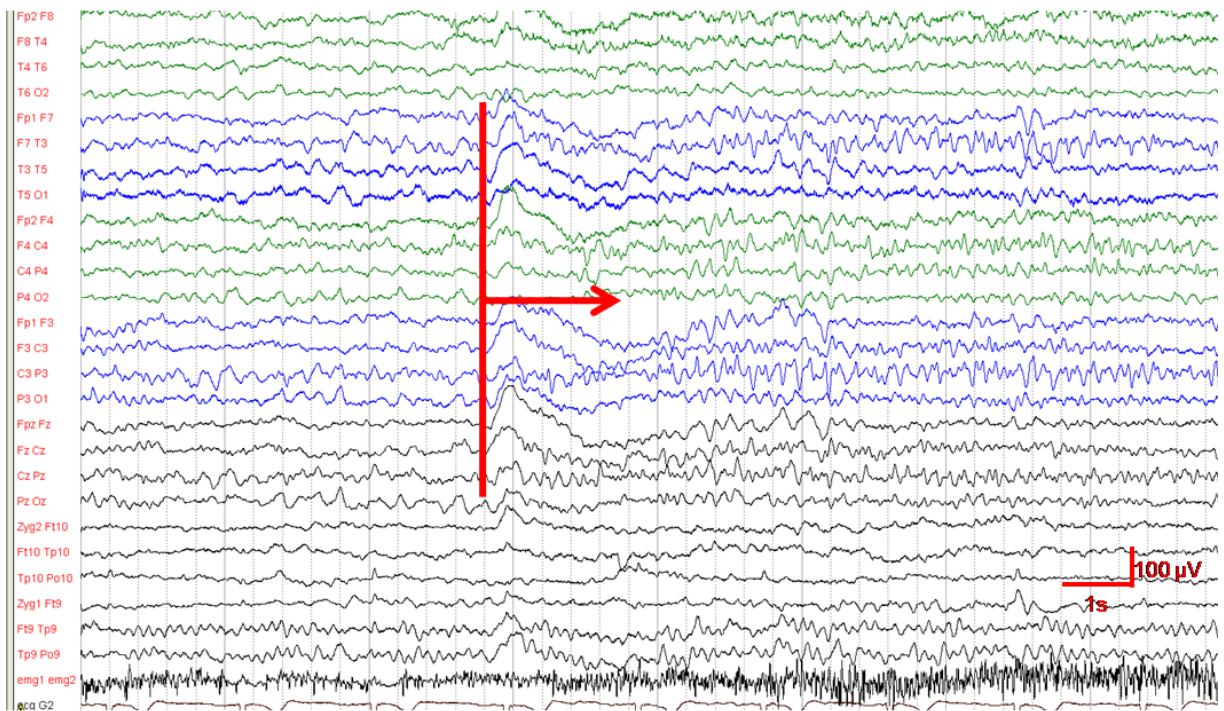
Paraméter	AK+ER	AK+SEA	AK
Nem (nők %-os aránya)	70%	50%	55%
Memantin terápia (%-os aránya)	20%	17%	15%
Kor	75.9±4.7	73.6±9.3	79.4±7.4
Kezesség (jobb %-os aránya)	90%	83%	86%
Életkor a demencia kezdetén	68.5±4.1	68.7±10.9	74.4±5.9
A demencia időtartama	7.4±1.7	4.9±3.1	4.9±2.9
Edukációs évek száma	16.5±1.1	15.9±1.6	11.6±2.5
AKV érték	38.4±15.3	52±13.1	67.4±9.4

A vizsgált 10 epilepsziás AK beteg esetén a korábbi orvosi dokumentáció, illetve a hozzátartozótól nyert heteroanamnézis alapján 18 epilepsziás roham szemiológiai jellemzőit elemeztük (12. táblázat). A rohamok 72%-a temporális lebeny eredetűnek megfelelő komplex parciális roham volt (17. ábra). Grand mal rohamok mindössze 11%-ban jelentkeztek. Nyolc beteg esetén azonosítható volt interiktális/iktális epileptiform tevékenység is a 24 órányi EEG felvételen (18. ábra). Az EEG eltérések 55%-ban semmilyen motoros aktivitással nem jártak. Egy betegünkél az EEG felvétel státusz epilepticust mutatott (19. ábra). A betegek antiepileptikus kezelésben részesültek, az irodalmi adatok alapul véve napi 500-1500mg LEV formájában. Jelenleg még az adatok mennyisége nem elegendő a statisztikai értékeléshez, de a klinikai tapasztalatunk szerint ebben a dózisban a LEV alkalmas a rohamok számának csökkentésére, azonban súlyos stádiumú betegek esetén nagyon gyakran jelentkeznek a viselkedésváltozással kapcsolatos mellékhatások, főként agresszív magatartás. Ezekben az esetekben a CBZ jól alkalmazható. Fontos

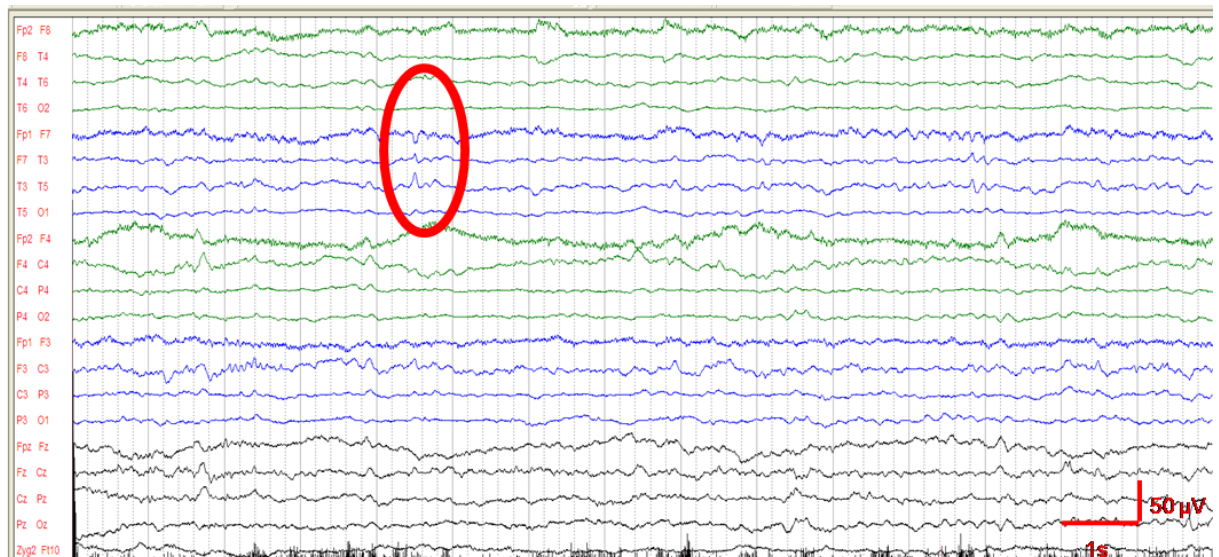
megemlíteni, hogy 2 beteg esetén LEV mellett stagnáló kognitív teljesítményt észleltünk a 2 éves követés során.

12. Táblázat. Az AK betegeknél lezajlott epilepsziás rohamok szemiológiai jellemzői. A rohamok 72%-ban komplex parciális rohamok, 55%-ban nem jártak konvulzív motoros tünetekkel.

Roham típusa	Rohamok száma	Szemiológiai jellemzők
Simplex parciális		
Nem konvulzív	1	Jamais vu/déja vu
Konvulzív	1	Jobb felső végtag rángása
Komplex parciális		
Nem konvulzív	8	Beszéd elakadás (1), amnesztikus epizód (4), zavart állapot (3)
Konvulzív	5	Bilaterális végtagrángás (3), Jobb oldali felső végtagrángás (2)
Generalizált		
Nem konvulzív	1	Atónia
Konvulzív	2	generalizált tónusos-klónusos

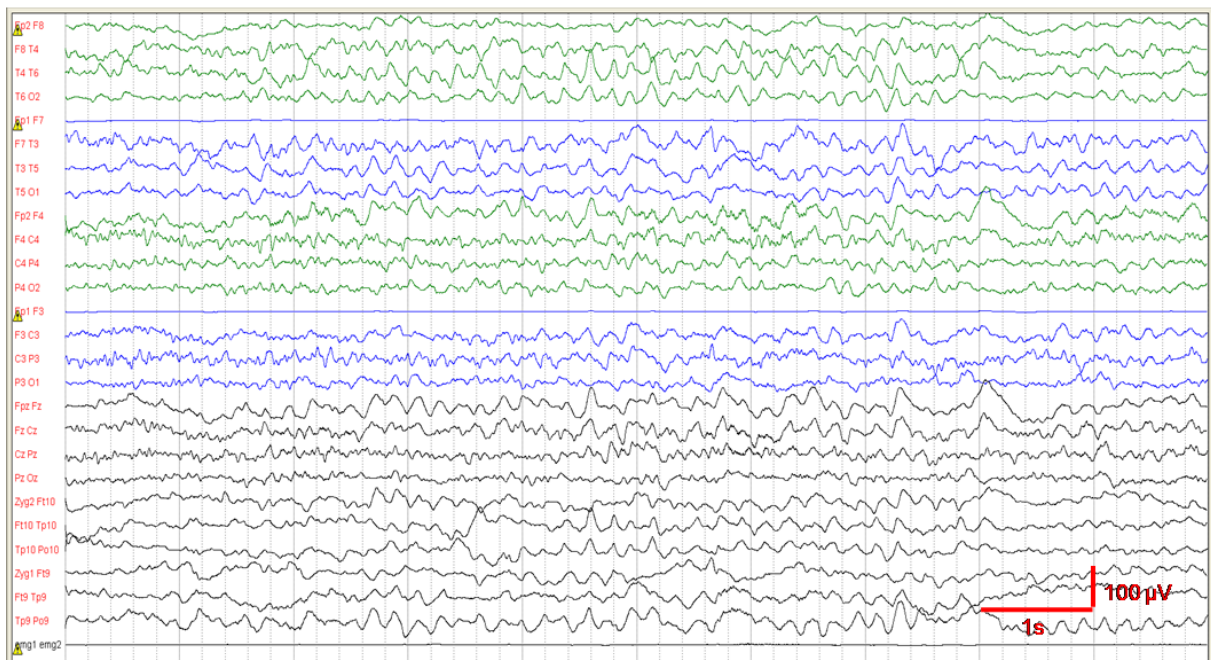


17. Ábra. Felépülő epilepsziás roham a bal oldali temporális és centroparietális elektródákon. A roham semmilyen látható motoros aktivitással nem járt, a beteg a zajlása közben zavart volt, felszólításra nem reagált, a történteke nem emlékezett.



18. Ábra. Interiktális epileptiform jelenség ugyanannál a betegnél. A tüske aktivitás jellemzően alvás alatt jelentkezett a bal oldali temporális elektródákon, T5 amplitúdó maximummal, T3 fázisfordulással.





19. Ábra. AK beteg 24 órás felvételéből származó EEG szakasz. Az alvási és éber felvételeken egyaránt láthatók 5-30 s-os ritmikus téta sorozatok a bal félteke felett, különösen a bal temporális elvezetésekben. Egy-egy alkalommal az elektromos paroxizmusok bilaterálisak, illetve jobb oldali dominanciájúak. Az elektromos rohamok igen gyakoriak, maximum pár perces szünetekkel jelentkeznek.

Az epilepsziás rohamok kockázati tényezőinek vizsgálatához összehasonlítottuk az AK+ER és AK csoport adatait. Khi-négyzet próbával a nemek arányában nem volt szignifikáns eltérés ( $p: 0.273$ ). A memantin terápia gyakoriságában szintén nem különböztek ( $p:0.451$ ). A többi paraméter összehasonlítására független két mintás t-próbát használtunk. Szignifikáns különbség mutatkozott a csoportok között a demencia kezdetének, időtartamának, az edukációs évek számának és az AKV értékének tekintetében, míg a kor szempontjából nem különböztek (13. táblázat).

13. Táblázat. Az AK és AK+ER csoportok demográfiai és klinikai jellemzőinek t-teszttel történő összehasonlítása. Ahol a  $p$  érték kisebb, mint 0.05, ott a különbség szignifikáns. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

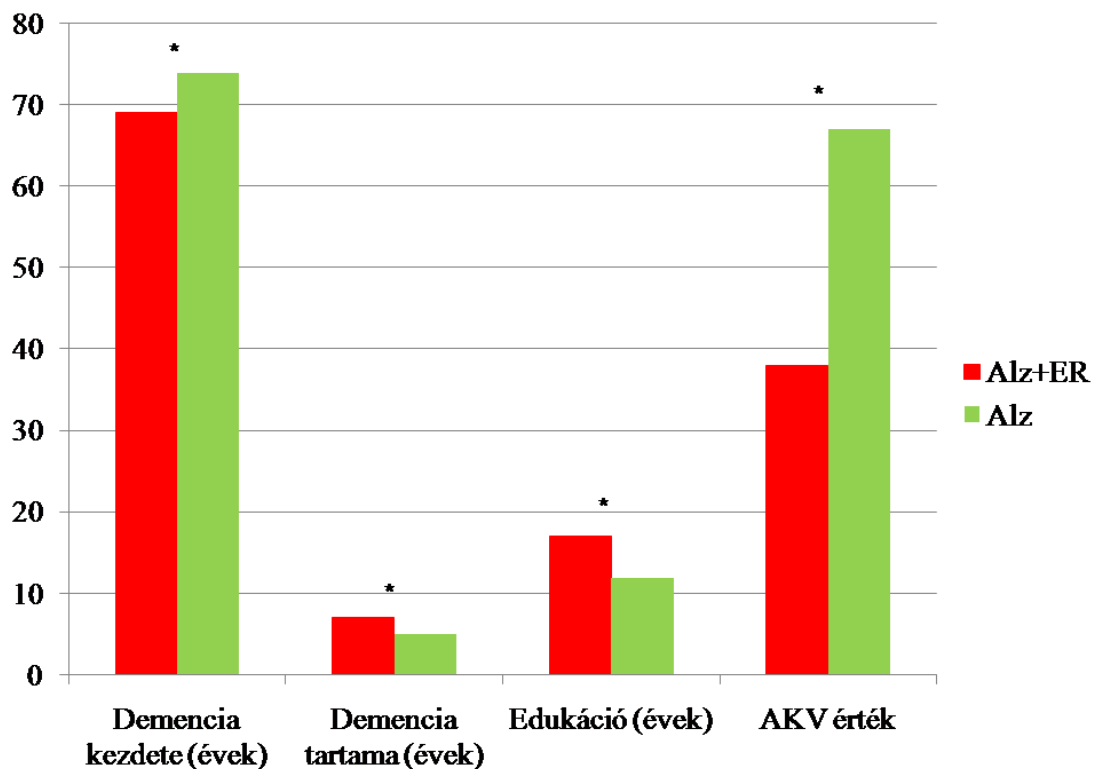
Paraméter	Átlag eltérés	Szabadsági fok	p-érték
Kor	-3.45	28	0.192
Demencia kezdete	-5.9	28	0.008
Demencia időtartama	2.55	28	0.015
Edukáció (évek)	4.55	28	<0.001
AKV érték	-28.9	28	<0.001

Ezt követően GLM analízissel vizsgáltuk, hogy az egyes tényezők mennyiben tekinthetők a rohamok rizikófaktorának. Mivel a csoportok összehasonlítása során 4 paraméterben láttunk szignifikáns különbséget (13. táblázat), ebben potenciálisan a demencia kezdetének, időtartamának, az edukációnak és az AKV értéknek lehet szerepe. Az egyes tényezők vizsgálata során a függő változó a csoporthoz tartozás volt (AK+ER vagy AK), a független változó a vizsgálandó potenciális rizikótényező, míg a többi 3 kovariánsként került a modellbe (14. táblázat). A kognitív panaszok korai kezdete, a hosszabb betegségtartam, a súlyosabb stádium és a magasabb iskolai végzettség az epilepsziás rohamok szempontjából rizikó tényezőnek minősült (20. ábra).

14. Táblázat. Az epilepsziás rohamok szempontjából AK-ban rizikó tényezőnek tekinthető faktorok GLM-el történő analízisének eredményei. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

Függő változó	Átlag négyzet	F-érték	Szabadsági fok	p-érték	Kovariáns
Demencia kezdete	0.322	5.79	19	0.004	Demencia tartam, edukáció, AKV érték
Demencia tartama	0.453	6.224	12	<0.001	Demencia kezdete, edukáció, AKV érték
Edukáció (évek)	0.761	12.471	7	<0.001	Demencia kezdete, demencia tartama, AKV érték

AKV érték	0.263	10.278	25	0.018	Demencia kezdete, demencia tartama, edukáció
-----------	-------	--------	----	-------	--



20. Ábra. Az epilepsziás rohamok rizikófaktoraik AK-ban. Jól látható, hogy korábban kezdődő kognitív hanyatlás, hosszabb betegség tartam, magasabb edukációs háttér és súlyosabb betegség esetén nagyobb az epilepsziás rohamok (ER) előfordulási esélye. A \*-gal jelölt különbségek szignifikánsak. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

### 3. Az interiktális jelenségek előfordulása és fő jellemzői

A 42 AK beteg Holter-EEG vizsgálatát követően a betegeket a 3 fő vizsgálati csoport valamelyikébe soroltuk. A csoportok demográfiai és klinikai jellemzőinek leírása a 11. táblázatban található. Mint látható a 2. pont eredményeiből, az epilepsziás

rohamok szempontjából bizonyos klinikai paraméterek kiemelt rizikót jelentenek. Az aktuális vizsgálati elrendezésben azt elemeztük, hogy ezek mennyire játszanak szerepet a szubklinikai epileptiform aktivitás keletkezésében, és hogy a rohamokat is mutató betegek mennyiben különböznek ettől. Összesen 12 beteget azonosítottunk szubklinikai epileptiform aktivitással, de manifeszt epilepsziás rohamok nélkül (21. ábra).



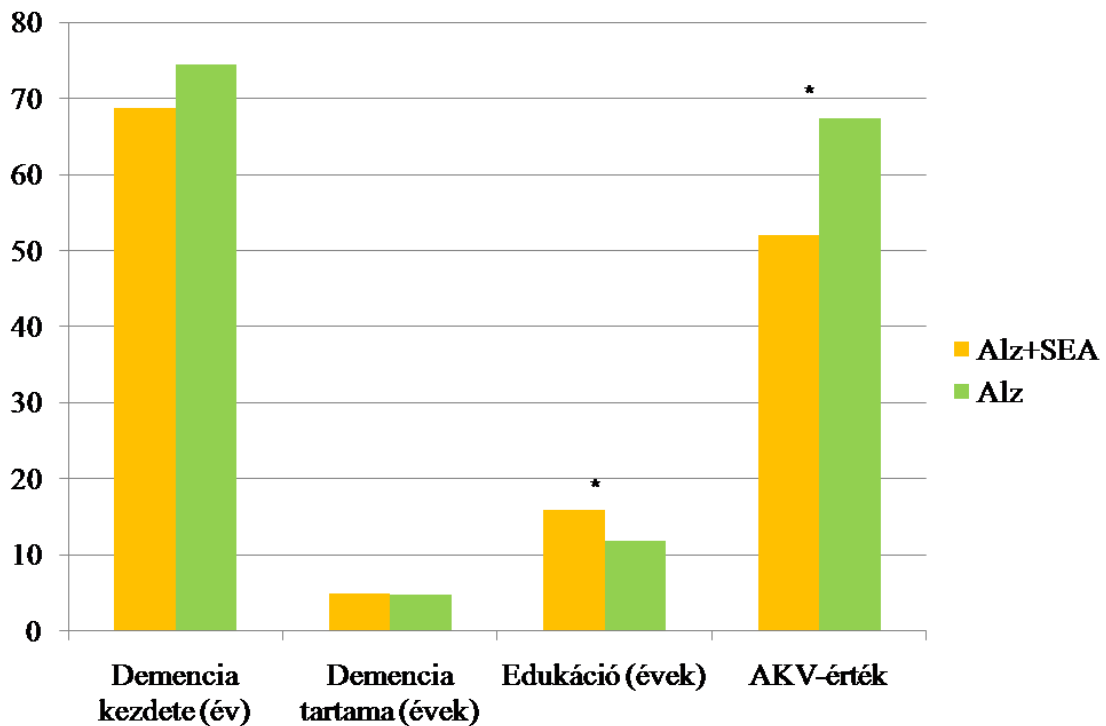
21. Ábra. Szubklinikai epileptiform aktivitás (SEA) olyan AK beteg EEG felvételén, akinek manifeszt epilepsziás rohama soha nem volt. Tüskék és többes tüske sorozatok gyakran jelentkeztek a bal oldali temporális régióban, T3 fázisfordulással.

A rizikó tényezőket tekintve először összehasonlítottuk az AK csoportot az AK+SEA csoporttal t-teszt segítségével (15. táblázat). Az edukációban és az demencia súlyosságában jelentős különbség volt, míg a demencia kezdetében csak marginális. A demencia tartamában nem különböztek egymástól. Az átlagértékeket ábrázolva látható, hogy epileptiform tevékenység jellemzően a magasabb edukációval rendelkező,

súlyosabb állapotú betegeknel jelentkezett, ahol a kognitív panaszok kissé korábban kezdődtek, mint a többi AK betegnel (22.ábra).

15. Táblázat. Az AK és AK+SEA csoport t-tesztekkel történő összehasonlításának eredményei. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

Paraméter	Átlag eltérés	Szabadsági fok	p-érték
Demencia kezdete	-5.73	30	0.062
Demencia tartama	0.067	30	0.951
Edukáció (évek)	3.967	30	<0.001
AKV érték	-15.35	30	0.001

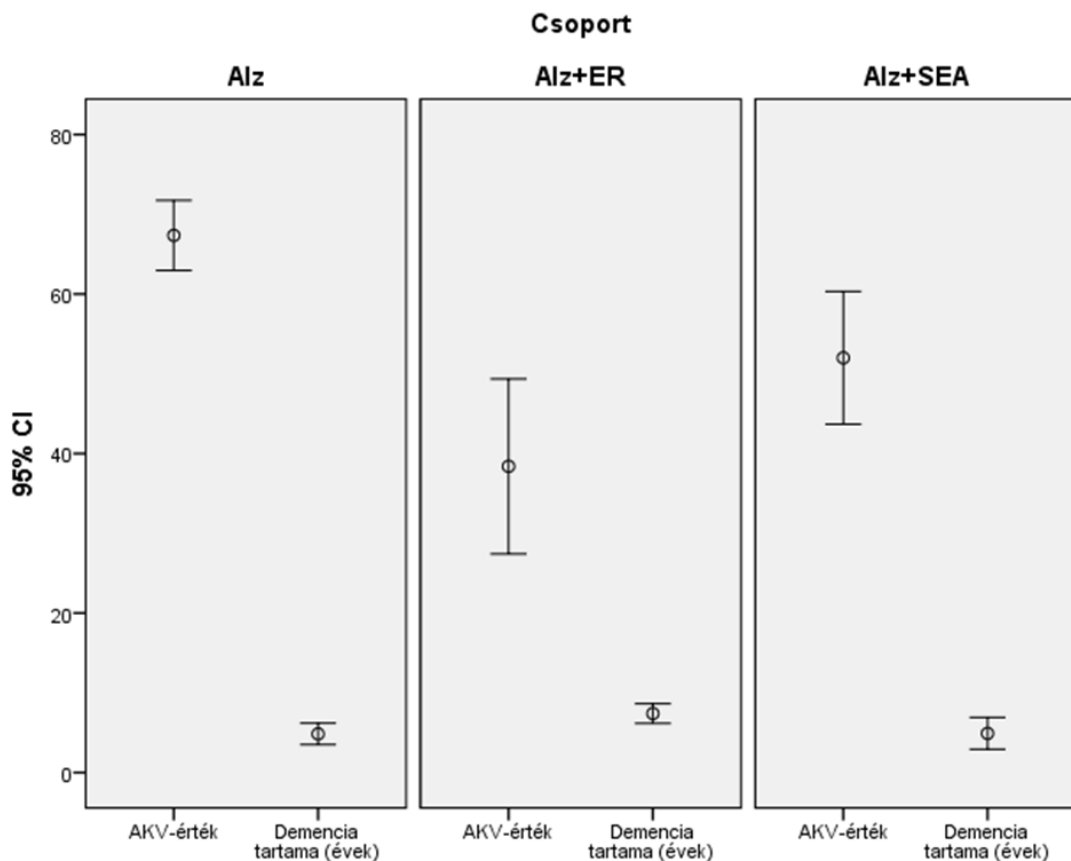


22. Ábra. Az AK és AK+SEA betegek klinikai adatainak különbségei. A \*-gal jelölt paraméterek szignifikánsan különböznek. SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

Az AK+SEA és AK+ER csoportok adatait szintén összehasonlítottuk (16. táblázat). A t-tesztekkel végzett vizsgálat alapján a 2 csoport közötti fő különbség az, hogy az epilepsziás rohamokat is mutató betegek a csak SEA-val rendelkezőkhöz képest súlyosabb állapotúak és betegségük hosszabb ideje tart (23. ábra).

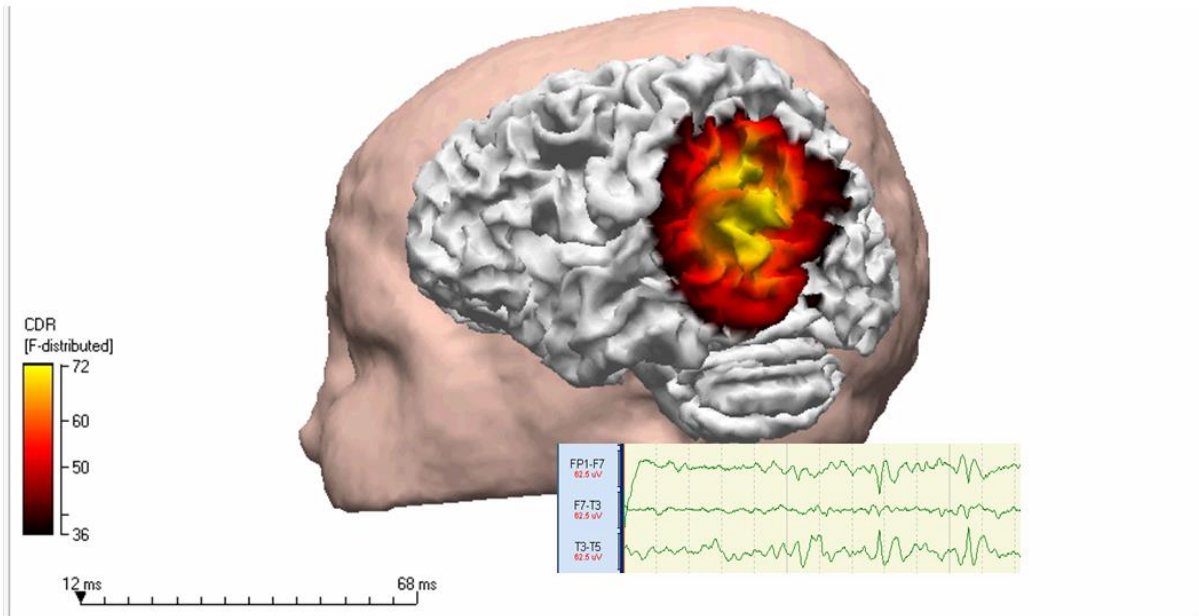
16. Táblázat. Az AK+szubklinikai epileptiform aktivitás és AK+epilepsziás roham csoport t-próbával történő összehasonlítása. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

Paraméter	Átlag eltérés	Szabadsági fok	p-érték
Demencia kezdete	0.167	20	0.964
Demencia tartama	-2.483	20	0.037
Edukáció (évek)	-0.583	20	0.343
AKV érték	13.6	20	0.036



23. Ábra. A demencia súlyosságának és tartamának különbségei a 3 vizsgálati csoportban. Látható, hogy epileptiform tevékenység roham nélkül a súlyosabb állapotú betegeknél jelentkezik, azonban a betegség tartamában a SEA betegek nem különböznek az Alz csoporttól. Epilepsziás rohamok (ER) a legsúlyosabb kognitív állapotú betegeknél jelentkezik, akiknél a betegség zajlása is hosszabb. SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

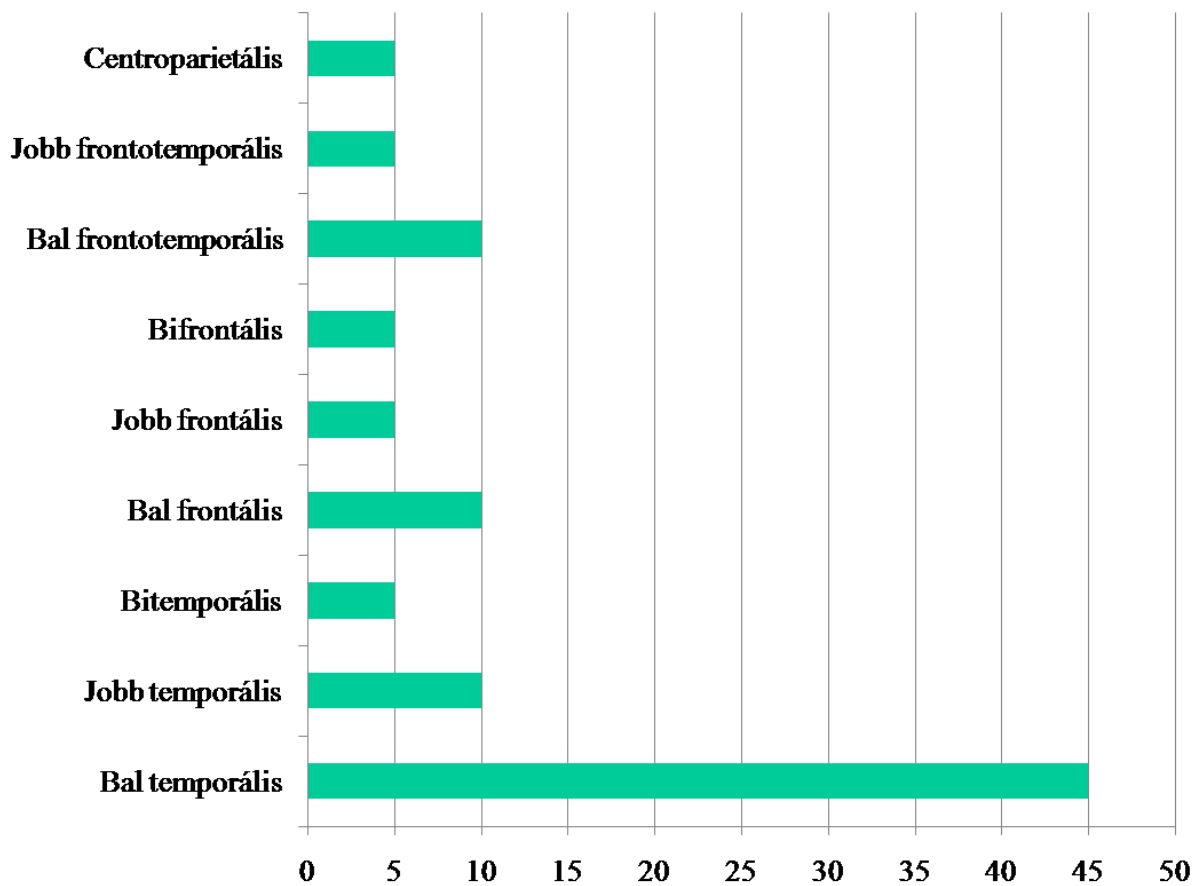
Az epileptiform aktivitás térbeli eloszlásának vizsgálatokor figyelembe vettük 8 beteg adatait, akik epilepsziás rohamokat is mutattak, illetve 12 beteg adatait, akik pusztán SEA-t. A térbeli eloszlás megállapításához vizuális elemzést és az EEG áttekintéséhez használt segédprogramok funkcióit használtuk fel (24. ábra).



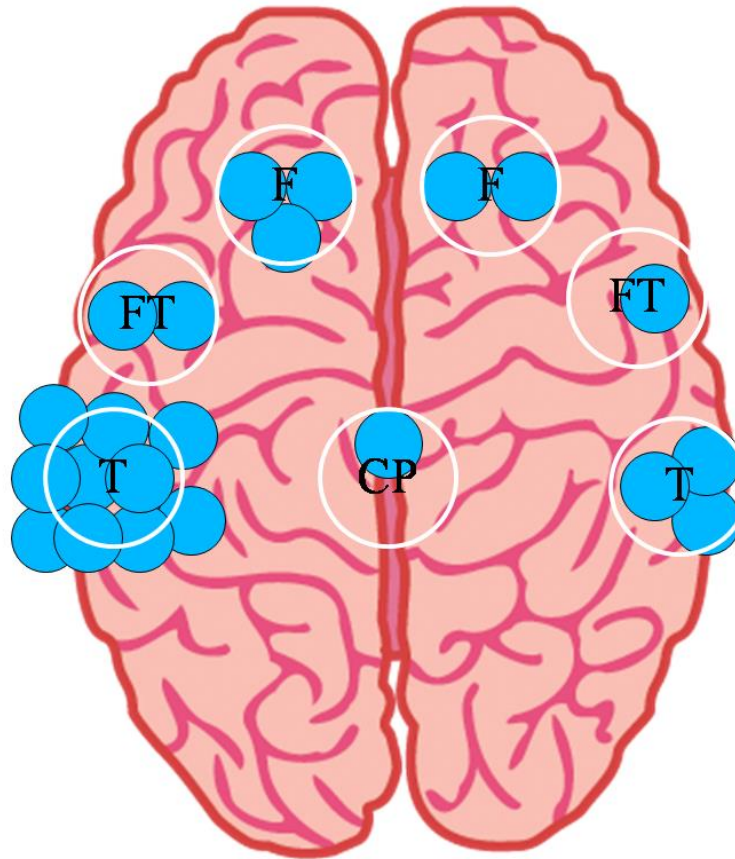
24. Ábra. Tüske elemek felszíni maximális elektronegativitásának ábrázolása Curry 7 szoftver segítségével. Bizonytalan esetekben az EEG vizuális elemzése mellett segédprogramok segíthetnek a spike fókusz meghatározásában. Jelen ábrán ez a bal temporális területekhez köthető.

Az epileptiform tevékenység a betegek 65%-ában izoláltan a bal oldalon jelentkezett, 20%-ában jobb oldalon, 10%-ában kétoldali jelenségként, míg 5%-ában centrálisan (25. ábra). temporális elektródákon volt a leggyakoribb (60%), ezt követően a frontálisokon (20%) és a frontotemporális területeken (15%) (26. ábra).





25. Ábra. Az epileptiform aktivitás eloszlása az EEG elektródákon %-ban kifejezve. A 20 vizsgált beteg közül 9-nél a bal temporális elektródákhoz volt köthető, 2 esetben a jobb temporálishoz, 1 esetben bitemporálisan jelentkezett, 2 esetben bal frontálisan, 1-1 esetben jobb és bifrontálisan. Kettő további esetben bal frontotemporálisan, 1-ben jobb frontotemporálisan, további 1 beteg esetén pedig centroparietálisan volt látható.



26. Ábra. Az epileptiform jelenségek eloszlása a skalpon. Epileptiform aktivitás leginkább a temporális elektródákon volt regisztrálható, erős bal oldali túlsúllyal. F: frontális, T: temporális, FT: frontotemporális, CP: centroparietális.

#### 4. Alvási makrostruktúra AK-ban

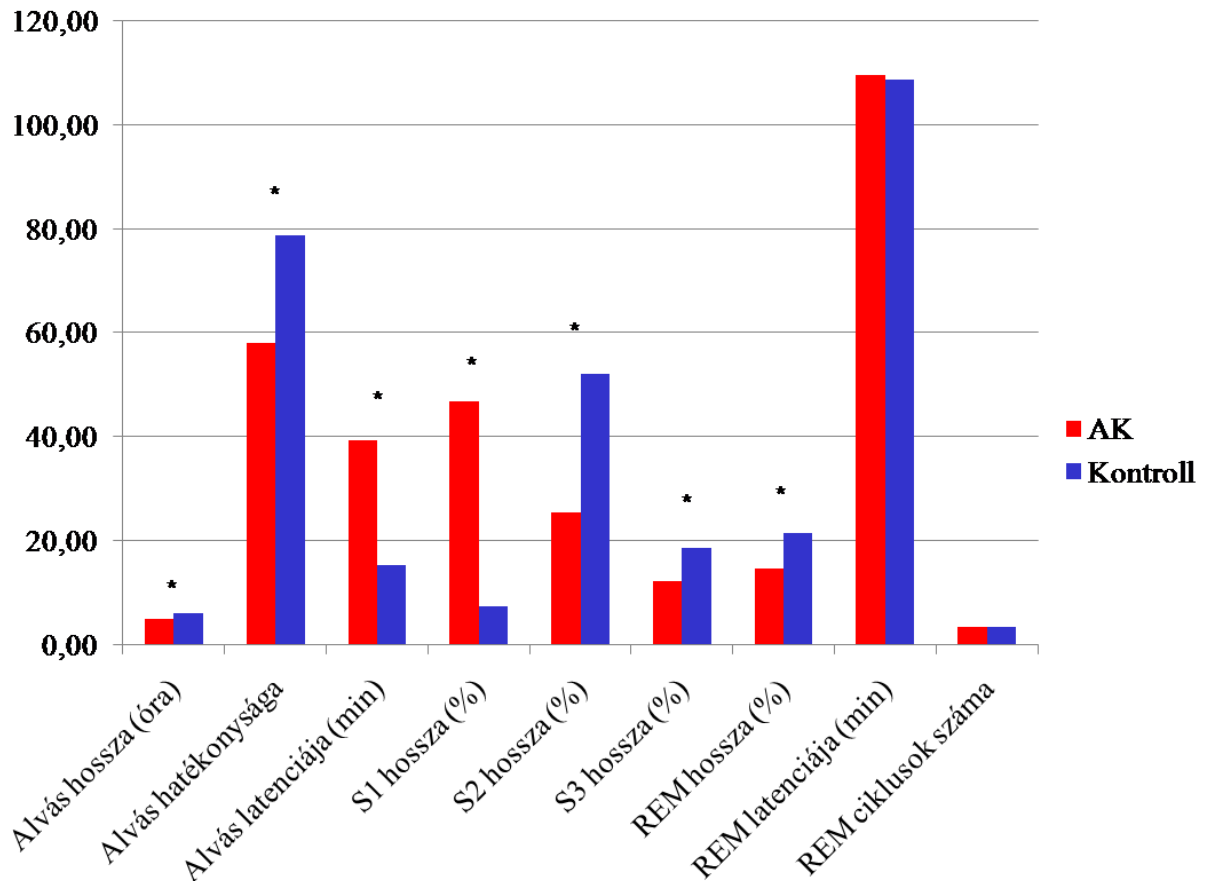
Az alvástádiumok manuális értékelését 30 AK beteg EEG görbéjén végeztük el, majd a makrostrukturális és funkcionális adatokat 30 korra és nemre egyező egészséges kontroll mintával vetettük össze (Horvath és mtsai 2016, A). A 30 AK beteg főbb demográfiai adatai a következők: nők százalékos aránya 63%, kor  $74.2 \pm 11.5$  év, a demencia  $69.6 \pm 11.2$ - éves korban kezdődött, a demencia tartama  $4.6 \pm 2.8$  év, AKV érték  $53.2 \pm 14.7$ . A kontroll csoportban a nők százalékos aránya 63%, a résztvevők életkora  $73.8 \pm 5.1$  év. T-tesztel összehasonlítva a 2 csoport nem különbözött szignifikánsan a kor tekintetében (átlageltérés: 0.367, szabadsági fok: 58, p: 0.874). A nemek aránya szintén nem tért el szignifikánsan Khi- négyzet próba szerint (p: 0.791).

Az AK és a kontroll csoport alvás paramétereinek összehasonlítása során a 2 csoport jelentősen különbözött az alvási idő, az alvás hatékonyságának és latenciájának, a NREM stádiumok és REM alvás hosszának tekintetében, míg nem tért el szignifikánsan a REM ciklusok számában és a REM latenciájában (17. táblázat).

17. Táblázat. Az AK és a kontroll csoport alvásparamétereinek összehasonlítása t-próbák segítségével.

	Átlageltérés	Szabadsági fok	p-érték
Alvás hossza	-64.03	58	0.001
Alvás hatékonysága	-20.53	58	<0.001
Alvás latenciája	24.1	58	0.002
S1 hossza (%)	39.33	58	<0.001
S2 hossza (%)	-26.7	58	<0.001
S3 hossza (%)	-6.36	58	0.002
REM hossza (%)	-6.76	58	0.011
REM ciklusok száma	-0.133	58	0.958
REM latenciája	0.867	58	0.663

AK esetén az alvási idő és hatékonyság lecsökkent, az alvási latencia megnyúlt. Az S1 fázis időtartama megnőtt, míg az S2, S3 és REM fázisé csökkent. A REM ciklusok számában és latenciájában nem volt különbség (27. ábra).



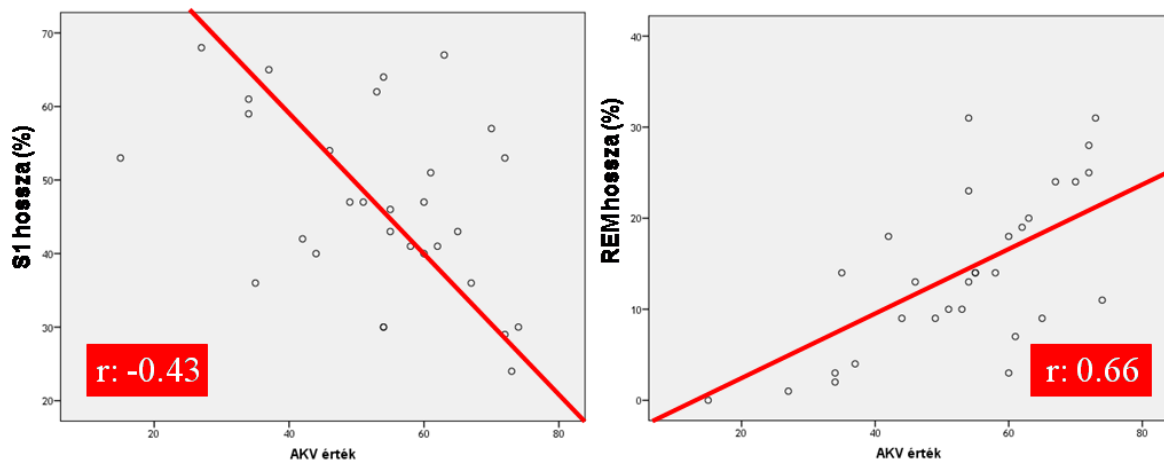
27. Ábra. Az alvási paraméterek különbségei egészséges egyének és AK-ban szenvedő betegek összehasonlításában. A \*-gal jelölt jellemzők statisztikailag szignifikánsan különböznek.

Az alvásváltozások és a betegség súlyosságának összefüggését Pearson-korrelációval vizsgáltuk (18. táblázat). A REM hossza és az S1 fázis hossza jelentősen függ a betegség súlyosságától, míg a REM latenciája enyhébb mértékben, de szintén szignifikánsan. A REM fázis időtartama csökken, míg az S1 ideje és a REM latenciája megnő előrehaladottabb stádiumban (28. ábra).

18. Táblázat. Az alvásparaméterek és az AK súlyosságának korrelációs vizsgálata.

	r	p-érték
Alvás hossza	-0.147	0.44
Alvás hatékonysága	-0.21	0.24

Alvás latenciája	-0.22	0.23
S1 hossza (%)	-0.43	0.016
S2 hossza (%)	-0.21	0.991
S3 hossza (%)	0.32	0.077
REM hossza (%)	0.66	<0.001
REM ciklusok száma	0.08	0.649
REM latenciája	-0.31	0.039



28. Ábra. Az S1 stádium, REM fázis hossz és az AK súlyosságának korrelációs kapcsolata. A betegség súlyosabb stádiumában a REM fázis lerövidül és a szendergés periódusa (S1 stádium) pedig meghosszabbodik. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

##### 5. Az epileptiform jelenségek hatása az AK progressziójára

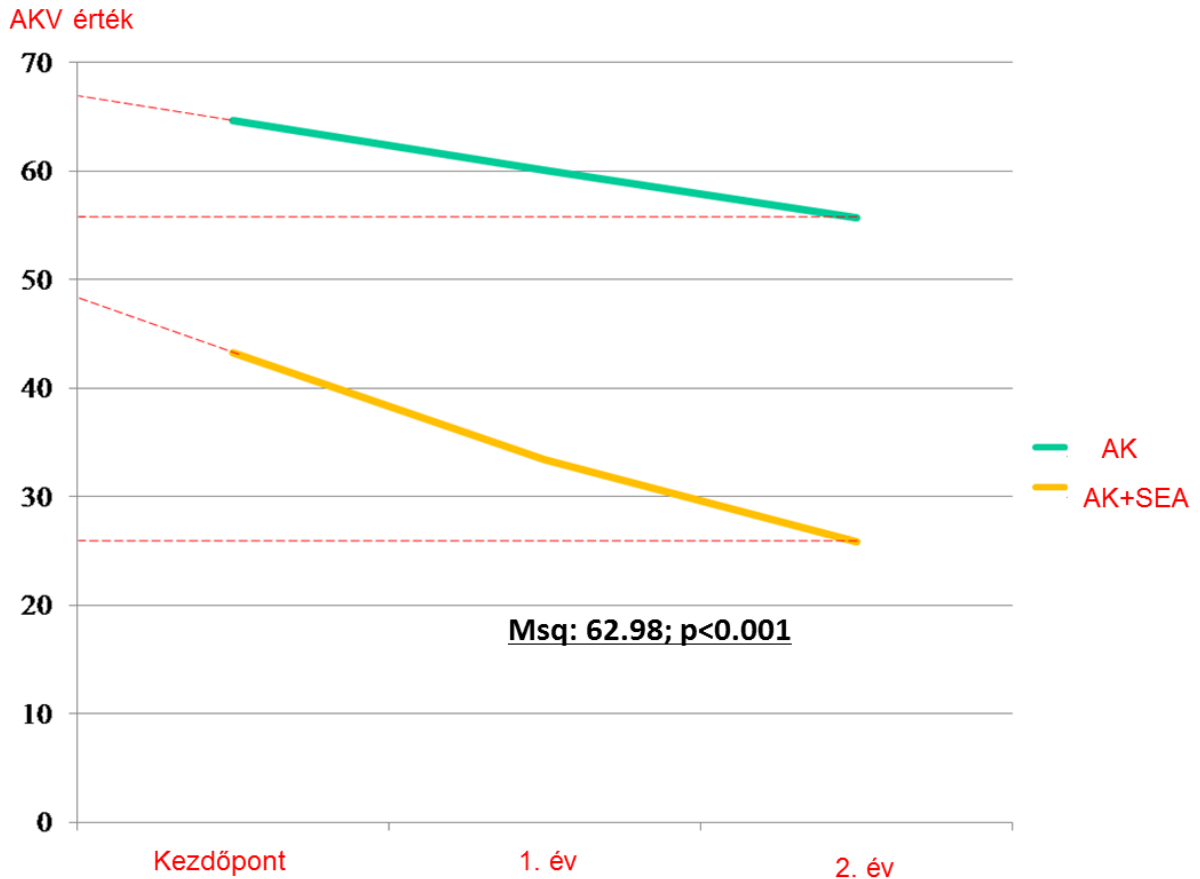
Az epileptiform aktivitás progresszióra gyakorolt hatásának megbecsléséhez összevetettük az AK és az AK+SEA csoport 2 éves neuropszichológiai követésével nyert adatokat. Az összehasonlításban azok a betegek vettek részt, akik legalább 2 éve részt vesznek a követésben, ennek megfelelően legalább 3 neuropszichológiai lelettel rendelkeznek. Bizonyos betegek esetén ez nem teljesült még, mivel az EEG

vizsgálatokat csak később tudtuk elvégezni, így adataik még nem állnak rendelkezésre. Más betegek nem jelentek meg a kontroll vizsgálaton, mivel más intézményben kezelik őket (ez főként a nem helyi lakosok esetén volt jellemző). Így összességében 13 epileptiform aktivitással nem rendelkező és 8 szubklinikai epileptiform aktivitást mutató AK beteg adatait hasonlítottuk össze. A betegek demográfiai és klinikai adatait az 19. táblázat tartalmazza (19. táblázat).

19. Táblázat. Két éves neuropszichológiai követésben résztvevő szubklinikai epileptiform aktivitást mutató és nem mutató AK betegek klinikai és demográfiai adatai. Donepezil terápiaiban minden beteg részesült. SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

Paraméter	AK	AK+SEA
Nem (nők %-os aránya)	69%	62.5%
Memantin terápia (%-os aránya)	61.5%	75%
Kor	72.7±14.8	72.3±10.9
Kezesség (jobb %-os aránya)	84.6%	87.5%
Demencia kezdete	69.4±13.6	66.5±12.3
Demencia időtartama	3.3±2.3	6±3.2
Edukációs évek száma	12.4±2.6	16.5±0.9
AKV érték a kezdőpontban	64.6±8.5	43.2±9.6
AKV csökkenés 2 év alatt	8.9±2.1	17.3±2.9

A 2 csoportot repeated measure GLM-mel hasonlítottuk össze, ahol a klinikai és demográfiai adatokat kovariánsként adtuk a modellhez. A korrigált modellben a 2 csoport progressziós mutatói között szignifikáns különbség mutatkozott (átlag négyzet: 62.98, szabadsági fok: 6, p-érték: <0.001). Az epileptiform aktivitást mutató betegek kognitív állapota szignifikánsan gyorsabban romlott, amelyet a modell értelmezése szerint az epileptiform aktivitás jelenlétével magyarázhatunk (29. ábra).



29. Ábra. Alzheimer-kóros betegek két éves neuropszichológiai követéséből származó eredmények. Az AK-SEA, ahol szubklinikai epileptiform aktivitás is megfigyelhető, a betegség progressziója nagyobb mértékű, amit a sárga görbe nagyobb meredeksége és a görbe alatti terület nagysága bizonyít. SEA: szubklinikai epileptiform aktivitás. AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat.

#### 6. A foramen ovale vizsgálat lehetőségei a demenciához kötött epilepszia kivizsgálásában

A foramen ovale (FO) vizsgálatba, a rendkívül szigorú protokoll alapján, 3 AK beteget vontunk be. Mivel ismert, hogy az AK mellett más demencia formákban is gyakori lehet az epilepszia betegség, a vizsgálatot más demencia típusal diagnosztizált betegek számára is nyitva hagytuk. Természetesen ezen betegek esetében az 1-5. pontban ismertetett vizsgálatok nem voltak elvégezhetőek, a betegek alacsony száma miatt (2 frontotemporális demenciában (FTD) érintett, 3 diffúz Lewy-testes

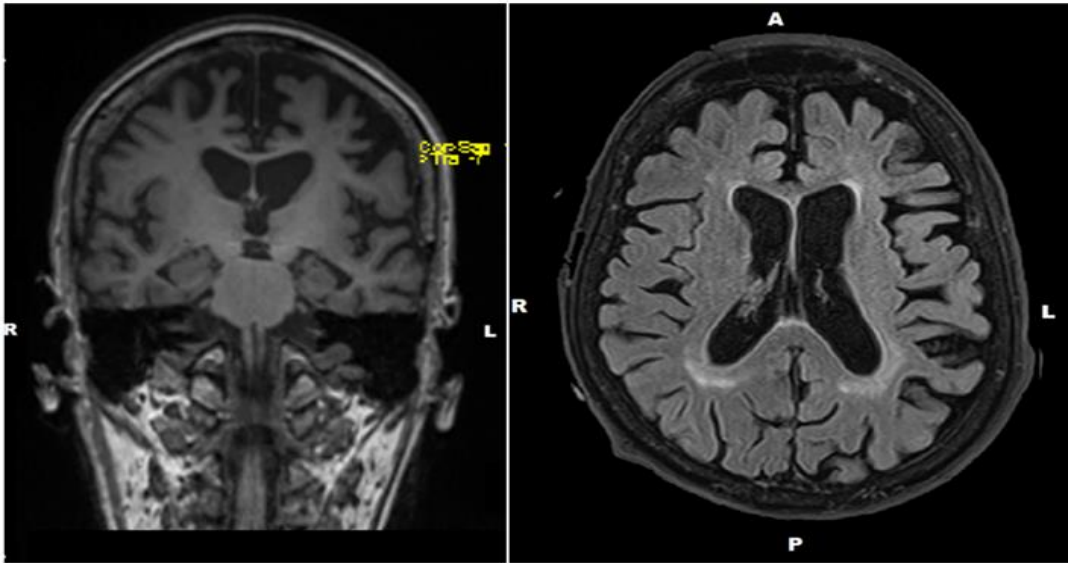
betegségben). Közülük a 2 FTD beteg került be a vizsgálatba. Ez idáig 1 betegnél végeztünk FO elektróda beültetést, majd video-EEG monitorozást. Tekintettel arra, hogy az eljárással demencia esetében mindössze egy amerikai és a mi kutatócsoportunk foglalkozik, tehát Európában, ismereteink szerint, nálunk történt az első FO beültetés, ennek részleteit esetismertetés formájában közöljük.

A 74 éves nyugdíjas könyvelőnt 2016-ban vettük fel osztályunkra progresszív kognitív hanyatlás kivizsgálása céljából, valószínű AK diagnózissal. Panaszai 3 évvel korábban kezdődtek a nyelvi készségek romlásával, szenzoros dysphasiával, a rövidtávú memória károsodásával és enyhe orientációs zavarral. Férje elmondása szerint az első panasz az összetett, hosszabb szavak képzésében mutatkozott, majd állapota folyamatosan romlott, amely ahhoz vezetett, hogy napi feladatait nem tudta elvégezni. Jellemző módon, a végrehajtott funkciókban és a tér- és időbeli orientációban jelentős napközbeni változások mutatkoztak. 2011 óta ismert magasvérnyomás betegsége és a magas szérumszintű koleszterin szintje, amelyet simvastatin, betaxolol, valsartan, furosemide és digoxin terápiával megfelelően kontrollálnak. 2012 óta 2-es típusú diabetes mellitus beteg, amely jól kezelt és karbantartott metforminnal és diétával. 2014-ben pitvarfibrillációt diagnosztizáltak nála, amely miatt preventív apixaban terápiában részesül. BMI értéke 25. Kórházi bennfekvése során jellemzően inaktív volt, jórészt az ágyban feküdt. Bizonyos alkalmakkor az elvégzett vizsgálatokat kifejezetten jól tolerálta, érdeklődő volt, máskor csendes volt, nem mutatott érdeklődést.

Labor értékeiben eltérést nem találtunk, a TSH és a véralvadási paraméterek normális tartományban voltak. A liquor vizsgálata során normális (239 pg/ml) tau (normálérték:  $341 \pm 171$  pg/ml) és béta-amiloid szintet találtunk (717 pg/ml; normáltartomány:  $797 \pm 230$  pg/ml). A béta-amiloid/tau és béta-amiloid/foszfo-tau hányadosok szintén normál tartományban voltak (3 és 29.88). Ez alapján az AK diagnózisa valószínűtlen volt.

A koponya MR közepes fokú kisértettségű és súlyos diffúz cerebrális atrophiaát mutatott, főként a temporális és frontális lebenyek bal oldali túlsúlyú érintettségével (30. ábra).





30. Ábra. Koponya MR felvétel. Bal oldalon koronális síkú, jobb oldalon axiálissíkú (Horvath és mtsai 2017 C).

A strukturális eredmények részletes elemzéséhez hippocampalis volumetriát és kortikális vastagság mérést végeztünk Freesurfer5.3 segédsoftver felhasználásával (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Az elemzési metódus mozgási műtermék korrekcióból, a nem agyterületeket tartalmazó részek eltávolításából, automatikus Talairach transzformációból, a mélyagyi szürkeállományi területek és a szubkortikális fehérállomány szegmentációjából, intenzitás normalizálásból, a szürke-fehérállomány határvonal megállapításából, továbbá intenzitás gradiens megállapítástkövető topológiai korrekcióból állt. A kortikális modell megalkotása után a program a felszín korrekcióját, térbeli atlaszal való összehasonlítását és a kérgi területek parcellációját hajtotta végre, létrehozva a felszínre vonatkoztatott adatokat. Az elemzés vizuális kontroll mellett történt.

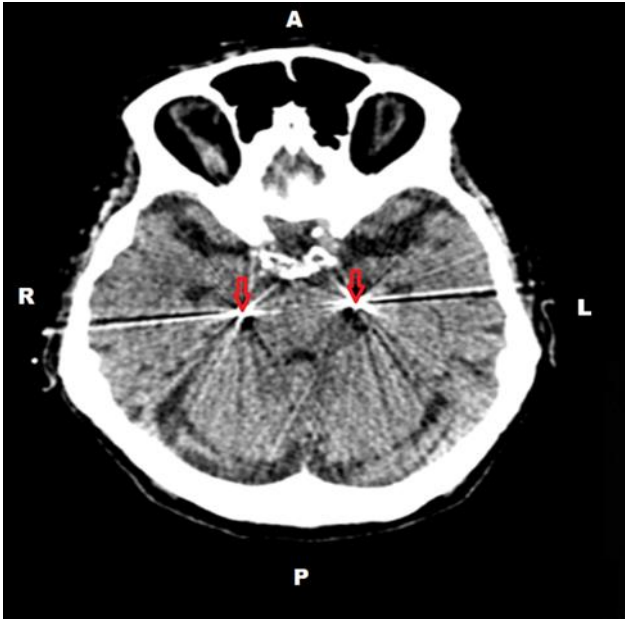
A bal oldali átlagos frontális kéregvastagság  $1.79 \pm 0.16$  mm, a jobb oldali frontális  $2.01 \pm 0.21$  mm, a bal temporális  $2.33 \pm 0.32$  mm, a jobb temporális  $2.45 \pm 0.36$  mm, a bal parietális  $2.01 \pm 0.2$  mm, míg a jobb parietális  $2.18 \pm 0.29$  mm volt. Korábbi vizsgálati anyagunk normál értékeivel összehasonlítva, a temporális és frontális vastagság, különösen a bal oldalon kisebb volt, míg a parietális értékek normál tartományba estek (Csukly és mtsai 2016). Ez a frontotemporális demenciára jellemző eltérés (Du és mtsai 2007). A bal oldali hippocampus volumene  $3301 \text{ mm}^3$ , míg a jobb oldalié  $3997 \text{ mm}^3$  volt. Bár a hippocampusok volumenében jelenlévő különbség

normális jelenség lehet, a 10%-ot meghaladó eltérés feltételezhetően patológiás. A bal oldali entorhinális kéreg 1881 mm<sup>3</sup>, míg a jobb 1811 mm<sup>3</sup> volumenű volt. Irodalmi adatok alapján ezek az értékek és a két oldal fiziológiás különbségének eltűnése FTD vagy AK mellett szól (Frisoni és mtsai 1999). Mindent összevetve, a kéreg bal dominanciájú frontotemporális elvékonyodása, az entorhinális kortex érintettsége, a parietális területek kéregvastagságának megőrzöttségével inkább FTD patológiára jellegzetes (Laakso és mtsai 2000).

A rutin EEG 20-40 uV feszültségű, 9-10 Hz-es alfa háttértevékenységet mutatott, frontális béta aktivitással, melyben időszakosan bal oldali temporális fokális lassulás volt látható, specifikus epileptiform aktivitás nélkül. A neuropszichológiai vizsgálat 32-es AKV értéket, 1.9-es VNy/OM hányadost és 16-os MMSE értéket mutatott. A leginkább érintett domének a szóképzés, megnevezés, olvasás, verbális rövid-távú memória voltak. Az utánmondás, térbeli orientáció és a nyelvhelyesség viszonylag megőrzött volt. Jelentős viselkedésbeli változások, úgymint apátia, empátia hiány, perszeveratív magatartás, hiperoralitás nem voltak jelen. Ez alapján a viselkedés variánsú FTD valószínűtlen volt (Rascovsky és mtsai 2011). Heteroanamnézis alapján felmerült a diffúz Lewy-testes betegség gyanúja is, mivel a kognitív funkciózavar súlyossága kifejezetten változékony volt. Parkinson- szindróma, hallucinációk azonban nem voltak megfigyelhetőek, így ezt elvetettük (McKeith és mtsai 2005). A képalkotó és neuropszichológiai vizsgálatok együttes értelmezése után a legvalószínűbb diagnózis a frontotemporális demencia primer progresszív afázia variánsa volt (Gorni-Tempini és mtsai 2011). A kognitív funkciók változásának vizsgálata a módszertani fejezetben leírtak szerint Corsi-teszttel történt. A beteg maximális teljesítménye 4 sorozat volt. A nap során többször elvégzett teszt eredményeit ANOVA vizsgálattal hasonlítottuk össze, amely jelentős különbségeket mutatott (átlag négyzet: 1.098, szabadsági fok: 3, p: 0.004). Ezek alapján felmerült nem konvulzív epilepsziás rohamok lehetősége. Megemlítendő, hogy a rohamok szempontjából fontos kockázati tényezők nem voltak jelen az anamnézisben (strukturális agyi lézió, korábbi fejsérülés, gyermekkori lázgörcsök, központi idegrendszeri infekció, alkoholvagy drogfüggőség, elektrokonvulzív terápia).

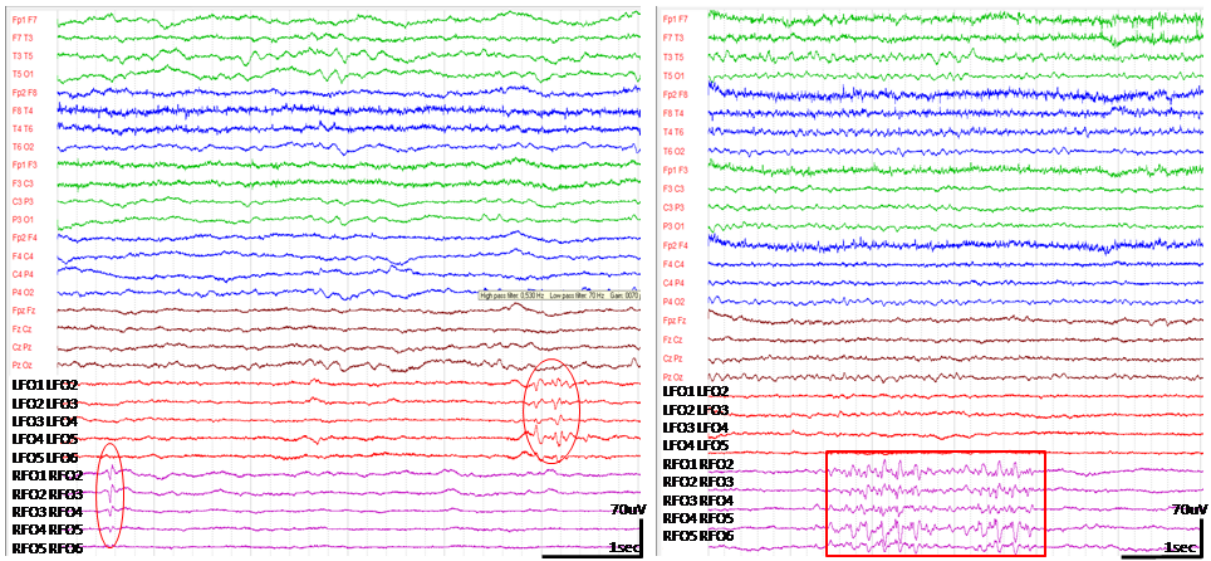
Az epileptiform aktivitás vizsgálatára 24 órás Holter-EEG vizsgálatot, majd 3 napos skalp video-EEG monitorozást végeztünk. Egy alkalommal irreguláris, 20s

hosszúságú ritmikus téta sorozatot regisztráltunk a jobb temporális elektródákon. Ezen kívül néhány alkalommal bitemporális, independens tüskéket láttunk a temporális elektródákon. Ez megerősítette, hogy a kognitív változékonyság háttérében akár epilepszia is állhat, így FO beültetést végeztünk (31. ábra) a Módszerek fejezetben leírtak szerint, majd 4 napig video-EEG monitorizálást folytattunk.

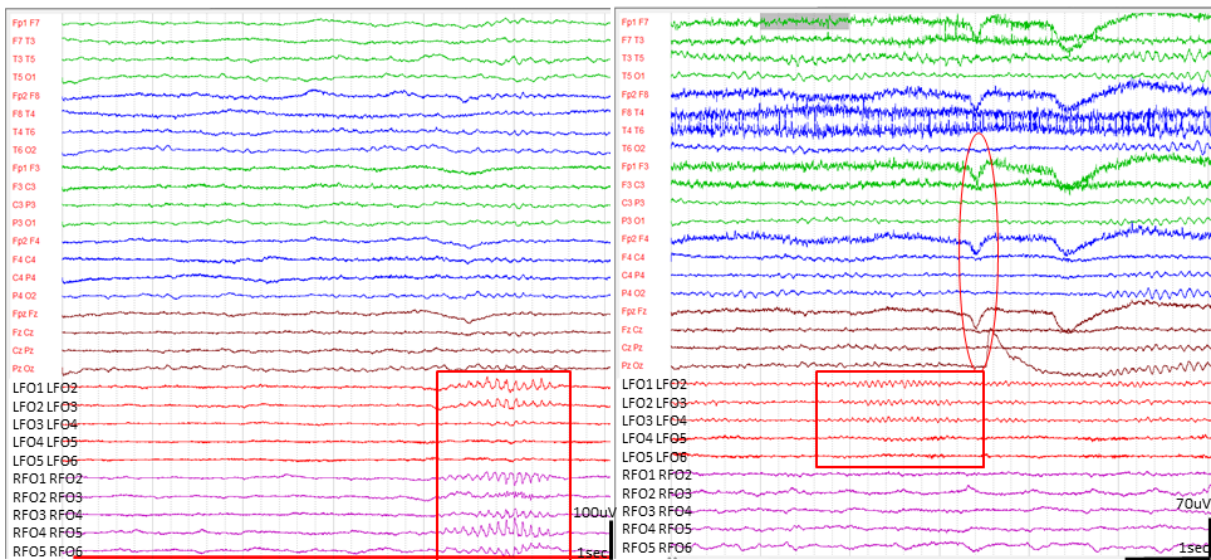


31. Ábra: Posztoperatív koponya CT. Az FO elektróda a subarachnoideális térben található, a cisterna ambiens területén, a gyrus parahippocampalis alatt (piros nyíl) (Horvath és mtsai 2017 C).

A beültetés és a monitorozás eseménytelen volt, sebészi komplikáció nem lépett fel, a beteg végig együttműködött, panasza nem volt. Az EEG felvételeken bilaterális, independens tüskék látszottak az FO elektródákon, jellemzően 30/nap sűrűséggel a jobb, 4/nap gyakorisággal a bal oldalon (32. ábra). Ezeket epileptiformnak tekintettük, mivel a Módszerek fejezet 1-es pontjában leírt feltételeket teljesítették. A tüske tevékenység főként felületes NREM alvás alatt jelentkezett. Ezen kívül 11-12Hz-es béta sorozatokat szintén megfigyeltünk tüskék jelenlétével vagy azok nélkül, amelyekbe 5Hz-es téta sorozatok vagy tüskék keveredtek (32-33. ábra)



32. Ábra. Epileptiform aktivitás az FO elektródákon. Bilaterális, independens, 100 uV feszültség alatti tüskék (bal oldali ábrarészlet). Bizonyos esetekben a tüskék 11-12Hz-es béta sorozatokba ágyazódtak (jobb oldali ábrarészlet). Mindkét jelenség jellegzetesen a jobb oldali FO elektródákon volt megfigyelhető és a skalp elektródákra sosem terjedt rá (Horvath és mtsai 2017 C).



33. Ábra. Orsó-szerű grafoelemek az FO elektródákon. Bi- vagy unilaterális 11-12Hz-es orsó szerű NREM alvásban (bal oldali ábrarészlet, téglalappal határolt terület). Ébrenlétben jellegzetesen 1-15s hosszúságú béta orsók jelentkeztek 15-16Hz frekvenciával, amelyek gyakran valamilyen kognitív feladatot vagy pislogást,

szemmozgást előztek meg (jobb oldali ábrarészlet téglalappal határolt terület). A piros kör pislogási mellékterméket illusztrál (Horvath és mtsai 2017 C).

Megjegyzendő, hogy egyetlen epileptiform aktivitás sem terjedt a skalp elektródákra, pusztán az FO elektródákon volt látható. A tüskék többsége NREM alvás alatt jelentkezett, míg a 15-16Hz-es crescendo-decrescendo jellegű béta orsók főként ébrenlétben (33. ábra). Bár rohamokat nem regisztráltunk, az elektróda eltávolítást követően a rendkívül gyakran látható epileptiform aktivitás és a kognitív teljesítmény változása miatt antiepileptikus terápiát kezdtünk, 2x500mg LEV formájában és a beteg szoros utánkövetését tervezzük.

## 5. Megbeszélés

Miközben egyre több vizsgálat igazolja, hogy AK-ban az epilepsziás rohamok előfordulásának valószínűsége magasabb, mint az egészséges populációban, a valós prevalenciáról, az AK-ban előforduló epilepsziás rohamok rizikótényezőiről, az interiktális aktivitás hatásairól továbbra is kevés megbízható adat áll rendelkezésre (Horvath és mtsai 2016 B). Az irodalmi adatok összehasonlításának egyik legfőbb tanulsága, hogy az egyes vizsgálatok eltérő protokollok szerint valósultak meg: a beválasztási kritériumrendszer, az alkalmazott diagnosztikus eszközök és a betegkövetés módszertana esetenként merőben más volt. Vizsgálatainkkal egy szigorúan kontrollált vizsgálati elrendezésben kerestük a választ ezekre a kérdésekre.

Az 57 demens beteg vizsgálata számos klinikailag lényeges tanulsággal járt. Az első rendkívül fontos megállapítás, hogy a korábban AK-val diagnosztizált betegek 26%-ában nem teljesültek a diagnózis kimondásának feltételei és nem történtek meg azok az esszenciális vizsgálatok, amelyek a reverzibilis demencia formák kizárására irányulnak. Külön jelentőséggel bír, hogy az összes nem AK beteg 80%-a a reverzibilis demenciák csoportjába volt sorolható. Ez alapján feltételezhetjük, hogy az AK betegség diagnózisa hazánkban a valós előfordulásánál gyakoribb. Ez egybevág azzal a megfigyeléssel, miszerint a fejlett országokban az AK esetek száma a fejlődő országokéhoz képest jóval kisebb mértékben emelkedik (Brookmeyer és mtsai 2007). Látszólag ez ellentmondásos adat, hiszen az AK előfordulásának legfontosabb rizikótényezője maga a 65 év feletti életkor, így tehát az egyre inkább előregedő társadalmakban kellene a legerőteljesebb növekedésre számítanunk (Braak és Braak 1997). Ennek lehetséges magyarázata, hogy az egyre szigorodó diagnosztikus előírások miatt az AK diagnózisa ritkábbá válik (McKhann és mtsai 2011). Amennyiben a diagnózis felállítása során ezeket az előírásokat nem vesszük figyelembe, úgy a betegek számára komoly kárt okozhatunk. Az AK betegség kimondása egyfajta egészségügyi stigma is, amely azt jelenti, hogy a beteg gyógyíthatatlan betegségben szenved, így tehát nem szükséges a panaszt kiváltó ok további keresése. Ilyen módon egy egyszerű vitaminhiányos szindróma vagy egy endokrin működészavar nem kerül felismerésre és kezelésre. A diagnózis újbóli ellenőrzése hasznos és a mindenkori orvosi gyakorlatban

elengedhetetlen feladat, azonban az idegrendszert és a magasabb kognitív funkciókat érintő krónikus működészavar egy adott pont után nem visszafordítható már. Ennek jól ismert példája a normális nyomású hydrocephalus (NPH) kapcsán megjelenő kognitív panasz, amely rendszerint már nem reagál a klasszikus liquor lebocsátási terápiára, míg az egyéb tünetek lényegesen javulhatnak (McGirt és mtsai 2005). Ez látható volt saját betegeink esetében is. A reverzibilis formakörök általában viszonylag könnyen elérhető laborvizsgálatokkal és részletes fizikális vizsgálatokkal diagnosztizálhatók. Az NPH felismerésének kiindulási pontja az alapos neurológiai vizsgálat, hiszen rendszerint a betegség első és legjellegzetesebb tünete a járászavar, amelyet, mint mágnes-járás, járási apraxia vagy frontális ataxia írhatunk le. Ennek fő oka a periventriculáris fehérállományi pályarendszerek károsodása és ezáltal a frontális lebeny projekciós kapcsolatainak megszakadása (Hebb és Cusimano 2001). Sürgető vizeletelési inger vagy inkontinencia szintén jelentkezhet a korai stádiumtól. A kognitív tünetek általában később alakulnak ki és jellegzetesen szubkortikális jellegűek, csökkent koncentrációs készség, apátia, pszichomotoros meglassultság jelentkezhet. A klasszikus kortikális tünetek, mint afázia, agnózia, akalkulia, alexia kevésbé kifejezettek. Mint említettük, a kognitív panaszok a leginkább terápia-rezisztensek. Egyéb tünetek szintén jelentkezhetnek, például hosszúpálya tünetek, spaszticitás, hiperreflexia, quadriparézis. Parkinsonizmus szintén megfigyelhető lehet, kéztremor, bradi- és hipokinézia formájában. A fizikális vizsgálattal felvetett gyanú után a koponya MR és a liquor lebocsátási teszt nagy biztonsággal segíti a diagnózist (Gallia és mtsai 2006). MR felvételen keressük a ventrikulomegáliát, periventriculáris fehérállományi léziókat és az aqueductus cerebri szignál csökkenését. Könnyen elérhető megerősítő vizsgálatok a liquor lebocsátást követő járásteljesítmény mérése (lumbar tap test) és a liquor nyomás manuális mérése.

A B12 vitaminhiány az idős populációban különösen gyakori, a Framingham vizsgálat adatai alapján a 67 és 96 év közötti idősök 5%-ban súlyos, további 6%-ában funkcionális hiány tapasztalható (Lindenbaum és mtsai 1994). Jellegzetesen makrociter anémia és a gerincvelő hátsókötel károsodásából adódó tünetek jelennek meg, például proprioceptív érzészavar, járási ataxia. A kognitív meglassultság szintén gyakori panasz, amely rendszerint a vitaminpótlás után normalizálódik. Mivel az anémia nem minden esetben mutatható ki, időskorban jelentkező járási panaszok és demencia esetén mindig

gondoljunk B12 hiányra is, főként, ha valamilyen malnutríciót, malabszorpciót okozni képes tényező is jelen van (Hvas és Nexo 2006).

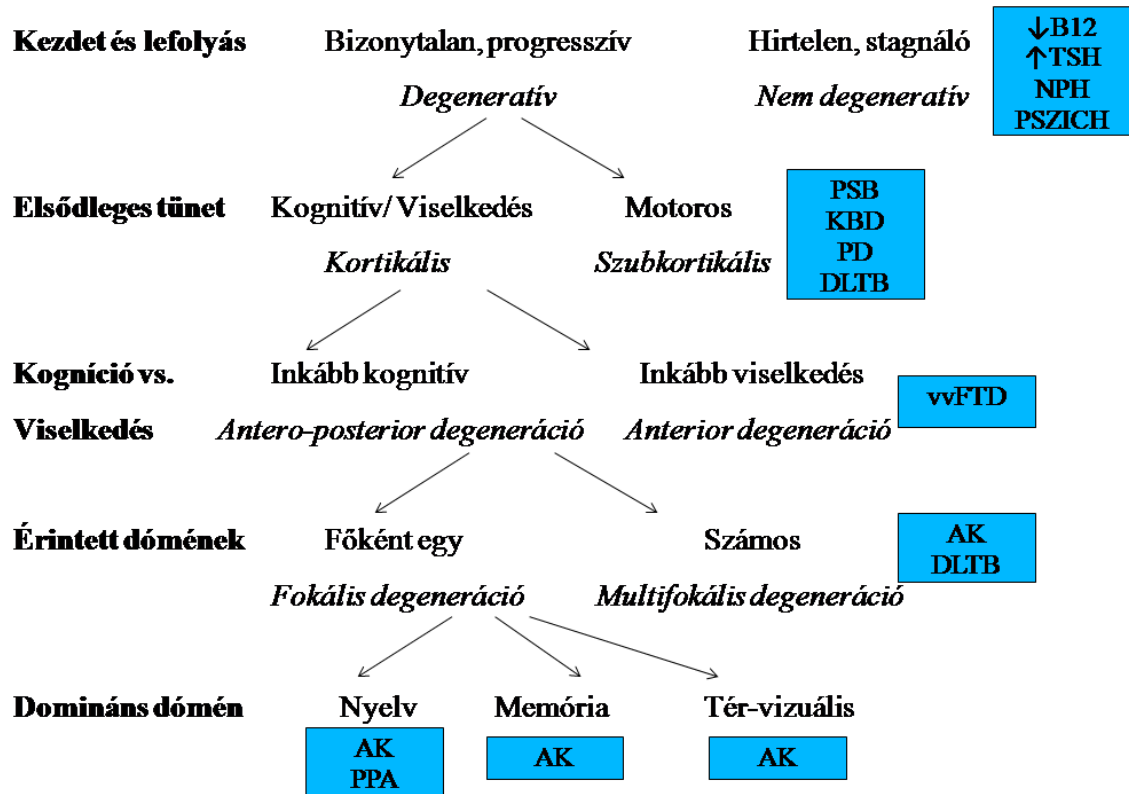
A demencia kivizsgálásának a TSH mérés minden esetben részét kell, hogy képezze, mivel a hipotireotikus betegek 66-90%-ában kognitív panaszok is előfordulnak (Davis és Tremont 2007). Ez jellegzetesen pszichomotoros meglassultság, csökkent exekutív funkció, rövidtávú memória zavar. Külön figyelmet érdemel a szubklinikai hipotireózis (TSH emelkedett normális T3, T4 értékek mellett), mivel bizonyos vizsgálatokban (pl. Rotterdam study) ennek jelenléte emelkedett AK előfordulással párosult (Kalmijn és mtsai 2000). Jól ismert, hogy a súlyos fokú anxietással járó és affektív mentális zavarok szintén demenciát utánozhatnak, így fontos, hogy az egyszerű pszichológiai exploráció is részét képezze a vizsgálatnak, akár önkitöltős kérdőívek segítségével is (Sáez-Fonseca és mtsai 2007).

A reverzibilis formák mellett fontos a nem AK típusú neurodegeneratív demenciák pontos diagnosztikája is. Bár az FTD és AK elkülönítése kifejezetten komplikált lehet, ennek klinikai fontossága kevésbé jelentős, mivel a két betegség gyógyszeres terápiája hasonló, ráadásul neuropatológiai jellemzőik között is számos hasonlóságot találunk. Ez jól megmutatkozik abban, hogy manapság számos korábban FTD körbe sorolt betegséget az AK speciális típusának tekintenek; például az AK frontális variánsát vagy a primer progresszív afázia amiloid pozitív eseteit (Engler és mtsai 2008). Komoly veszélyeket hordozhat magában, ha például diffúz Lewy-testes demenciát AK-ként diagnosztizálnak. AK esetében ugyanis viszonylag gyakran kerül sor neuroleptikum alkalmazására, ugyanakkor ismert, hogy a Lewy-testes betegek 30-50%-ában súlyos, akár a beteg életét veszélyeztető neuroleptikum szenzitivitás áll fenn (McKeith és mtsai 2005). További fontos szempont, hogy míg a memantin az AK bázisterápiájának számít, addig a Lewy-testes demencia exacerbációját okozhatja (Menendez-Gonzales és mtsai 2005). Ezért, amennyiben a demencia mellett jelentős kognitív teljesítménybeli változások, vizuális hallucinációk vagy parkinsonizmus tapasztalható, mindenképpen gondoljunk erre a betegségre is.

Az elmúlt évtizedekben a neurodegeneratív betegségek diagnózisa egyre költségesebbé válik, főként a kutatási területeken, mindazonáltal az alapos fizikális,



neuropszichológiai és bizonyos labor paraméterek alkalmazása nagy biztonsággal segíti a döntést (34. ábra).



34. Ábra. A demencia klinikai vizsgálati sémája. ↓B12: B12 vitaminhiány; ↑TSH: hypotireózis; NPH: normál nyomású hydrocephalus; PSZICH: pszichiátriai tényező (anxiétás, depresszió); PSB: progresszív szupranukleáris bénulás; KBD: kortikobazális degeneráció; PD: Parkinson demencia; DLTB: diffúz Lewy-testes betegség; vvFTD: viselkedés variánsú frontotemporális demencia; AK: Alzheimer-kór; PPA: primer progresszív afázia.

Az AK-ban előforduló epilepsziás rohamokra vonatkozó prevalencia vizsgálatokat jelentős metodológiai különbségek jellemzik, és jelentősek az eredménybeli eltérések is (0.5-64%) (Horvath és mtsai 2016 B). Átlagban 26%-ban találtak epilepsziás rohamokat, azonban a vizsgálatok jelentős része retrospektív adatelemzéssel készült regiszterből vagy kórházi adatbázisból. Ezek hátránya, hogy amennyiben az AK diagnózisa kérdéses, úgy a betegek nem vizsgálhatóak ismételtén. Fontos kiemelni, hogy az AK diagnosztikus algoritmus jelentősen megváltozott az

elmúlt időszakban, így a sokévnnyi periódusokat áttekintő vizsgálatok eredménye kérdéses lehet (McKhann és mtsai 2011). Diagnosztikus szempontból természetesen a legobjektívebb vizsgálatok a posztmortem hisztológiával megerősítettek, ez az általunk áttekintett 19 vizsgálat közül 4-ben történt meg, és ezekben epilepsziás rohamokat azonosítottak 9.6%, 17%, 57% és 64%-ban (Mendez és mtsai 1994; Hauser és mtsai 1986; Risse és mtsai 1990; Cabrejo és mtsai 2006). Prospektív elrendezés esetén nyerhetjük a legmegbízhatóbbak adatokat, hiszen amennyiben epilepszia gyanúja felmerül, lehetőség van a betegek érzékenyebb módszerekkel való tesztelésére. További fontos szempont, hogy az epilepszia diagnózisához rendelkezésre áll-e EEG és amennyiben igen, milyen típusú vizsgálat formájában. Mivel az epilepszia diagnózisa akkor is kimondható, ha a betegnek egy rohama volt csak, de EEG felvételén definitív interiktális tevékenység látható, így EEG hiányában ezen betegek nem vesznek részt az elemzésben (Fisher és mtsai 2014). Pusztán egy vizsgálatban ismertetnek ilyen jellegű adatokat, amely epilepsziás rohamokat talált a betegek 4.1%-ában, de retrospektív elrendezésben, és nem minden beteg esetében volt EEG felvétel (Vossel és mtsai 2013).

Az általunk elvégzett vizsgálat megbízhatóságát tehát növeli, hogy bár az adatgyűjtés retrospektív módszerrel történt, az AK diagnózist minden esetben ellenőriztük prospektíven is, továbbá epilepszia betegség jelenlétét EEG vizsgálatokkal is igazolni tudtuk. További fontos szempont, hogy a betegek egy részét prospektív módszerrel, hosszú távon is követtük. Összességében elmondhatjuk, hogy az eredményeink, miszerint az AK betegek 24%-ában fordulnak elő epilepsziás rohamok, az irodalmi adatokkal egybe vágva azt sugallják, hogy AK esetében az egészséges populációval összehasonlítva jelentősen gyakoribb az epilepszia.

A rohamok szemiológiai jellemzőinek elemzése korábban 4 vizsgálatban történt meg. Ezek közül egy prevalencia vizsgálat volt (Vossel és mtsai 2013), míg a többi 3 eleve demencia és epilepszia diagnózissal is rendelkező betegek vizsgálata (Rao és mtsai 2009; Cretin és mtsai 2016; Sarkis és mtsai 2016). Az ezekből származó eredmények értelmezésének nehézsége, hogy nem homogén betegcsoportokat vizsgáltak. Az összesen vizsgálat 167 betegből csak 108 volt AK beteg, a többiek diagnózisa MCI, FTD, DLTB, vaszkuláris demencia volt. A betegek 32.5%-ában GM

rohamokat, 52.25%-ában komplex parciális rohamokat, míg 15%-ában szimplex parciális rohamokat azonosítottak. Az irodalmi adatok alapján a komplex parciális rohamok a leggyakoribbak, amelyek főként nem-konvulzív formában jelentkeznek. A legrészletesebb vizsgálatban talált leggyakoribb tünetek a zavartság, tudatzavar, jamais vu/déjà vu érzések és furcsa szenzoros élmények (pl. fémes íz) voltak (Vossel és mtsai 2013). Ezek jellegzetesen temporális lebeny epilepszia tünetek (Wieser 2004). Saját vizsgálatainkban a GM rohamok az irodalmi adatokhoz viszonyítva ritkábbak voltak (11%), azonban a leggyakoribb rohamtípus a temporális eredetű komplex parciális roham volt (72%). Ezek a korábbi adatokhoz hasonlóan általában látható motoros tünetekkel nem jártak.

Ez a megfigyelés felvet egy nagyon fontos klinikai problémát, miszerint az epilepsziás rohamok közben tapasztalható jelenségek nagyon hasonlítanak az AK-ban látott gyakori megnyilvánulásokra, mint a változékony kognitív teljesítmény, hangulatingadozás, kommunikációs zavarok. Lehetséges, hogy ezen jelenségek bizonyos hányada epilepsziás működészavarral magyarázható, azonban ennek tisztázására további komplex, video-EEG monitorizálással vagy ultra hosszú távú Holter-EEG-vel történő vizsgálatok szükségesek. Az azonban mindenképpen kijelenthető, hogy ezek a panaszok rendkívül nehezen ismerhetők fel és amennyiben nem gondolunk AK esetében az epilepszia lehetőségére, és nem végzünk ennek igazolására vagy kizárására vizsgálatokat, úgy az epilepszia könnyen rejtve maradhat.

Egy másik fontos diagnosztikus probléma lehet az időskorban jelentkező epilepszia, vaszkuláris károsodás és AK elkülönítése. A limbikus struktúrákat érintő tranzitorikus iszkémiás attack esetén tudatzavar nélkül jelentkező, 1-2 napra vonatkozó teljes amnéziás epizód alakul ki (Huber és mtsai 2002). Ezt követően gyakran átmeneti retrográd amnézia is fennmaradhat. Ezt a klinikai entitást tranziens globális amnéziának (TGA) nevezzük. A memória zavar mellett rendszerint a többi kognitív funkció érintetlen, a memória panaszok folyamatosan javulnak. Az állapotot fontos elkülöníteni az epileptikus amnézia szindrómától (EAS), amely a TGA-hoz hasonló megjelenésű, de háttérben mezo-temporális lebeny eredetű epilepsziás roham áll (Galasi 2006). Az epilepszia megjelenésének két életkori csúcsa van, a gyermekkor, amely főként fejlődési

és intrauterin ártalmakkal magyarázható, továbbá az időskor, amely esetében megnő a strukturális agyi károsodások esélye (Hauser 1992). Az EAS esetén, érdekes módon, az autobiografikus és a hosszú-távú memória károsodása is kimutatható, azonban a szemantikus memória és a rövid távú emlékezés ép. A betegek vagy hozzátartozóik általában beszámolnak a temporális rohamok egyéb jellegzetességeiről is, szaglási hallucinációkról, mozgási automatizmusokról. Esetükben a képkopó eredmények és az AK biomarkerek általában negatívak. A 3 állapot elkülönítését a részletes neuropszichológiai vizsgálat és az AK diagnosztikus protokolljának szigorú betartása segíti, ahogy az vizsgálatunkban is történt. Meg kell azonban említenünk azt a klinikai megfigyelést, hogy az anamnesztikus adatok részletes áttekintése alapján az AK betegek, illetve hozzátartozóik sokszor beszámolnak arról, hogy a kognitív tünetek jelentkezése előtt akár évekkel korábban, pár alkalommal TGA szerű epizódot szenvedtek el. Ennek magyarázata lehet egyrészt, hogy a vaszkuláris események az AK rizikófaktorainak tekinthetőek (Kivipelto és mtsai 2005) másrészt az is, hogy az epilepsziás rohamok az AK megjelenése előtt prediktorai lehetnek a betegségnek (Larner 2010). Bizonyos vizsgálatok ugyanis azt találták, hogy az első rohamok jellegzetesen 1-2 évvel megelőzik a kognitív tünetek jelentkezését (Vossel és mtsai 2017). Ennek fontos tanulsága, hogy az AK és epilepszia prevalencia vizsgálatokba azokat a betegeket is be kell vonni, akiknél az epilepsziás rohamok korábban jelentkeztek, mint az AK első tünetei. Ennek időablakáról nincsen irodalmi konszenzus, az általunk alkalmazott 10 éves periódus egy széles, de megbízható intervallumnak tűnik. További fontos mérlegelendő kérdés, hogy időskori TGA esetén gondoljunk epilepsziára vagy AK kezdetére is, és mind neuropszichológiai, mind neurofiziológiai szempontból kísérjük figyelemmel a beteget.

Az AK-ban jelentkező epilepsziás roham rizikófaktorainak felderítésére irányuló vizsgálatok száma kevés. A korai vizsgálatok (Romanelli és mtsai 1990, Hauser és mtsai 1986) nem azonosítottak specifikus rizikófaktorokat. Ezen vizsgálatok eredménye kérdéses, hiszen az AK diagnózisának alapjai megváltoztak. Amatniek és munkatársai kimutatták, hogy a súlyosabb betegség stádium (relatív rizikó: 4.15), a korai betegségkezdés (relatív rizikó: 0.89/év), az afroamerikai rassz (relatív rizikó: 7.35), és az epileptiform EEG (relatív rizikó: 73.36) rizikó faktornak számít (Amatniek és mtsai

2006). A korai kognitív hanyatlás és a rohamok együtt járása megerősítésre került Irizzary és Scarneas munkacsoportjainak vizsgálatában is (Irizzary és mtsai 2012, Scarneas és mtsai 2009). Volicer és munkatársai alapján a rohamok előfordulása főként a súlyosabb stádiumhoz volt köthető (Volicer és mtsai 1995). Más vizsgálatokban (Hesdorffer és mtsai 1996, Cretin és mtsai 2016) azonban a rohamok megjelenése a stádiumtól független és már a korai stádiumtól megfigyelhető. Ezt erősíti az a Vossel és munkacsoportja által 2013-ban tett megfigyelés, hogy a rohamok akár MCI stádiumban is jelentkezhetnek és sokszor az első kognitív panasz idején már észlelhetőek (Vossel és mtsai 2013). Ugyanezen vizsgálat leírja, hogy az epilepsziás rohamok előfordulása inkább a magasabban edukált AK betegeknél gyakori.

A korai betegségkezdés az irodalomban konzisztens rizikófaktor, amelyet saját eredményeink is megerősítenek. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a korai formákban a genetikai meghatározottság jóval gyakoribb. Genetikai mutációk esetén ismert az epilepsziás rohamok kifejezetten magas előfordulása (Menéndez 2005), hasonlóan az AK állatmodelljeiben látottakhoz (Palop és mtsai 2007). Azonban epilepsziás betegeink esetében a demencia átlagosan 68 éves korban kezdődött, ami a korai kezdetű AK-nál későbbi betegségkezdés. A génexpressziós különbségek mellett magyarázat lehet az is, hogy az epilepsziás aktivitás felgyorsítja a kognitív panaszok megjelenését, amelyre szintén léteznek állatkísérletes és humán vizsgálatból származó bizonyítékok (Dolev és mtsai 2016, Vossel és mtsai 2016). Vizsgálatunkban a súlyosabb betegségstádium kifejezett rizikófaktornak tekinthető, összhangban azzal a megfigyeléssel, hogy súlyos demenciában a rohamok előfordulása kifejezetten magas (Volicer és mtsai 1995). Azonban saját vizsgálatunkban enyhe stádiumú betegek esetében szintén előfordult epilepsziás roham, és az új irodalmi adatok szerint a stádium nem befolyásol jelentősen (Cretin és mtsai 2016). Lehetséges magyarázat lehet, hogy betegeink legalább átlagosan 5 éve már kognitív panaszoktól szenvedtek, tehát a betegséghez kötött gliózis és neurodegeneráció feltehetően már komoly hatással bírt. Ez természetesen nem szolgálhat tökéletes magyarázattal, hiszen bizonyos esetekben a demencia súlyossága és annak időtartama nem áll egymással összefüggésben (Arriagada és mtsai 1992). Ennek eldöntésére szolgálhat, ha enyhe stádiumú és MCI betegeket nagy számban választunk be a vizsgálatokba, jövőbeli terveink közt szereplő feladat. Az

epileptiform aktivitás jelenléte az EEG-n jól ismert jelzője az epilepsziás rohamok előfordulásának, így ez nem képezte jelen vizsgálataink tárgyát. Elmondhatjuk azonban, hogy azon AK betegek esetében, ahol epileptiform aktivitás kimutatható volt (8AK+ER beteg és 12AK+SEA beteg), 40%-ban láttunk rohamokat, míg ahol nem (20AK beteg és 2AK+ER beteg), ott 8.3%-ban. Ez a megfigyelés tehát összhangban van a korábbi adatokkal, és azt sugallja, hogy ha AK beteg EEG felvételén epileptiform aktivitás van, gondoljunk epilepsziás roham kialakulásának lehetőségére. A magasabb edukációs szintet, mint az epilepszia előfordulásának rizikófaktorát Vossel és saját vizsgálatunk is erősíti (Vossel és mtsai 2013). Ennek magyarázata kérdéses. Lehetséges, hogy a magasabban edukált betegek korábbi panaszairól pontosabban számolnak be, ezáltal esetükben a diagnózisalkotás könnyebb. Bár ez lehetséges, vizsgálatunkban részletes auto- és heteroanamnézist vettünk fel, prospektív követés mellett, így önmagában ez nem elégséges magyarázat. Ez a megállapítás azért is tűnik paradoxnak, mivel a gondozott epilepsziás betegek klinikai megfigyelések alapján általában kevésbé iskolázottak, azonban rohamaik jellegzetesen gyermekkorban kezdődnek és az epilepszia mind kognitív tünetei miatt, mind társadalmi stigmája kapcsán ronthatja az érintettek továbbtanulási lehetőségeit (Baker 2002). A felnőtt korban kezdődő epilepszia esetén nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy a felsőfokú végzettség rizikófaktornak tartható-e. Különösen érdekes lehet ez a megfigyelés azért is, mert az edukációs évek száma és az intelligencia hányados (IQ) között erős korreláció van (Ian és Johnson 2010). A magasabb intelligencia ismert védőfaktor a demencia ellen, bár feltehetően csak a tünetek megjelenését lassítja, azáltal, hogy az egyén kompenzálni képes a magasabb kognitív rezerv kapacitás miatt (Stern 2012). Ilyen módon tehát az egészségben leélt életek száma valóban magasabb, azonban a tünetek megjelenésekor a patológia folyamat már előrehaladott stádiumban van, így a betegség lefolyása gyorsabb. Érdekes továbbá Alloway vizsgálati eredménye, miszerint az edukációs sikeresség IQ-nál is fontosabb záloga a munkamemória teljesítménye (Alloway és Alloway 2010). Ennek vizsgálatunkban betöltött lehetséges szerepére a későbbiekben visszatérek. Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy eredményeink alapján a magasabb edukáció a korábbiakkal összhangban szintén az epilepszia rizikófaktorának számít AK-ban, azonban valóság tartamának és okainak tisztázása további nagy elemszámú vizsgálatokat igényel.

Az epileptiform aktivitás gyakorisága AK-ban szintén vitatott kérdés az irodalomban. Azoknál az AK-betegeknél, ahol rohamok is előfordulnak a rutin EEG 3 vizsgálatban volt elérhető és átlagosan a betegek harmadában igazolt interiktális epileptiform aktivitást (Rao és mtsai 2009; Cretin és mtsai 2016; Sarkis és mtsai 2016). Abban a vizsgálatban azonban, ahol alvás megvonás után készült az EEG vagy sorozatos EEG felvétel is készült, 62%-ban találtak interiktális mintát (Vossel és mtsai 2013). Saját betegeink esetében ez az érték 80%, amely azt jelzi, hogy ha AK-hoz társult epilepsziás roham gyanúja is felmerül, a 24-órás Holter-EEG megbízható diagnosztikus eszköz. Az irodalmi adatokhoz képest jelentősen magasabb érték feltehetően annak köszönhető, hogy az alvást is tartalmazó hosszú EEG felvétel szenzitivitása nagyobb, mint a sorozat felvételé (Noachtar és Rémi 2009).

A szubklinikai epileptiform aktivitásra vonatkozó adatok még inkább ellentmondóak. Liedorp és munkatársainak nagy elemszámú, 1674 AK beteget elemző vizsgálata mindössze 3%-ban azonosított SEA-t (Liedorp és mtsai 2010). Ebben a vizsgálatban rutin EEG-t alkalmaztak. Vossel és munkatársainak sorozat EEG-t is tartalmazó vizsgálatában ugyanez az adat 6% volt, azonban a betegek 91%-ában csak rutin EEG készült (Vossel és mtsai 2013). Eredményünk, miszerint a betegek 29%-ában regisztrálható epileptiform minta rohamok nélkül is, az irodalmi adatoknál jelentősen magasabb, amely feltehetően annak köszönhető, hogy az alvást is tartalmazó és hosszabb felvétel szenzitivitása kifejezettebb, mint a sorozat felvételé (Noachtar és Rémi 2009). Ezt alátámasztja az a megfigyelés, hogy abban a vizsgálatban, amely a 24-órás EEG mellett magnetoencefalográfiával is kiegészült, az AK betegek 42%-ában találtak SEA-t (Vossel és mtsai 2016).

A SEA rizikófaktorairól kevés információ áll rendelkezésre, 2 vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a korai betegségkezdés és a fiatalabb életkor minősíthető annak (Vossel és mtsai 2013; Liedorp és mtsai 2010). Azonban az egyik vizsgálatba kifejezetten olyan AK és AK+SEA betegeket vontak be, akik súlyosság szempontjából nem különböztek egymástól (Vossel és mtsai 2013). A másik vizsgálatban ez az adat nem áll rendelkezésre, így a betegségstádium fontosságáról irodalmi adatok alapján nem lehet véleményt alkotni (Liedorp és mtsai 2010). Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a

SEA előfordulásának rizikófaktorai hasonlóak a rohamok rizikófaktoraihoz, azonban ezen betegek esetében a betegség kevésbé súlyos és rövidebb ideje is tart. Mivel az epileptiform jelenségek előfordulása és a rohamok között erős kapcsolat van, feltételezhető, hogy az epilepsziás rohamok a betegség időtartamának növekedésével és az állapot súlyosbodásával, nagyobb gyakorisággal jelennek meg.

Az epileptiform aktivitás térbeli eloszlására vonatkozó irodalmi adatok száma csekély, mindösszesen 5 vizsgálat foglalkozik vele, amelyekben 70-80%-ban a temporális, frontális területekhez köthető (Rao és mtsai 2009; Vossel és mtsai 2013; Vossel és mtsai 2016; Cretin és mtsai 2016; Sarkis és mtsai 2016). Érdekes módon az epileptiform jelek 60%-ban a bal oldali elektródákon jelentkeztek. Saját vizsgálatunkban hasonló eredményeket kaptunk, 95%-ban a frontális és temporális elektródákon regisztráltunk epileptiform aktivitást, és szintén jellemzően (65%-ban) izoláltan a bal oldalon. Mivel az AK leginkább a frontális és temporális lebenyeket érinti, az itt észlelhető epileptiform aktivitás nem meglepő, a bal oldal javára való oldalkülönbség azonban nehezen magyarázható. Az AK-t szimmetrikusan zajló betegségnek tartjuk, azonban más demencia formákban, például FTD-ben ismert, hogy a bal oldali atrófia gyakran kifejezettebb (Galton és mtsai 2001; Chan és mtsai 2001; Frisoni és mtsai 2009). Bár nem szignifikánsan, de a bal oldal fokozott érintettsége szintén leírt jelenség AK strukturális MR vizsgálatában (Laakso és mtsai 2000). Miben különbözhet a két félteke? Régóta ismert jelenség, hogy a kognitív funkciók organizációjában a két hemiszférium más módon vesz részt. A nyelvi funkciók szempontjából a beszéd általában a domináns bal féltekében reprezentált, míg a non-verbális nyelvi funkciók inkább a jobb oldalhoz köthetőek (Knecht és mtsai 2000). Ilyen jelentős különbség a bal oldal memóriefunkciókban való dominánsabb részvétele is (Jason 1983; Springer és Deutsch 1998). A további okfejtéshez érdemes áttekinteni, hogy hogyan vélekedünk jelenleg az amiloid fiziológias funkciójáról. Az amiloid prekursor protein (APP) az evolúció során jelentősen megőrzött, multifunkciós fehérje (Coulson és mtsai 2000). Mind a neuronok, mind a glia sejtek jelentős mennyiségben expresszálják. Amennyiben a szekretáz és clearance mechanizmusok épek, úgy az amiloid oligomerek nem rakódnak le a sejtek közötti területeken. Abban az esetben azonban, amikor ezek a mechanizmusok sérülnek, például genetikai mutáció kapcsán,



az amiloid depozitumok a sejtek szinaptikus kapcsolatainak károsodásához vezetnek (Calkins és mtsai 2011). Úgy tűnik azonban, hogy a megfelelő konformációjú fehérje létfontosságú a szinapszisok kialakításához, a neuritok növekedéséhez, a szinaptikus plaszticitás fenntartásához és a tanulási folyamatokhoz is (Garcia-Osta és Alberini 2009). Az APP knockout állatmodellekben a hosszú-távú potenciáció és a tanulási folyamatok is súlyosan károsodnak (Senechal és mtsai 2008). Ezekben a modellekben intratekálisan alkalmazott szekretált APP javította a memória teljesítményt (Thornton és mtsai 2006). Úgy tűnik tehát, hogy az amiloid alapvető fehérje a memória funkciók kialakításához (Morley és mtsai 2010). Mindazonáltal, az amiloid hiperexcitációt okozó tulajdonsága tehető felelőssé az AK-ban jelentkező fokozott epilepsziás aktivitásért (Palop és mtsai 2007). Lehetséges tehát, hogy a bal félteke fokozott érintettsége azzal magyarázható, hogy a memória funkciókban a szerepe prominensebb, ezáltal az amiloid clearance mechanizmusok károsodása itt nagyobb mennyiségű kóros fehérje lerakódásához vezet, amely aztán nagyobb hiperexcitációs potenciállal rendelkezik? A kérdés egyelőre hipotetikus, további ideglettani kísérletek és képalkotó vizsgálatok szükségesek a megválaszolására. A teóriát azonban támogathatja az a megfigyelés is, hogy a magasabban edukált AK betegek esetén fordul elő inkább epilepszia és régóta ismert megfigyelés, hogy ilyen betegek esetén a progresszió is fokozottabb mértékű. Mint feljebb említettük, az edukációs évek száma erős kapcsolatban áll a memória képességekkel, így tehát feltételezhető, hogy ilyen egyének esetében a memória funkciókhoz szükséges fehérjék is fokozottabban expresszálódnak. Fontos hangsúlyoznunk, hogy az edukáció, mint az epilepszia rizikó faktora AK-ban továbbra is kérdéses, mivel mindössze két vizsgálat foglalkozott ezzel a tényezővel behatóbban (Vossel és mtsai 2013, illetve jelen munka). Jelenleg a legkézenfekvőbb magyarázat az, hogy a magasabban edukált betegek esetében az epilepszia jeleinek felismerése általánosságban könnyebb. A feljebb felvázolt hipotetikus modell pusztán egy relatíve könnyedén kivitelezhető jövőbeli kutatási kérdést vázol fel, azonban a magas IQ, mint lehetséges patognomikus tényező bizonyos betegségek kialakulásában egy érdekes és sok vitára okot adó kérdés, amelyről az elmúlt időszakban születtek az első közlemények (Karpinski és mtsai 2017).

Az epileptiform aktivitás gyakori jelenléte különösen fontos tényező lehet annak fényében, hogy vizsgálatunk során az ilyen betegek esetében a gyorsabb progresszió kifejezettebb volt, mint azon AK betegek esetén, ahol az EEG nem mutatott epileptiform aktivitást. AK esetében egy olyan vizsgálat van, amely ezt az összefüggést elemezte. Vossel és munkatársai 2016-os eredményeiben az AK betegek szubklinikai epileptiform aktivitás mellett 2.5-ször nagyobb éves MMSE értékcsökkenést mutattak, mint a normál AK betegek (Vossel és mtsai 2016). Ez a megfigyelés akkor is szignifikáns különbség volt, ha a modellben a csoportok kor, nem és edukációs különbségeit is számításba vették. Eredményeink tehát megerősítik ennek valószínűségét, azonban a jelenség magyarázta komplikált. Amennyiben az állatmodellekből származó adatokat vesszük figyelembe, lehetséges, hogy a sejtek fokozott excitációja miatt növekszik a lerakódott amiloid mennyisége (Dolev és mtsai 2013). Ez a megfigyelés összhangban lehet azzal a trenddel, amely az epileptológiában is észlelhető, az epileptiform aktivitás és a kognitív károsodás összefüggésének hangsúlyozásával (Holmes és Lenck-Santini 2006). Míg az elmúlt évtizedekben a hangsúly a rohamok megfelelő kontrollálásán volt, számos új, főként gyermek epileptológiai vizsgálat igazolja, hogy a kognitív zavarok szempontjából az epileptiform tevékenység még fontosabb. A problémafelvetés nem új keletű, Aarts és munkatársai már 1984-ben leírták, hogy az interiktális aktivitás alatt észlelhető átmeneti kognitív funkciózavar, amelyet tranziens kognitív károsodásnak neveztek (transient cognitive impairment: TCI) (Aarts és mtsai 1984). Ennek oka feltehetően a kognitív funkciókban résztvevő hálózati kapcsolatok átmeneti megszakadása, megváltozása (Binnie 2003). Az új vizsgálatok azonban rávilágítottak, hogy ennél összetettebb a probléma, mivel gyermekek esetében a kognitív károsodás egy idő után állandósul és tartósan fennmaradhat. Nicolai és munkatársai közleménye szerint gyermekkorban gyakori interiktális aktivitás mellett súlyos globális kognitív funkciózavar és memóriakárosodás alakulhat ki (Nicolai és mtsai 2012). Ennek mértéke hasonlatos ahhoz, amit a gyakori non-konvulzív rohamok okozhatnak. A jelenség még különösebb, ha az aktivitás alvás alatt jelentkezik. Ismert ugyanis, hogy bizonyos gyerekkori epilepsziaformákban az interiktális mintázat különleges eloszlást mutat, nappal kifejezettebben kevés jelentkezik, azonban a lassú hullámú alvás több mint 85%-ában észlelhető. Ezt a szindrómát ESES-nek nevezzük, amely az electric status epilepticus in sleep rövidítése (Nickels és Wirrell

2008). Az ilyen betegek súlyos kognitív hanyatlást mutatnak, amely akár a nyelvi funkciók teljes elvesztésével is járhat (Landau-Kleffner szindróma). A kognitív hanyatlás és az interiktális tevékenység összefüggését jól mutatja, hogy amennyiben szteroid terápiával sikerül a lassú hullámú alvásban látott tüske aktivitás mértékét 85% alá szorítani, a gyermekek teljesítménye javul (Kramer és mtsai 2009). Érdekes módon az aktivitás leginkább a bal félteke fölött észlelhető (Tassinari és mtsai 2005).

Úgy tűnik tehát, hogy az epileptiform tevékenység alvás-ébrenlét ciklusra vonatkoztatott eloszlása is fontossággal bír. Vossel és munkatársai elemzésében ez főként, 64%-ban az S2 vagy annál mélyebb alvási periódusokhoz volt köthető (Vossel és mtsai 2016). 26%-ban az S1 stádiumhoz, míg mindössze 10%-ban volt detektálható ébrenlétben. Saját eredményeinkben az epileptiform aktivitás 18%-ban ébrenlétben, 82%-ban alvásban jelentkezett (Horvath és mtsai 2017 A). Ebből kiemelkedik a lassú hullámú alvás időszaka 45%-kal. Ez hasonló a mezio-temporális lebeny epilepsziában látott jelenséghez. Sammaritano és munkatársai vizsgálatában a tüske aktivitás az epilepsziás betegek 97,5%-ban aktiválódott a lassú hullámú alvás időszaka alatt (Sammaritano és mtsai 1991). Feltételezhető, hogy az alvás periódusa kitüntetett szereppel bír az AK-függő epilepszia szempontjából.

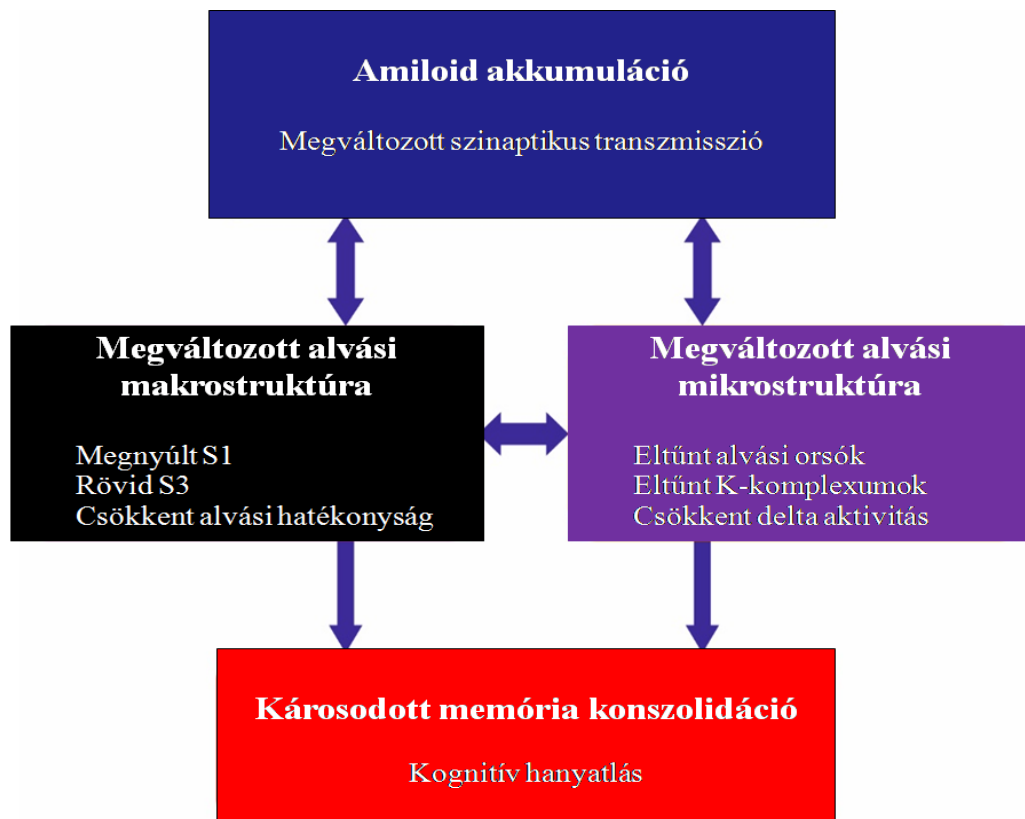
Az alvás AK-ban sokat vizsgált és fontos terület. A betegek sokszor elalvási nehézségekről, gyakori felébredésekről és kifejezett nappali aluszékonyságról számolnak be, amely az alvás-ébrenlét ciklus felborulásához vezethet (Bliwise 2004). A sundowning szindróma a gondozók számára az egyik legnehezebben kezelhető jelenség, amikor a betegek a kora esti órákban agitálttá, agresszívvé válnak. A ciklus felborulása az autonóm szabályozás zavarához is vezethet, amely kapcsán károsodhat a melatonin termelés is. Az alvási latencia megnyúlik, így a betegek alvási ideje és az alvás hatékonysága is csökken. Jelentős változás a lassú hullámú alvás időtartamának, az alvási orsók számának és denzitásának csökkenése (Peter-Derex és mtsai 2015). Ezek kevésbé kifejezett mértékben, de a normál öregedés során is hasonlóan változnak (Horvath és mtsai 2015). Különbség azonban, hogy a REM fázis általában ekkor érintetlen, azonban AK esetén hosszúsága csökken, míg latenciája nem változik (Petit és mtsai 2004). Ennek oka feltehetően az agytörzsi kolinerg magcsoportok degenerációja, amelyek a REM fázis kontrolljának szempontjából esszenciálisak (Gagnon és mtsai

2006). Saját vizsgálatunkban megerősítettük ezeket a megfigyeléseket. Betegeink esetében az alvás hossza és hatékonysága jelentősen csökkent, latenciája megnyúlt. Az S2, S3 és REM fázisok időtartama rövidült, míg az S1-é hosszabbodott, tehát az alvási struktúra felszínesebbé vált. A REM latenciája nem változott. A betegség súlyosságával leginkább a REM fázis csökkenése és az S1 stádium növekedése volt összhangban.

Az eredményeknek számos klinikailag is fontos tanulsága van. Az alvási latencia megnyúlása, amely leginkább meghatározza az egyén szubjektív alvásminőségét (Augner 2011), az alvászavarokhoz köthető emelkedett mortalitás legfontosabb prediktora (Kojima és mtsai 2000). A kialakuló alvászavar egyúttal növelheti az amiloid depozícióját, ezzel magyarázható, hogy az inszomnia az AK rizikófaktora (Wu és mtsai 2010). Az alvásproblémák kezelése AK esetén kifejezetten nehéz, hiszen az antihisztaminok és benzodiazepinek adása ellenjavallt a romló kognitív funkciók miatt (McCurry és mtsai 2000). A melatoninnal végzett kísérletek eredménye változó. A gyakran alkalmazott antipszichotikumok és antidepresszánsok kedvezően befolyásolhatják az alvás minőséget, azonban számos mellékhatásuk lehet, például az epilepsziás rohamok előfordulási esélyét növelhetik. Ugyanakkor az orexin receptor antagonistákkal végzett kutatások ígéretesek, különösen, ha nem gyógyszeres módszerekkel is kiegészítik (Salami és mtsai 2011). A REM fázissal kapcsolatos eredmények szintén hasznosak lehetnek több szempontból. Egyrészt a REM csökkenése feltételezhetően jelezheti az MCI-Alzheimer-kór konverziót, mivel a neuropszichológiai eredmények és a REM hossza között erős korreláció mutatkozott. Másrészt a REM paraméterek segíthetnek a kognitív hanyatlás differenciál diagnosztikájában, mivel sokszor nehéz a demenciához társult hangulati zavar és a primer affektív és szorongásos zavarok elkülönítése. Depresszió esetén a REM latenciája csökken, míg denzitása növekszik (Palagini és mtsai 2013). A súlyos szorongásos zavarok felismerésében szintén hasznos lehet, amelyben a REM latenciája megnő, míg mennyisége csökken (Horvath és mtsai 2016 A). A klinikai jelentőségen túl az alvásváltozások segíthetnek megérteni az AK-ban látott kognitív hanyatlás mibenlétét is.

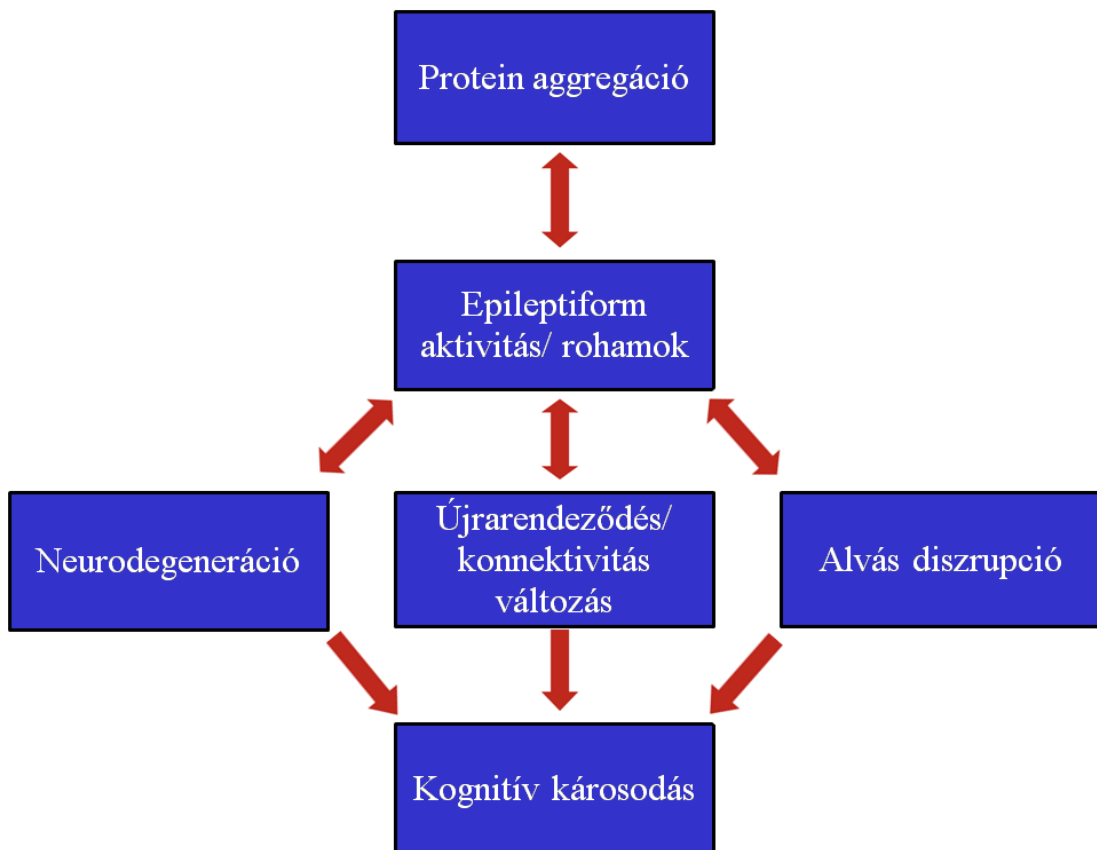
Az alvás kétségkívül egyik legfontosabb funkciója a memória konszolidáció, amely során a hippocampusban átmenetileg tárolt memória nyomok a fornix kapcsolatrendszerén keresztül a felsőbb kérgi területbe kerülnek hosszú távú

raktározásra (Tononi és Cirelli 2014). Ez az S2 és S3 stádiumokban jelentkező talamokortikális alvási orsókhöz, hippocampalis fodrokhoz és lassú hullámokhoz kötött. A lassúhullám-tevékenység szintén esszenciális a szinaptikus depotenciációban, a gyengébb kapcsolatrendszerek felbomlásában, ezáltal mintegy kiemelve a leginkább megerősített információ elemeket (Poe 2017). A REM alvás szintén fokozottan fontos a procedurális memória konszolidációja szempontjából (Ackermann és Björn 2014). Az alvási makro- és mikrostruktúra károsodása tehát az AK-ban látott kognitív hanyatlás egyik oka lehet, és feltételezhetően egymással bidirekcionális kapcsolatban állnak (35. ábra). A problémát tovább bonyolíthatja, ha epileptiform tevékenység is hozzájárul a funkcionális kapcsolatrendszerek károsodásához, amely, mint eredményeinkből látható, nagyon is gyakori jelenség az AK betegek alvása alatt (Horvath és mtsai 2018).



35. Ábra. Az alvászavarok és Alzheimer-kór közti komplex, bidirekcionális kapcsolatokat (Horvath és mtsai 2018).

Látható tehát, hogy az epilepszia és az AK egymással rendkívül bonyolult kapcsolatban áll (36. ábra). Egyrészt az amiloid jelenléte hiperexcitációhoz vezet (Palop és mtsai 2007), a fokozott sejtaktivitás miatt pedig újabb amiloid kerül az extracelluláris térbe, és mivel a clearance mechanizmusok a betegség patomechanizmusából adódóan károsodtak, így az károsítja a szinaptikus kapcsolatokat és a neuronokat (Duyckaerts és mtsai 2009). A következményes neurodegeneráció maga is hajlamosít epilepszia kialakulására. Másrészt, az epilepsziás aktivitás megzavarja az agyi funkcionális kapcsolatrendszeret, így rontja a memóriateljesítményt (Binnie 2003). Különösen kifejezett lehet ez azokban a periódusokban, amelyek a memória konszolidáció szempontjából a legfontosabbak, így a lassú hullámú alvás idején (Tononi és Cirelli 2014). Azonban az epilepsziának krónikus hatásai is vannak. Mivel feltételezhetően a kóros amiloid évtizedekkel a tünetek kezdete előtt már jelen van (Yau és mtsai 2014), nem meglepő, hogy epilepsziás működészavar is észlelhető már a prodróma vagy MCI fázisban is (Vossel és mtsai 2017). Állatmodellek és humán epilepszia vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a krónikusan fennálló túlaktivált neuronális működésre kompenzatórikus átrendeződés kezdődik a hippocampusban (Palop és mtsai 2007; Althaus és Jack 2014). Inhibitoros hálózat alakul ki, amely gátolja az epilepsziás aktivitás propagációját a magasabb kortikális területek irányába. Ennek következménye azonban, hogy a hippocampus és a kérgi területek közti funkcionális kapcsolatok átalakulnak (Wisse és mtsai 2015). Ez a teória összhangban van azzal az elképzeléssel, hogy AK esetében a kognitív tünetek kialakulásáért leginkább az egymással kommunikáló területek kapcsoltságának megváltozása felelős (Brier és mtsai 2014). Az, hogy ez a betegség patomechanizmusában alapvető elem-e vagy az AK-hoz társuló epilepszia az AK egy agresszívabb fenotípusa, jelenleg intenzív vita tárgya. Az azonban bizonyosnak látszik, hogy a korai fázisban alkalmazott, a hiperexcitációt célzó terápia javíthatja a betegek kognitív funkcióit. Ennek példája Bakker és munkatársainak munkája, amelyben az MCI-AK konverziós ráta csökkenthető volt antiepileptikus terápiával (Bakker és mtsai 2015). Az enyhe stádiumban alkalmazott antiepileptikus kezelés saját klinikai tapasztalataink szerint is kedvező lehet. Természetesen jövőbeni vizsgálatok szükségesek ennek a rendkívül fontos lehetőségnek a felderítésére.



36. Ábra. Az epilepszia és Alzheimer-kór komplex interakciós modellje. A kóros fehérjék akkumulációjának háttérében genetikai és környezeti hatások együttesen állnak. A lerakódó amiloid hiperexcitációhoz vezet, amely során még több amiloid kerül az extracelluláris térbe. Ez neurodegenerációt okoz, amely epilepsziás működészavart triggerelhet. Erre válaszul inhibitoros és serkentő átrendeződés kezdődik, amely a neurális struktúrák közti kapcsolat átalakulásához vezet. Az epileptiform tevékenység megzavarja a funkcionális hálózat működését is, amely közül kiemelkedő szerepű a lassú hullámú alvás, a memória konszolidációban betöltött szuperior szerepe miatt. Végezetül számos, egymással bidirekcionálisan összefüggő eseménnyel magyarázhatóan az epilepszia a kognitív funkciók romlásához vezethet, és az AK gyorsabb progressiójához.

Úgy tűnik tehát, hogy az epilepszia az AK gyakori részjelensége, amely fontos szerepet játszhat a kognitív tünetek kialakulásában. Felismerése mindenképpen fontos,

azonban ennek módszertana nem egyértelműen tisztázott. Látható, hogy a rohamok tünetei gyakran átfednek az AK-ban egyébként is észlelhető kognitív tünetekkel, így az EEG alkalmazása nagy fontossággal bír. Mindezek ellenére azonban sajnálatos módon az ajánlások szerint, az EEG vizsgálat nem része a demencia kivizsgálási protokolljának (NICE 2006). Véleményünk szerint ennek megváltoztatása megfontolandó. A választandó EEG modalitás azonban kérdéses. Ismert, hogy a 30 perces ébrenléti EEG szenzitivitása alacsony olyan epilepsziás betegek esetén is, akik bizonyítottan epilepsziás rohamoktól szenvednek. Kézenfekvő lehetőség az EEG-monitorozás időtartamának növelése. Különösen fokozza az érzékenységet, ha az alvás periódusára is kiterjed az EEG vizsgálat (Smith 2005). Ennek, mint láttuk egyszerű a magyarázata, az epileptiform tevékenység nagy részben alvás alatt jelentkezik. Eredményeink azt mutatják, hogy ez nem csak temporális lebeny epilepsziában igaz (Sammaritano és mtsai 1991), hanem AK esetében is (Horvath és mtsai 2017 A). Vossel és munkatársai vizsgálatában AK-ban szenvedő epilepsziás betegeknél a rutin EEG 60%-ban negatív eredményt hozott, míg az alvás megvonással végzett sorozat-EEG csak 16%-ban (Vossel és mtsai 2013). Saját vizsgálatunkban a rutin hosszúságú (30 perc) EEG szenzitivitása szintén alacsony (40%), míg a 8 órás EEG vizsgálat 93%-ban igazolt epileptiform aktivitást (Horvath és mtsai 2017 A). A napszaki különbségek elemzése után azonban kiderül, hogy ennek a legfőbb oka, hogy az interiktális tevékenység főként alvásban jelentkezik. Ezt jól szemlélteti, hogy az éjjel készült 1 órás felvétel szenzitivitása meghaladja a 80%-ot, míg az ugyanolyan hosszúságú 8 és 16 óra között készült EEG-é csak 5%, amely 16-szoros különbség (Horvath és mtsai 2017 A). Ez alapján kijelenthetjük, hogy amennyiben az AK-hoz kötött epilepsziás működés zavart akarjuk vizsgálni, alvást is tartalmazó EEG-t kell készítenünk. Vizsgálatunkból látható, hogy a 24-órás Holter-EEG könnyen és nagy hatékonysággal alkalmazható módszer AK esetében is (Horvath és mtsai 2016 C).

Az AK-ban jelentkező epilepszia diagnosztikájának jelentős problémája lehet, hogy a kóros aktivitás a mélyebb agyi területekről származik, amely a skalpon láthatatlan maradhat. Ezt tovább súlyosbíthatja AK esetében a kapcsoltsági viszonyok megváltozása, tehát a kérgi és a mélyebben fekvő agyi területek közti kommunikáció hatékonyságának csökkenése (Wisse és mtsai 2015). Ez a probléma temporális lebeny epilepsziában is fennáll, ahogy a Bevezetés szakaszban erről részletesen beszámoltam.



Ennek jól és biztonságosan alkalmazható megoldása lehet az FO elektródával történő monitorozás. Tudomásunk szerint munkacsoportunk az első, aki beültetést végzett FTD esetében és Európában az első demencia esetében (Horvath és mtsai 2017 C). Vizsgálatunk megerősíti az amerikai munkacsoport frissen közölt eredményeit, akik FO beültetést végeztek 2 olyan AK betegnél, akiknél korábban nem merült fel epilepszia lehetősége, és bizonyították, hogy demencia esetében epilepsziás működészavar állhat fenn anélkül, hogy a skalp elektródákon látható volna (Lam és mtsai 2017). A Lam és munkatársai által jegyzett elemzésben, az epileptiform tüskék 95%-a nem volt látható a skalpon, míg saját vizsgálatunkban 100%-ban rejtve maradtak. Mivel az FO beültetés szemi-invazív technika, természetesen az alapos beteg kiválasztás rendkívül fontos, azonban fontos megállapítás, hogy demencia esetén is komplikáció nélkül végezhető. A vizsgálat előnye lehet, hogy segíthet azonosítani a rejtett epilepsziás rohamokat, amelyek kontrollálásával a betegek életminősége javítható, és a korábbiak szerint feltehetően az AK progressziója is lassítható. Az így nyert adatok a demencia kutatás szempontjából is érdekes eredményekkel szolgálhatnak, amelyre jó példa az általunk leírt 15-16 Hz-es kognitív tevékenységhez kötődő béta-orsó aktivitás, amelyre vonatkozó elemzés, ismereteink szerint, nincsen a szakirodalomban (Horvath és mtsai 2017 C). Az esetleírás azt is igazolja, hogy az AK nem az egyetlen demencia forma, ahol az epilepszia fontos komorbiditás tényezőként lehet jelen. Ha figyelembe vesszük, hogy a különböző neurodegeneratív betegségek között számos neuropatológiai és tünettani hasonlóság van, ez nem meglepő. További vizsgálatok szükségesek, hogy megismerjük, hogy a különböző demencia típusokban az epilepszia mennyire gyakori és milyen szerepet tölt be a betegségek patomechanizmusában.

Elmondhatjuk tehát, hogy az epilepszia az AK fontos részjelensége, amelyben nem csak a rohamok, de az epileptiform aktivitás is kitüntetett szereppel bír. Adataink alapján nem pusztán a betegség velejárója, hanem annak patológiájában kulcsszerepet betöltő tényező. Annak fényében, hogy az epilepszia ellen számos jól használható gyógyszer áll rendelkezésre, az AK esetében ez egy új, ígéretes lehetőséget is jelenthet a kognitív hanyatlás lassítására.

## 6. Következtetések

1. A demencia kivizsgálási protokolljának szigorú betartása alapvető a reverzibilis formák azonosítása szempontjából.
2. A demencia kivizsgálási protokolljába az EEG vizsgálat beépítése megfontolandó.
3. A 24 órás EEG nagy szenzitivitású, könnyen végezhető, megbízható módszer az AK-hoz kötött epilepszia vizsgálatára.
4. Az alvás EEG tanulmányozása alapvető fontosságú a demenciához kötött epilepsziás működészavar igazolására.
5. AK esetében az epilepsziás rohamok prevalenciája nagy, a betegek negyedét érintheti.
6. AK-ban a rohamok főként komplex parciális rohamok, melyek a temporális lebenyből indulnak és motoros tünetekkel nem járnak.
7. Demenciában az epilepsziás rohamok fő rizikó faktorai a korai betegségkezdet, az hosszú betegségtartam, a magasabb edukációs szint és a súlyosabb betegségstádium.
8. Az interiktális epileptiform aktivitás gyakori AK-ban, a betegek felében észlelhető.
9. Az interiktális epileptiform aktivitás főként a temporális, frontális területeken jelentkezik, erős bal oldali túlsúllyal, főként alvásban.
10. Az interiktális epileptiform tevékenység gyorsítja az AK progresszióját.
11. Az alvászavarok gyakoriak AK-ban, az alvás makrostruktúra speciális átrendeződést mutat, amelynek szerepe lehet a kognitív tünetek kialakulásában.
12. A REM alvás hosszúsága az AK súlyosságának jó jelzője.
13. Az epilepsziás rohamok és epilepsziás aktivitás rejtve maradhat a skalp EEG felvételen demens betegek vizsgálatakor.
14. A foramen ovale elektróda beültetés elvégezhető idős demens betegnél is és video-EEG monitorozással egybekötve értékes adatokat jelenthet mind klinikai, mind kutatási szempontból.

## 7. Összefoglalás

Az Alzheimer-kór (AK) a neurokognitív betegségek között a leggyakoribb forma. Az elmúlt évtizedek intenzív kutatómunkájának ellenére, a betegség jelenleg is csak kezelhető, de nem gyógyítható. A társuló komorbiditási tényezők feltárása ígéretes irány, amelyek közül kiemelkedően fontos terület lehet az epilepszia. Korábbi vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy az epilepsziás rohamok gyakoriak AK-ban és hatással lehetnek a betegek kognitív és fizikális állapotára. Az irodalmi adatok azonban nem egységesek. Vizsgálatunkban 57 AK beteg 24-órás Holter-EEG vizsgálatát végeztük el, az eredményeket epileptológiai szempontból értékeltük. Huszonegy betegünket 2 éven keresztül neuropszichológiai szempontból is követni tudtuk, illetve 30 AK beteg alvási paramétereit összehasonlítottuk egy egészséges egyénekből álló mintával. Meghatároztuk továbbá, hogy az alkalmazott modalitás mennyire szenzitív az AK-hoz kötött epilepszia diagnosztikájában, illetve 1 beteg esetében a világon az elsők között végeztünk intracraniális elektróda beültetést. Megállapítottuk, hogy a betegek negyedében kimutatható epilepsziás roham, főként olyan betegnél, akik magasabb edukációs fokkal rendelkeznek, a demencia korai életkorban kezdődik, hosszabb ideje fennáll és súlyosabb stádiumú. A rohamok főként motoros tünetekkel nem járó, temporális eredetű, komplex-parciális rohamok. A betegek felében epileptiform aktivitást (EA) regisztráltunk, sok esetben epilepsziás rohamok nélkül is. Az EA főként a frontotemporális területeken jelentkezett, erős bal oldali túlsúllyal, főként a lassú hullámú alvás időszakában. A 2 éves követés során igazoltuk, hogy az AK betegek EA jelenléte esetén gyorsabb progressziót mutatnak. Az alvás értékelése során igazoltuk, hogy a lassú hullámú alvás jelentősen csökken AK esetében, a normál alvási struktúra felborul, továbbá, hogy a REM alvás paramétereit fontos jelző lehetnek a betegség progressziójának. Az intrakraniális vizsgálat során kimutattuk, hogy demens betegek esetében úgyszólván előfordulhat epilepsziás működészavar, hogy a skalp elvezetések észrevétlen. Igazoltuk továbbá, hogy a 24-órás Holter-EEG vizsgálat biztonságosan, könnyen és magas szenzitivitási értékkel végezhető az AK-hoz kötött epilepszia kimutatásában. Eredményeink az AK, alvás és epilepszia közt fennálló erős kapcsoltságira hívják fel a figyelmet, amely a későbbiekben segíthet az AK kognitív tüneteinek és progressziójának megértéséhez, továbbá egy új gyógyszeres támadáspontot is jelenthet.

## 8. Summary

Alzheimer-disease (AD) is the most frequent type of neurocognitive disorders leading to huge burden on the society due to its prominent incidence and increasing prevalence. Despite the intensive research effort in the previous decades, it is still untreatable. Since focusing on the concomitant disorders is a relatively new and promising strategy, epilepsy is in the cross-fire of AD research. Growing body of evidence suggests that AD patients have a higher risk to develop epileptic seizures having a negative impact on the cognitive functions. However, previous studies showed ambiguous results due to different methodological approaches. There is a clear need for rigorous studies with appropriate neurophysiological background. In our study, we examined 57 AD patients with 24-hour long Holter-EEG monitoring and analyzed the data from epileptological viewpoint. We also followed 21 patients with a neuropsychological battery during 2 years. In case of 30 patients, we were able to analyze the sleep macrostructure and compare the results to a healthy control group. We measured the sensitivity of Holter-EEG in the diagnosis of AD-related epilepsy as well. To our best knowledge, we are one of the firsts implanting intracranial electrodes and recording EEG with foramen ovale electrode in a patient with dementia. We revealed epileptic seizures in quarter of the patients, mostly non-motor, complex partial seizures with temporal lobe origin. Early onset of cognitive decline, long duration of dementia, more severe stage of AD and higher education were significant risk factors for developing seizures. We also pointed out epileptiform discharges (EDs) in half of the patients, in many cases without epileptic seizures. EDs were visible prominently over the frontotemporal areas with significant left side predominance, mostly in slow-wave sleep. During the 2-year long follow-up we demonstrated that AD patients with EDs show more rapid progression than AD patients without epileptiform activity. We also found altered sleep macrostructure in AD, where the slow-wave sleep was significantly diminished and REM reduction indicated well the severity of AD. We demonstrated with intracranial recording that dementia patients could show epileptic activity even if it is not visible on scalp electrodes. Based on our results, 24-hour Holter-EEG is a sensitive and easily administrable tool for the diagnosis of AD-related epilepsy. Our findings highlight the complicated connections between AD, sleep changes and epilepsy helping us to better understand the mechanism of cognitive deterioration in AD and creating a new therapeutic strategy against this devastating disorder.

## 9. Irodalomjegyzék

- Aarts, J., Binnie, C., Smit, A., Wilkins, A. (1984). Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*, 107: 293-308.
- Ackermann, S., Rasch, B. (2014). Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 14: 430.
- Alloway, T. P., Alloway, R. G. (2010). Investigating the predictive roles of working memory and IQ in academic attainment. *J. Exp. Child Psychol.*, 106: 20-29.
- Althaus, A. L., Parent, J. M. Role of adult neurogenesis in seizure-induced hippocampal remodeling and epilepsy. *Endogenous Stem Cell-Based Brain Remodeling in Mammals*. Springer US, 2014: 87-104.
- Alzheimer A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg.Z. Psychia.*, 64: 146–148.
- Amanatkar, H. R., Papagiannopoulos, B., Grossberg, G. T. (2017). Analysis of recent failures of disease modifying therapies in Alzheimer's disease suggesting a new methodology for future studies. *Expert Rev. Neurother.*, 17: 7-16.
- Amatniek, J. C., Hauser, W. A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D. M., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J., Stern, Y. (2006). Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia*, 47: 867-872.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.*, 64: 492-498.
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42: 631-631.
- Association, A. s. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12: 459-509.
- Augner, C. (2011). Associations of subjective sleep quality with depression score, anxiety, physical symptoms and sleep onset latency in students. *Cent. Eur. J. Public Health*, 19: 115.
- Baker, G. A. (2002). The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia*, 43: 26-30.

- Bakker, A., Albert, M. S., Krauss, G., Speck, C. L., Gallagher, M. (2015). Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *NeuroImage Clinical*, 7: 688-698.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Pontecorvo, M. J., Flicker, C. (1985). The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 444: 332-358.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78: 490-498.
- Belcastro, V., Costa, C., Galletti, F., Pisani, F., Calabresi, P., Parnetti, L. (2007). Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur. J. Neurol.*, 14: 1176-1178.
- Bernardi, S., Scaldaferri, N., Vanacore, N., Trebbastoni, A., Francia, A., D'Amico, A., Prencipe, M. (2010). Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord.*, 12: 16-21.
- Beyreuther, B. K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U., Stöhr, T. (2007). Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS drug reviews*, 13: 21-42.
- Binnie, C. D. (2003). Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *The Lancet Neurology*, 2: 725-730.
- Bliwise, D. L. (2004). Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Cornerstone*, 6: S16-S28.
- Blocq, P., Marinesco, G. (1892). Sur les lésions et la pathogénèse de l'épilepsie dite essentielle. *Semaine Méd.*, 12: 445.
- Bonsignore, M., Heun, R. (2003). Mortality in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 15: 231-236.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, 82: 239-259.
- Braak, H., Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol. Aging*, 18: 351-357.
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Ances, B. M. (2014). Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. *Brain connectivity*, 4: 299-311.

- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 3: 186-191.
- Busche, M. A., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K.-H., Haass, C., Staufenbiel, M., Konnerth, A., Garaschuk, O. (2008). Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 321: 1686-1689.
- Cabrejo, L., Guyant-Maréchal, L., Laquerrière, A., Vercelletto, M., De La Fournière, F., Thomas-Antérion, C., Verny, C., Letournel, F., Pasquier, F., Vital, A. (2006). Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain*, 129: 2966-2976.
- Calkins, M. J., Reddy, P. H. (2011). Amyloid beta impairs mitochondrial anterograde transport and degenerates synapses in Alzheimer's disease neurons. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812: 507-513.
- Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., Rossor, A. M., Stevens, J. M., Cipelotti, L., Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 49: 433-442.
- Chen, J.-Y., Stern, Y., Sano, M., Mayeux, R. (1991). Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 48: 1141-1143.
- Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol. Sci.*, 32: 275-279.
- Clemens, Z., Janszky, J., Szűcs, A., Békésy, M., Clemens, B., Halász, P. (2003). Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia*, 44: 186-192.
- Cockrell, J. R., Folstein, M. F. Mini-mental state examination. *Principles and practice of geriatric psychiatry*. John Wiley and Sons Ltd, 2002: 140-141.
- Cole, A. R., Noble, W., Aalten, L. v., Plattner, F., Meimaridou, R., Hogan, D., Taylor, M., LaFrancois, J., Gunn-Moore, F., Verkhatsky, A. (2007). Collapsin response mediator protein-2 hyperphosphorylation is an early event in Alzheimer's disease progression. *J. Neurochem.*, 103: 1132-1144.

- Coulson, E., Paliga, K., Beyreuther, K., Masters, C. (2000). What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem. Int.*, 36:, 175-184.
- Cretin, B., Sellal, F., Philippi, N., Bousiges, O., Di Bitonto, L., Martin-Hunyadi, C., Blanc, F. (2016). Epileptic prodromal Alzheimer's disease, a retrospective study of 13 new cases: expanding the spectrum of Alzheimer's disease to an epileptic variant? *J. Alzheimers Dis.*, 52: 1125-1133.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin. Neurophysiol.*, 113: 1615-1622.
- Cumbo, E., Ligorì, L. D. (2010). Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.*, 17: 461-466.
- Cummings, J. L., Morstorf, T., Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res. Ther.*, 6: 37.
- Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Rudas, G., Szabó, Á. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Front. Aging Neurosci.*, 8: 1-10.
- Davis, J., Tremont, G. (2007). Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol.*, 32: 49-65.
- de Gage, S. B., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J.-F., Pérès, K., Kurth, T., Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*, 345: 6231.
- de Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrinck, M., Budge, M. M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychol. Med.*, 33: 1039-1050.
- Deary, I. J., Johnson, W. (2010). Intelligence and education: causal perceptions drive analytic processes and therefore conclusions. *Int. J. Epidemiol.*, 39: 1362-1369.
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol. Rev.*, 13: 79-92.



- Dolev, I., Fogel, H., Milshtein, H., Berdichevsky, Y., Lipstein, N., Brose, N., Gazit, N., Slutsky, I. (2013). Spike bursts increase amyloid-beta 40/42 ratio by inducing a presenilin-1 conformational change. *Nat. Neurosci.*, 16: 587-595.
- Du, A.-T., Schuff, N., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., Miller, B. L., Weiner, M. W. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, 130: 1159-1166.
- Dudas, R. B., Berrios, G. E., Hodges, J. R. (2005). The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 13: 218-226.
- Duyckaerts, C., Delatour, B., Potier, M.-C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.*, 118: 5-36.
- Dykieriek, P., Stadtmüller, G., Schramma, P., Bahro, M., Van Calker, D., Braus, D., Steigleider, P., Löw, H., Hohagen, F., Gattaz, W. (1998). The value of REM sleep parameters in differentiating Alzheimer's disease from old-age depression and normal aging. *J. Psychiatr. Res.*, 32: 1-9.
- Engel Jr, J. (2001). Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *The Neuroscientist*, 7: 340-352.
- Engler, H., Santillo, A. F., Wang, S. X., Lindau, M., Savitcheva, I., Nordberg, A., Lannfelt, L., Långström, B., Kilander, L. (2008). In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35: 100-106.
- Epperly, T., Dunay, M. A., Boice, J. L. (2017). Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *Am. Fam. Physician*, 95: 771-778.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y. (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366: 2112-2117.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W., Tragl, K. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68: 288-291.

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55: 475-482.
- Fisher, R. S., Boas, W. v. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46: 470-472.
- Fleisher, A., Truran, D., Mai, J., Langbaum, J., Aisen, P., Cummings, J., Jack, C., Weiner, M., Thomas, R., Schneider, L. (2011). Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*, 77: 1263-1271.
- Fowle, A. J., Binnie, C. D. (2000). Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia*, 41: s10-18.
- French, J., Kanner, A., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C., Theodore, W., Bazil, C., Stern, J., Schachter, S. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 62: 1252-1260.
- Frisoni, G., Laakso, M., Beltramello, A., Geroldi, C., Bianchetti, A., Soininen, H., Trabucchi, M. (1999). Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52: 91-91.
- Gagnon, J.-F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurol.*, 5: 424-432.
- Gallassi, R. (2006). Epileptic amnesic syndrome: an update and further considerations. *Epilepsia*, 47: 103-105.
- Gallia, G. L., Rigamonti, D., Williams, M. A. (2006). The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nature Clin. Pract. Neurol.*, 2: 375-381.
- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M., Williams, G., Antoun, N., Sahakian, B., Hodges, J. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, 57: 216-225.

- Ganguli, M., Blacker, D., Blazer, D. G., Grant, I., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., Petersen, R. C., Sachdev, P. S. (2011). Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 19:205-210.
- Garcia-Osta, A., Alberini, C. M. (2009). Amyloid beta mediates memory formation. *Learn. Mem.*, 16: 267-272.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. e., et al., Ogar, J., Rohrer, J., Black, S., Boeve, B. F. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76: 1006-1014.
- Graeber, M. B., Mehraein, P. (1999). Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 249: S10-S13.
- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W. A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P. A., Friedland, R. P., Bachman, D., Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch. Neurol.*, 60: 753-759.
- Hänninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol. Scand.*, 106: 148-154.
- Hartikainen, S., Lönnroos, E., Louhivuori, K. (2007). Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62: 1172-1181.
- Harvey, R., Skelton-Robinson, M., Rossor, M. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74: 1206-1209.
- Hauser, W. A. (1992). Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*, 33: 6-14.
- Hauser, W. A., Morris, M. L., Heston, L. L., Anderson, V. E. (1986). Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 36: 1226-1226.
- Health, N. C. C. f. M. Dementia: supporting people with Dementia and their carers in health and social care (NICE Clinical Guideline 42). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Hebb, A. O., Cusimano, M. D. (2001). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery*, 49: 1166-1186.

- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Pilgrim, D. M., Chown, M. J., Funkenstein, H. H., Evans, D. A. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*, 273: 1354-1359.
- Hesdorffer, D., Hauser, W., Annegers, J., Kokmen, E., Rocca, W. A. (1996). Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*, 46: 727-730.
- Holmes, G. L., Lenck-Santini, P.-P. (2006). Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav.*, 8: 504-515.
- Honig, L., Mayeux, R. (2001). Natural history of Alzheimer's disease. *Aging Clin. Exp. Res.*, 13: 171-182.
- Horvath, A., Szücs, A., Montana, X., Lanquart, J., Hubain, P., Flamand, M., Linkowski, P., Loas, G. (2015). Individual differences in sleep macrostructure: effects of anxiety, depression, aging and gender. *Neuropsychopharmacol Hungarica*, 17: 146-156.
- Horvath, A., Montana, X., Lanquart, J.-P., Hubain, P., Szücs, A., Linkowski, P., Loas, G. (2016). Effects of state and trait anxiety on sleep structure: A polysomnographic study in 1083 subjects. *Psychiatry Res.*, 244: 279-283. A
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Noebels, J. L., Kamondi, A. (2016). Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 30: 186-192. B
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2016). The value of long-term EEG in the diagnosis of epilepsy in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Stroke.*, 4: 00125. C
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2017). Sleep EEG detects epileptiform activity in Alzheimer's disease with high sensitivity. *J. Alz. Dis.* 56: 1175-1183. A
- Horvath, A., Szucs, A., Kamondi, A. (2017). Risk factors of Alzheimer's disease: depression in the cross fire. *JSM. Anx. Dep.*, 1: 1000-1009. B
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Fabo, D., Kelemen, A., Halasz, P., Eross, L., Kamondi, A. (2017). Interictal epileptiform activity in the foramen ovale electrodes of a non-epileptic frontotemporal dementia patient. *J. Alz. Dis. Rep.*, 1: 89-96. C

- Horvath, A., Szucs, A., Csukly, G., Sakovics, A., Stefanics, G., Kamondi, A. (2018). EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Front. Biosci.*, 1: 183-220.
- Huber, R., Aschoff, A., Ludolph, A., Riepe, M. (2002). Transient global amnesia. *J. Neurol.*, 249: 1520-1524.
- Hvas, A.-M., Nexø, E. (2006). Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*, 91: 1506-1512.
- Imfeld, P., Bodmer, M., Schuerch, M., Jick, S. S., Meier, C. R. (2013). Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: A population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*, 54: 700-707.
- Irizarry, M. C., Jin, S., He, F., Emond, J. A., Raman, R., Thomas, R. G., Sano, M., Quinn, J. F., Tariot, P. N., Galasko, D. R. (2012). Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 69: 368-372.
- Jason, G. W. (1983). Hemispheric asymmetries in motor function: I. Left-hemisphere specialization for memory but not performance. *Neuropsychologia*, 21: 35-45.
- Kalia, M. (2003). Dysphagia and aspiration pneumonia in patients with Alzheimer's disease. *Metabolism*, 52: 36-38.
- Kalmijn, S., Mehta, K. M., Pols, H. A., Hofman, A., Drexhage, H. A., Breteler, M. (2000). Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin. Endocrinol.*, 53: 733-737.
- Kane, M. D., Lipinski, W. J., Callahan, M. J., Bian, F., Durham, R. A., Schwarz, R. D., Roher, A. E., Walker, L. C. (2000). Evidence for seeding of  $\beta$ -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in  $\beta$ -amyloid precursor protein-transgenic mice. *J. Neurosci.*, 20: 3606-3611.
- Kang, J.-E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., Holtzman, D. M. (2009). Amyloid- $\beta$  dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 326: 1005-1007.
- Karpinski, R. I., Kolb, A. M. K., Tetreault, N. A., Borowski, T. B. (2017). High intelligence: A risk factor for psychological and physiological overexcitabilities. *Intelligence*. DOI: 10.1016/j.intell.2017.09.001
- Kato, T., Inui, Y., Nakamura, A., Ito, K. (2016). Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res. Rev.*, 30: 73-84.

- Kessels, R. P., Van Zandvoort, M. J., Postma, A., Kappelle, L. J., De Haan, E. H. (2000). The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. *Appl. Neuropsychol.*, 7: 252-258.
- Kessing, L. V., Nilsson, F. M. (2003). Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J. Affect. Disord.*, 73: 261-269.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.-L., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 62: 1556-1560.
- Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T. (2013). The Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimer's & Dementia*, 9: 657-665.
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.-B., Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123: 2512-2518.
- Kojima, M., Wakai, K., Kawamura, T., Tamakoshi, A., Aoki, R., Lin, Y., Nakayama, T., Horibe, H., Aoki, N., Ohno, Y. (2000). Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J. Epidemiol.*, 10: 87-93.
- Kotsopoulos, I., de Krom, M., Kessels, F., Lodder, J., Troost, J., Twellaar, M., van Merode, T., Knottnerus, A. (2005). Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure*, 14: 175-182.
- Kramer, U., Sagi, L., Goldberg-Stern, H., Zelnik, N., Nissenkorn, A., Ben-Zeev, B. (2009). Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*, 50: 1517-1524.
- Krishnamoorthy, E. S. (2001). Psychiatric issues in epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.*, 14: 217-224.
- Laakso, M. P., Frisoni, G. B., Könönen, M., Mikkonen, M., Beltramello, A., Geroldi, C., Bianchetti, A., Trabucchi, M., Soininen, H., Aronen, H. J. (2000). Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biol. Psychiatry*, 47: 1056-1063.

- Laakso, M. P., Lehtovirta, M., Partanen, K., Riekkinen, P. J., Soininen, H. (2000). Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biol. Psychiatry*, 47: 557-561.
- Lai, F., Williams, R. S. (1989). A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch. Neurol.*, 46: 849-853.
- Lalkhen, A. G., McCluskey, A. (2008). Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 8: 221-223.
- Lam, A. D., Deck, G., Goldman, A., Eskandar, E. N., Noebels, J., Cole, A. J. (2017). Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, 23: 678-680.
- Larner, A. (2010). Epileptic seizures in AD patients. *Neuromolecular Med.*, 12: 71-77.
- Lau, A., Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.*, 460: 525-542.
- Liedorp, M., Stam, C. J., Van Der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Scheltens, P. (2010). Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 29: 432-437.
- Lindenbaum, J., Rosenberg, I. H., Wilson, P., Stabler, S. P., Allen, R. H. (1994). Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am.J.Clin. Nutr.*, 60: 2-11.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.*, 156: 445-453.
- Lozsadi, D., Larner, A. (2006). Prevalence and causes of seizures at the time of diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 22: 121-124.
- Lu, P. H., Lee, G. J. (2017). The Role of Neuropsychology in the Assessment of the Cognitively Impaired Elderly. *Neurol. Clin.*, 35: 191-206.
- Lucca, U., Comelli, M., Tettamanti, M., Tiraboschi, P., Spagnoli, A. (1993). Rate of progression and prognostic factors in Alzheimer's disease: a prospective study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 41: 45-49.
- Luck, T., Then, F. S., Schroeter, M. L., Witte, V., Engel, C., Loeffler, M., Riedel-Heller, S. G. (2017). Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in

- Dementia-Free Older Adults: Results of the Population-Based LIFE-Adult-Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 25: 328-339.
- Main, B. S., Minter, M. R. (2017). Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurosci.*, 11: 151.
- Mander, B. A., Winer, J. R., Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94: 19-36.
- Maglóczy, Z. S., Halasz, P., Vajda, J., Czirjak, S., Freund, T. F. (1997). Loss of calbindin-D 28k immunoreactivity from dentate granule cells in human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 76: 377-385.
- Maglóczy, Z. (2010). Sprouting in human temporal lobe epilepsy: excitatory pathways and axons of interneurons. *Epilepsy Res.*, 89: 52-59.
- McAreevey, M. J., Ballinger, B. R., Fenton, G. W. (1992). Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*, 33: 657-660.
- McCurry, S. M., Reynolds, C. F., Ancoli-Israel, S., Teri, L., Vitiello, M. V. (2000). Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med. Rev.*, 4: 603-628.
- McGirt, M. J., Woodworth, G., Coon, A. L., Thomas, G., Williams, M. A., Rigamonti, D. (2005). Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57: 699-705.
- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., Santini, V. E., Lee, H.-S., Kubilus, C. A., Stern, R. A. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 68: 709-735.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J., Lippa, C., Perry, E. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65: 1863-1872.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7: 263-269.



- Mendez, M. F., Catanzaro, P., Doss, R. C., Arguello, R., Frey, W. H. (1994). Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 7(4), 230-233.
- Menendez-Gonzalez, M., Calatayud, M. T., Blazquez-Menes, B. (2005). Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J. Alzheimers Dis.*, 8(3), 289-291.
- Menéndez, M. (2005). Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev.*, 27(4), 246-252.
- Middleton, L. E., Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch. Neurol.*, 66(10), 1210-1215.
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S., Lapidus, K. A. (2016). The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Yale J. Biol. Med.*, 89(1), 49-57.
- Morley, J. E., Farr, S. A., Banks, W. A., Johnson, S. N., Yamada, K. A., Xu, L. (2010). A physiological role for amyloid- $\beta$  protein: enhancement of learning and memory. *J. Alzheimers Dis.*, 19(2), 441-449.
- Mortimer, J. A., Ebbitt, B., Jun, S.-P., Finch, M. D. (1992). Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 42(9), 1689-1689.
- Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Kloesch, G., Heller, E., Schmidt, A., Danker-Hopfe, H. (2009). Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*, 32(2), 139-149.
- Musicco, M., Palmer, K., Salamone, G., Lupo, F., Perri, R., Mosti, S., Spalletta, G., Di Iulio, F., Pettenati, C., Cravello, L. (2009). Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J. Neurol.*, 256(8), 1288.
- NICE-SCIE, Dementia. (2006). Supporting People with Dementia and their Careers in Health and Social Care (NICE Clinical Guideline 42). London: National Institute for Health and Clinical Excellence and Social Care Institute for Excellence.

- Nickels, K., Wirrell, E. (2008). Electrical status epilepticus in sleep. Paper presented at the Semin. Pediatr. Neurol.
- Nicolai, J., Ebus, S., Biemans, D. P., Arends, J., Hendriksen, J., Vles, J. S., Aldenkamp, A. P. (2012). The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*, 53: 1051-1059.
- Nilsson, D., Fohlen, M., Jalin, C., Dorfmueller, G., Bulteau, C., Delalande, O. (2009). Foramen ovale electrodes in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsia*, 50: 2085-2096.
- Noachtar, S., Rémi, J. (2009). The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.*, 15: 22-33.
- Noebels, J. (2011). A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia*, 52: 39-46.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med. Rev.*, 17: 377-390.
- Palop, J. J., Chin, J., Roberson, E. D., Wang, J., Thwin, M. T., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho, K. O., Yu, G.-Q., Kreitzer, A. (2007). Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 55: 697-711.
- Palop, J. J., Mucke, L. (2009). Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 66: 435-440.
- Pastor, J., Sola, R. G., Hernando-Requejo, V., Navarrete, E. G., Pulido, P. (2008). Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia*, 49: 464-469.
- Paterniti, S., Dufouil, C., Alépérovitch, A. (2002). Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 22: 285-293.
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med. Rev.*, 19: 29-38.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.*, 256: 183-194.

- Petit, D., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J. Psychosom. Res.*, 56: 487-496.
- Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., Di Perri, R. (2002). Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.*, 25: 91-110.
- Poe, G. R. (2017). Sleep Is for Forgetting. *J. Neurosci.*, 37: 464-473.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9: 63-75.
- Puvenna, V., Engeler, M., Banjara, M., Brennan, C., Schreiber, P., Dadas, A., Bahrami, A., Solanki, J., Bandyopadhyay, A., Morris, J. K. (2016). Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Res.*, 1630: 225-240.
- Qing, H., He, G., Ly, P. T., Fox, C. J., Staufenbiel, M., Cai, F., Zhang, Z., Wei, S., Sun, X., Chen, C.-H. (2008). Valproic acid inhibits A $\beta$  production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J. Exp. Med.*, 205: 2781-2789.
- Ramanan, V. K., Saykin, A. J. (2013). Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *Am. J. Neurodegen. Dis.*, 2: 145.
- Rao, S. C., Dove, G., Cascino, G. D., Petersen, R. C. (2009). Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav.*, 14: 118-120.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., Van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134: 2456-2477.
- Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., Havekes, R. (2017). The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Med. Rev.* doi: 10.1016/j.smr.2017.05.002
- Reitz, C., Brayne, C., Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Rev. Neurol.*, 7: 137-152.

- Riascos, D., Nicholas, A., Samaeekia, R., Yukhananov, R., Mesulam, M. M., Bigio, E. H., Weintraub, S., Guo, L., Geula, C. (2014). Alterations of Ca(2)(+)-responsive proteins within cholinergic neurons in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 35: 1325-1333.
- Risse, S. C., Lampe, T. H., Bird, T. D., Nochlin, D., Sumi, S. M., Keenan, T., Cubberley, L., Peskind, E., Raskind, M. A. (1990). Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 4: 217-225.
- Romanelli, M. F., Morris, J. C., Ashkin, K., Coben, L. A. (1990). Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch. Neurol.*, 47: 847-850.
- Sález-Fonseca, J. A., Lee, L., Walker, Z. (2007). Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J. Affect. Disord.*, 101: 123-129.
- Salami, O., Lyketsos, C., Rao, V. (2011). Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 26: 771-782.
- Sammaritano, M., Gigli, G. L., Gotman, J. (1991). Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 41: 290-290.
- Sánchez Fernández, I., Loddenkemper, T. (2017). Interictal epileptiform discharges and cognition. *Dev. Med. Child Neurol.*, 59: 13-14.
- Sanchez, P. E., Zhu, L., Verret, L., Vossel, K. A., Orr, A. G., Cirrito, J. R., Devidze, N., Ho, K., Yu, G.-Q., Palop, J. J. (2012). Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *PNAS*, 109: E2895-E2903.
- Sarkis, R. A., Dickerson, B. C., Cole, A. J., Chemali, Z. N. (2016). Clinical and neurophysiologic characteristics of unprovoked seizures in patients diagnosed with dementia. *J. Neuropathol. Clin. Neurosci.*, 28: 56-61.
- Scarmeas, N., Honig, L. S., Choi, H., Cantero, J., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Amatniek, J. C., Marder, K., Bell, K. (2009). Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch. Neurol.*, 66: 992-997.
- Senechal, Y., Kelly, P. H., Dev, K. K. (2008). Amyloid precursor protein knockout mice show age-dependent deficits in passive avoidance learning. *Behav. Brain Res.*, 186: 126-132.

- Shea, Y.-F., Chu, L.-W., Chan, A. O.-K., Ha, J., Li, Y., Song, Y.-Q. (2016). A systematic review of familial Alzheimer's disease: differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J. Formos. Med. Assoc.*, 115: 67-75.
- Sherzai, D., Losey, T., Vega, S., Sherzai, A. (2014). Seizures and dementia in the elderly: Nationwide Inpatient Sample 1999–2008. *Epilepsy Behav.*, 36: 53-56.
- Shi, J. Q., Wang, B. R., Tian, Y. Y., Xu, J., Gao, L., Zhao, S. L., Jiang, T., Xie, H. G., Zhang, Y. D. (2013). Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> transgenic mice. *CNS Neurosci. Ther.*, 19: 871-881.
- Smith, S. (2005). EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76: ii2-ii7.
- Soto, C. (2011). Prion hypothesis: the end of the controversy? *Trends Biochem. Sci.*, 36: 151-158.
- Spielberger, C. D. State-Trait anxiety inventory: Wiley Online Library, 2010.
- Springer, S. P., Deutsch, G. Left brain, right brain: Perspectives from cognitive neuroscience: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co., 1998.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11: 1006-1012.
- Tai, X. Y., Koeppe, M., Duncan, J. S., Fox, N., Thompson, P., Baxendale, S., Liu, J. Y., Reeves, C., Michalak, Z., Thom, M. (2016). Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain*, 139: 2441-2455.
- Tassinari, C. A., Rubboli, G., Volpi, L., Billard, C., Bureau, M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext Ltd, 2005: 295-314.
- Taylor, C. A. (2017). Deaths from Alzheimer's Disease—United States, 1999–2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*: 66.
- Tekin, S., Aykut-Bingöl, C., Tanrıdağ, T., Aktan, S. (1998). Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease—effects of lamotrigine. *J. Neural Transm.*, 105: 295-303.
- Terry, R. D., Katzman, R. E., Bick, K. L. Alzheimer disease. Raven Press, 1994.

- Thornton, E., Vink, R., Blumbergs, P. C., Van Den Heuvel, C. (2006). Soluble amyloid precursor protein  $\alpha$  reduces neuronal injury and improves functional outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Brain Res.*, 1094: 38-46.
- Tononi, G., Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81: 12-34.
- Tononi, G., Cirelli, C. Sleep and Synaptic Down-Selection. *Micro-, Meso- and Macro-Dynamics of the Brain*. Cham (CH): Springer International Publishing, 2016: 99-106.
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132: 1299-1309.
- Torre, J. F., Alarcon, G., Binnie, C., Polkey, C. (1999). Comparison of sphenoidal, foramen ovale and anterior temporal placements for detecting interictal epileptiform discharges in presurgical assessment for temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.*, 110: 895-904.
- Van Dam, D., De Deyn, P. P. (2017). Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, 12(2), 187-200.
- Vidoni, E., Townley, R., Honea, R., Burns, J., Initiative, A. s. D. N. (2011). Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology*, 77: 1913-1920.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoek, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L. (2013). Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.*, 12: 357-367.
- Volicer, L., Smith, S., Volicer, B. J. (1995). Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 6: 258-263.
- Vossel, K. A., Beagle, A. J., Rabinovici, G. D., Shu, H., Lee, S. E., Naasan, G., Hegde, M., Cornes, S. B., Henry, M. L., Nelson, A. B. (2013). Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.*, 70: 1158-1166.

- Vossel, K. A., Ranasinghe, K. G., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Honma, S. M., Dowling, A. F., Darwish, S. M., Van Berlo, V., Barnes, D. E., Mantle, M. (2016). Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 80: 858-870.
- Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., Nygaard, H. B., Zeman, A. Z., Miller, B. L. (2017). Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *The Lancet Neurol.*, 16: 311-322.
- Walker, M. C. (2015). Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. *Semin. Neurol.*, 35: 193-200.
- Wallin, A. (1996). Current definition and classification of dementia diseases. *Acta Neurol. Scand.*, 94: 39-44.
- Westmark, C. J., Westmark, P. R., Beard, A. M., Hildebrandt, S. M., Malter, J. S. (2008). Seizure susceptibility and mortality in mice that over-express amyloid precursor protein. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 1: 157.
- Weytingh, M., Bossuyt, P., Van Crevel, H. (1995). Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? *J. Neurol.*, 242: 466-471.
- Wieser, H.-G. (2004). ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45: 695-714.
- Wieser, H., Elger, C., Stodieck, S. (1985). The 'foramen ovale electrode': a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 61: 314-322.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., International, A. D. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 9: 1-11.
- Wisse, L. E., Reijmer, Y. D., ter Telgte, A., Kuijff, H. J., Leemans, A., Luijten, P. R., Koek, H. L., Geerlings, M. I., Biessels, G. J. (2015). Hippocampal disconnection in early Alzheimer's disease: a 7 tesla MRI study. *J. Alzheimers Dis.*, 45: 1247-1256.
- Wittner, L., Maglóczy, Z. S., Borhegyi, Z., Halasz, P., Tóth, S., Erőss, L., Freund, T. F. (2001). Preservation of perisomatic inhibitory input of granule cells in the epileptic human dentate gyrus. *Neuroscience*, 108: 587-600.

- Wu, J. W., Hussaini, S. A., Bastille, I. M., Rodriguez, G. A., Mrejeru, A., Rilett, K., Sanders, D. W., Cook, C., Fu, H., Boonen, R. (2016). Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nat. Neurosci.*, 19: 1085-1092.
- Wu, T. Y., Chen, C.-P., Jinn, T.-R. (2010). Alzheimer's disease: aging, insomnia and epigenetics. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.*, 49: 468-472.
- Yau, W.-Y. W., McDade, E., Aizenstein, H., Lopez, O., Mathis, C. A., Price, J., Snitz, B. E., Weissfeld, L., Klunk, W. E. (2014). Longitudinal change of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10: P309.
- Zaman, S. H., Parent, A., Laskey, A., Lee, M. K., Borchelt, D. R., Sisodia, S. S., Malinow, R. (2000). Enhanced synaptic potentiation in transgenic mice expressing presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation is normalized with a benzodiazepine. *Neurobiol. Dis.*, 7: 54-63.
- Zhang, X.-Z., Li, X.-J., Zhang, H.-Y. (2010). Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.*, 81: 3-6.
- Ziyatdinova, S., Gurevicius, K., Kutchiashvili, N., Bolkvadze, T., Nissinen, J., Tanila, H., Pitkänen, A. (2011). Spontaneous epileptiform discharges in a mouse model of Alzheimer's disease are suppressed by antiepileptic drugs that block sodium channels. *Epilepsy Res.*, 94: 75-85.



## 10. Saját publikációk jegyzéke

### 1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- Horvath, A., Szucs, A., Csukly, G., Sakovics, A., Stefanics, G., Kamondi, A. (2018). EEG biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Front. Biosci.*, 1: 183-220. DOI: 10.2741/4587
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Fabo, D., Kelemen, A., Halasz, P., Eross, L., Kamondi, A. (2017). Interictal epileptiform activity in the foramen ovale electrodes of a non-epileptic frontotemporal dementia patient. *J. Alz. Dis. Rep.*, 1: 89-96. DOI: 10.3233/ADR-170020
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2017). Sleep EEG detects epileptiform activity in Alzheimer's disease with high sensitivity. *J. Alz. Dis.* 56: 1175-1183. DOI: 10.3233/JAD-160994.
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2016). The value of long-term EEG in the diagnosis of epilepsy in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Stroke.*, 4: 00125. DOI: 10.15406/jnsk.2016.04.00125
- Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Noebels, J., Kamondi, A. (2016). Epileptic seizures in Alzheimer's disease: a review. *Alz. Dis. Assoc. Disord.*, 30: 186-192. DOI: 10.1097/wad.0000000000000134
- Horvath, A., Montana, X., Lanquart, J.-P., Hubain, P., Szűcs, A., Linkowski, P., Loas, G. (2016). Effects of state and trait anxiety on sleep structure: A polysomnographic study in 1083 subjects. *Psychiatry Res.*, 244: 279-283. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.03.001

### 2. A disszertációtól független közlemények

- Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Rudas, G., Szabó, Á. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Front. Aging Neurosci.*, 8: 1-10.

- Horvath, A., Papp, A., Szucs, A. (2016). Progress in elucidating the pathophysiological basis of NREM parasomnias: not yet informing therapeutic strategies. *Nat. Sci. Sleep.*, 8: 73-79.
- Horvath, A., Szücs, A., Montana, X., Lanquart, J., Hubain, P., Flamand, M., Linkowski, P., Loas, G. (2015). Individual differences in sleep macrostructure: effects of anxiety, depression, aging and gender. *Neuropsychopharmacologia Hungarica.* 17: 146-156.
- Szokolai, V., Varga, N., Kerekes, E., Harsanyi, G., Elbert, G., Horvath, A., Bach, R., Nagy, Zs.B. (2015). A prenatális genetikai diagnosztika lehetősége neurofibromatózisban. *Egészség Akadémia.*, 6: 119-125.
- Szucs, A., Horvath, A., Varallyay, P., Turanyi, E., Osztie, E., Bago, A., Kamondi, A., Banczerowski, P. (2015). Spinal cord herniation: why anterior thoracic? *J. Neurol. Neurosci.* DOI: 10.21767/2171-6625.s10012
- Szucs, A., Horvath, A., Rasonyi, Gy., Fabo, D., Szabo, G., Kamondi, A. (2015). Ictal analgesia in temporal lobe epilepsy - The mechanism of seizure-related burns. *Med. Hypoth.*, 85: 173-177.
- Barcs, G., Horvath, A., Szucs, A., Kamondi, A. (2015). A lacosamid hatékonysága a gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. *Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsiában. Ideggyógyászati Szemle.*, 68: 23-29.
- Horvath, A., Bach, R. (2014). A neurofibromatózis és a tanulási zavarok. *Fejlesztő Pedagógia.*, 25: 43-46.
- Horvath, A., Bach, R., Farkas, V., Langmar, Z., Nagy, Zs.B. Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter létrehozása és felhasználási területei. *Ideggyógyászati Szemle.*, 67: 187-192.
- Horvath, A., Valalik, I., Csokay, A. (2013). Suture of Minimal-diameter Vessels Using Fingertip Support Technique. *J. Hand Microsur.*, 5: 44-45.
- Horvath, A., Pataki, G., Ovari, A., Valalik, I., Csokay, A. (2012). Mikroér- és idegvarratok fogó ujjhegy megtámasztással. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.*, 55: 73-76.
- Csokay, A., Pataki, G., Ovari, A., Valalik, I., Papp, A., Horvath, A., Imreh, D. (2012). Gyors by pass mint lehetőség az agyi vasculáris sebészetben. *Vascularis Neurológia.*, 4: 3-5.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálás köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak munkám létrejöttében:

Csókey András főorvos úrnak, aki bevezetett a klinikai munka és a tudományos diákköri tevékenység alapjaiba. Szirmai Imre professzor úrnak, akitől sokat tanultam a neurológiai gondolkodásmódról. Az Alzheimer-Epilepszia munkacsoport tagjainak, megkülönböztetett köszönettel Szűcs Anna főorvos asszonynak az elmúlt három évben nyújtott végtelen segítségért. Borbély Csaba doktornak, aki nagy segítségemre volt a neuropszichológiai tesztek megfelelő kiválasztásában. Csukly Gábor adjunktus úrnak és Stefanics Gábor doktornak az EEG és statisztikai elemzés tekintetében nyújtott tanításért, ötletekért. Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Epilepszia Monitorozó Egység, Neurológiai Osztály és PhD labor munkatársainak, akiktől rengeteg tanultam az epilepsziáról és a neurodegeneratív betegségekről. Külön köszönöm Halász Péter professzor úrnak tanításait, tanácsait mind az alvás, mind az epilepszia vonatkozásában.

Kiemelt hálával tartozom Kamondi Anita professzor asszonynak, aki mind tudományos diákköri munkám során, mind orvosi munkám, mind doktori munkám során témavezetőm, segítőm és mentorom volt, továbbá segítséget nyújtott a dolgozat formai és koncepcionális összeállításában.

Hálával tartozom Gwenole Loas professzor úrnak és Alberto Leal doktor úrnak az alvással és epilepsziával kapcsolatos tanításért.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet munkatársainak. Külön hálával tartozom Katz Sándor adjunktus úrnak és L. Kiss Anna docens asszonynak, akik mindvégig támogattak oktatói munkám során.

Megkülönböztetett köszönet a Semmelweis Egyetem kosárlabda csapatának, akik kiváló barátaim, kollégáim és támogatóim voltak egyetemi életem és munkám során.

Leginkább pedig családomnak köszönöm, akik ösztönöztek és támogattak orvosi és kutatói munkámban, továbbá mindenkoron segítettek a disszertáció elkészülte során jelentkező nehézségek leküzdésében.