

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

Doktori értekezés

Dr. Sirály Enikő

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Csukly Gábor, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Dudás Róbert, Ph.D., kutatási igazgatóhelyettes
Dr. Bódizs Róbert, Ph.D., vendég kutató

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Purebl György Ph.D., egyetemi docens
Dr. Petke Zsolt, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	6
1 Irodalmi háttér	8
1.1 A társadalom öregedésének társadalmi és gazdasági következményei	8
1.2 A demenciák megelőzése- szűrési lehetőségek	9
1.2.1 Megelőző állapotok felismerése	9
1.2.2 A korai felismerés gazdasági jelentősége.....	11
1.3 A megelőzendő állapotok: major és minor neurokognitív betegség	12
1.3.1 Demenciák, major kognitív betegségek	12
1.3.2 Minor kognitív zavarok-az enyhe kognitív zavar és típusai	14
1.3.2.1 Patológia.....	17
1.3.2.2 Típusok, progresszió	18
1.4 A konverzió prediktorai	21
1.4.1 Életkor	21
1.4.2 Klinikai súlyosság	21
1.4.3 Cerebrovaszkuláris betegségek és vaszkuláris rizikó faktorok	21
1.4.4 A neuropszichológiai teszteken elért eredmény	21
1.4.4.1 Neuropszichológiai tesztek na EKZ-ban.....	22
1.4.4.2 Neuropszichológiai tesztek aEKZ-ban.....	24
1.4.4.3 PAL teszt.....	25
1.4.5 ApoE ϵ 4 allél hordozói státusz.....	25
1.4.6 Cerebrospinalis folyadék (CSF) biomarkerek.....	26
1.4.7 Képzővizsgálatok	26
1.4.7.1 Strukturális MR.....	26
1.4.7.2 Funkcionális MR (fMRI)	26
1.4.7.3 FDG-PET	27
1.4.7.4 Amyloid PET	27
1.5 Az enyhe kognitív zavar kezelése, prevenciós lehetőségek	28
1.5.1 Gyógyszeres terápia	28
1.5.1.1 Új farmakológiai irányvonalak	28
1.5.2 A rizikófaktorok csökkentése	29
1.5.2.1 Nem farmakológiai kezelések, életmód, étrendkiegészítők	30
1.5.2.2 Kognitív tréningek	31
1.6 A kognitív tréning, mint terápiás lehetőség	32
1.6.1 A feladat jellege	33
1.6.2 Involválódás a feladatba	34
1.7 Az <i>online</i> dementia megelőzés	35

1.8 M3W projekt.....	37
1.8.1 A honlap kialakítása	37
1.8.2 Célcsoport azonosítás	38
1.8.3 Játékgyűjtemény létrehozása.....	38
1.8.4 Fókuszcsoport vizsgálat és pilot study	39
1.8.4.1 A további fejlesztésre vonatkozó következtetéseink a pilot study alapján	40
1.8.5 A honlap megismertetése-disszemináció	40
2 Célkitűzések.....	42
2.1 Célkitűzések.....	42
2.2 Kérdések	42
2.3 Hipotézis	42
3 Módszerek.....	43
3.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása.....	43
3.1.1 Etikai nyilatkozat.....	43
3.1.2 Résztvevők	43
3.1.3 Kizárási kritériumok.....	43
3.1.4 Papír és számítógép alapú tesztek-a vizsgálat menete	43
3.1.5 Csoportképzés	45
3.1.6 Statisztikai módszerek.....	47
3.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével.....	48
3.2.1 Etikai nyilatkozat.....	48
3.2.2 Résztvevők	48
3.2.3 Kizárási kritériumok.....	48
3.2.4 A vizsgálat menete-papír ceruza és számítógépes tesztek	49
3.2.5 Memória játék	49
3.2.6 Csoportképzés	49
3.2.7 MR képalkotás.....	49
3.2.8 Statisztikai analízis	50
3.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban	50
3.3.1 Etikai nyilatkozat.....	50
3.3.2 Résztvevők	50
3.3.3 Kizárási kritériumok.....	50
3.3.4 A vizsgálat menete és a tesztek	51
3.3.5 Csoportképzés	51
3.3.6 Cogstate tesztcsomag	51
3.3.6.1 A számítógép alapú tesztek leírása	51
3.3.6.2 Az M3W project keretén belül fejlesztett játékok.....	53
3.3.6.3 A 'kognitiv.hu' oldal játéakai.....	54
3.3.7 Statisztikai módszerek.....	58

3.4	Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése strukturális MR vizsgálattal	58
3.4.1	Etikai nyilatkozat.....	58
3.4.2	Résztevők	58
3.4.3	Kizárási kritériumok.....	58
3.4.4	A vizsgálat menete és a felvett tesztek.....	58
3.4.5	Csoportképzés	59
3.4.6	Statisztikai elemzés	60
4	Eredmények.....	61
4.1	Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása.....	61
4.1.1	Adatlap kiértékelése	61
4.1.2	Neuropszichológiai tesztek eredményeinek elemzése ANCOVA módszerrel	61
4.1.3	A logisztikus regresszió eredményei: mennyire voltak képesek differenciálni az egyes neuropszichológiai tesztek a két vizsgálati csoport között	64
4.2	A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével.....	65
4.2.1	Korreláció a temporális struktúrák és a memória játék között.	65
4.2.2	Egyéb központi idegrendszeri struktúrák és a memória játék közti korrelációk	66
4.2.3	A neuropszichológiai tesztek, klinikai mérések és a memória játék közti korreláció	67
4.2.4	Differenciálás az enyhe kognitív zavarban szenvedők és az egészséges csoport közt a memória játék segítségével.....	69
4.3	Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban	70
4.4	Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése MR vizsgálattal.....	75
4.4.1	Differenciálás a Kortikális Volumen, a Kortikális Vastagság és a Kognitív Performációban az aEKZ, naEKZ és egészséges kontroll csoportban.....	75
4.4.2	Csoportkülönbségek a központi idegrendszeri struktúrák és a neuropszichológiai tesztek közt.	78
4.4.3	Korrelációs analízis	78
5	Megbeszélés	81
5.1.1	Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása	81
5.1.2	A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével.....	82
5.1.3	Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban.....	83
5.1.4	Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése strukturális MR vizsgálattal	84

5.2	Limitációk.....	86
5.2.1	Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása	86
5.2.2	A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével.....	86
5.2.3	Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban.....	86
5.2.4	Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése funkcionális MR vizsgálattal.....	86
6	Következtetések.....	87
6.1	Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása.....	87
6.2	A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével.....	87
6.3	Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban	88
6.4	Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése funkcionális MR vizsgálattal	88
7	Összefoglalás.....	89
	Summary.....	90
8	Irodalomjegyzék.....	91
9	Saját publikációk jegyzéke	
	A disszertáció alapját képező publikációk.....	104
	A disszertáció témáján kívüli publikációk	105
	Köszönetnyilvánítás.....	106
	Függelék.....	107
	Ábrajegyzék	107
	Táblázatok jegyzéke	108

Rövidítések jegyzéke

AAL	Ambient Assisted Living
AD	Alzheimer demencia
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging International
aEKZ	amnesztikus Enyhe Kognitív Zavar
AKV	Addenbrooke Kognitív Vizsgálat
BNT	Boston Naming Test
CDR scale	Clinical Dementia Rating scale
CF	Category Fluency
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
DLB	Dementia with Lewy Bodies
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektoenkefalográfia
EK	Egészséges Kontroll
EKZ	Enyhe Kognitív Zavar
EKZ ed	Enyhe Kognitív Zavar egyszeres domén
EKZ td	Enyhe Kognitív Zavar többszörös domén
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
FTD	Frontotemporális Demencia
GDS	Geriátriai Depresszió Skála
KIR	Központi Idegrendszer
LADIS study	Leukoaraiosis and DISability study
LM	Logical Memory subtest
LTP	Long-term Potentiation
LTD	Long-term Depression
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
M3W	Maintaining and Measuring Mental Wellness

naEKZ	nem amnesztikus Enyhe Kognitív Zavar
PAL test	Paire Associated Learning Test
QALY	Életminőséggel korrigált életévek
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCT	Randomised Controlled Trial
STAI	Stait and Trait Anxiety Inventory
TMT A and B	Trail Making A and B test
VaD	Vaszkuláris Demencia
VNy/OM	Verbális fluencia+Nyelvi funkciók/Orientáció+Memória
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

1 Irodalmi háttér

1.1 A társadalom öregedésének társadalmi és gazdasági következményei

Az Európai Unió tanácsának megállapítása szerint jelenleg 47,5 millió demens él a világon (Supporting people living with dementia, 2015¹). Az érintettek száma az EU-ban a becslések szerint eléri a 6,4 milliót (WHO, 2015²). Az előrejelzések szerint a demenciában szenvedők száma minden húsz évben meg fog duplázódni és az újonnan diagnosztizált esetek többsége a fejlődő országokban fordul majd elő (Ferri et al., 2005).

A demenciával kapcsolatos nemzetközi epidemiológiai adatokat alkalmazva Magyarországra, hazánkban 250.000 ilyen beteg feltételezhető 2.000.000, 65 év feletti idős emberre vonatkoztatva (Alzheimer Világjelentés, 2014).

A demens betegek számának növekedése már ma is gazdasági, politikai tényező, a továbbiakban pedig a világgazdaságot befolyásoló problémává válik egyrészt az egészségügyi ráfordítások, másrészt a társadalmi összegtakarítások nagymértékű változása miatt.

Ami az egészségügyi költségeket illeti, a becslések jelenleg is 180 milliárd Eurós évi költséget írnak le az EU-ban, ami 2030-ra várhatóan 250 milliárd Euróra növekedik. Magyarországon ez 2008-ban nagyságrendileg 1 milliárd Eurót jelentett, aminek 75%-a direkt egészségügyi költség volt, 25%-a pedig indirekt, mint amilyen az otthoni ápolással járó idői és anyagi ráfordítás (Alzheimer Europe, 2009). A népesség öregedésével összefüggésben változik a háztartások korösszetétele is. 1980 óta folyamatosan csökken a csak fiatalokból, és nő a csak időskorúakból álló háztartások aránya. 2001-ben minden negyedik háztartásban csak 60 éven felüliek éltek. Különösen magas az arányuk az egyszemélyes háztartásokban: minden száz egyedülállóból ötvenhat időskorú (Központi Statisztikai Hivatal, 2014).

Ahogy a világ népessége öregszik, a megtakarítások is apadni kezdenek, ez pedig az életszínvonal évszázados növekedésének megtorpanásához vezethet. A McKinsey

¹ <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14395-2015-INIT/en/pdf>

² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en>

tanácsadó cég egyik friss tanulmánya szerint ez még annál is nagyobb probléma, mint a jelenleg az érdeklődés középpontjában álló elöregedés növekvő költségei.

A tapasztalatok szerint ötven év felett a lakosság megtakarítási rátája csökkenni kezd, a nyugdíjas években pedig gyakori a korábban felhalmozott vagyon felélése. Az elöregedési tendencia folyamán a „megtakarító” és a korosodó háztartások aránya csökken (Érsek és tsai., 2007).

Mindennek az a következménye, hogy a világban összességében mintegy 31 000 milliárd dollárral kevesebb pénzügyi megtakarítás keletkezik, aminek jelentős hatása lehet a vállalati beruházásokra és végeredményben a gazdasági növekedésre.

Emellett érdemes figyelembe venni, hogy növekedett az aránylag jó fizikai állapotban lévő, aktív idősök száma is (Érsek és tsai., 2007). Így az idősebb munkavállalók esetében emelni lehetne a foglalkoztatás mértékét.

Az EU foglalkoztatási rátája a 2003-ban mért 62,4%-ról 2005-re 63,8%-ra emelkedett, de még mindig messze van a tagállamok által közösen kitűzött 70%-os céltól.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a társadalom öregeése és az ezzel járó demencia szindrómák világméretű egészségügyi, gazdasági és politikai problémákat okoznak. Az Alzheimer kórral, mint komplex genetikai betegséggel kapcsolatos problémák nagysága arra kell, hogy ösztönözze a kutatókat, hogy megtalálják rizikótényezőit, megismerjék patogenezisét, klinikai jellemzőit, és ezek alapján hatékony prevenció, diagnosztikus és terápiás javaslatokat dolgozzanak ki (Uhl és Grow 2004).

1.2 A demenciák megelőzése- szűrési lehetőségek

1.2.1 Megelőző állapotok felismerése

A populáció előbb vázolt öregeedéséhez az orvostudomány fejlődése, így a különböző testi betegségek által okozott mortalitás csökkenése nagyban hozzájárul. Azonban a döntően az idős generációt érintő demenciákra jelenleg nincs hatékony gyógymód.

Ennek hiányában, kiemelt jelentőségű a folyamat korai detektálása, a progresszió lassítására szolgáló módszerek feltérképezése.

A demencia diagnózis megállapításának feltételei és a pszichiátriai szakmai kollégium által készített kezelési protokoll az egészségügyi minisztérium honlapján mindenki

számára elérhető. A diagnózis megállapítása a protokoll szerint szakorvosi feladat és az erre kijelölt demencia centrumok biztosítják a diagnózishoz szükséges feltételeket is (Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2011).

A meglévő protokoll ellenére jelenleg Magyarországon a demenciák több, mint fele diagnosztizálatlan marad, a diagnózisok 60-70 %-át pedig a demencia súlyos stádiumában állapítják meg. A diagnózis késés hátterében több ok is feltárható.

Egyrészt a megelőző állapot diagnózisa és további ellátása tekintetében nem áll rendelkezésre olyan jól meghatározott, egységes protokoll, mint a későbbi stádiumok esetén. A szakirodalom áttekintése során látható, hogy számos korai diagnosztikus eszközt fejlesztettek, validáltak is, de egyértelmű ajánlás nincs a témában.

Másik okként az egészségügyi dolgozók edukációjának hiányát említhetjük. A házi orvos többnyire az első kontaktpont azon emberek számára, akiknek memóriaproblémájuk, vagy más dementiára utaló tünetük van. A tünetek rejtettsége, a fiziológiás öregedéssel való átfedése könnyen tévútra viheti a házi orvosokat. Ebben a problémában segíthetnének a rövid idő alatt felvehető szűrőtesztek, mégis a házi orvosok vonakodnak használni ezeket. Ennek egyik oka lehet az orvosok témával kapcsolatos információ hiánya, illetve az az attitűd, amit a demenciával kapcsolatos terápiás nihil elképzelése táplál. A negatív attitűd nemcsak a detektálás és menedzselés potenciális hasznával kapcsolatos kételyeket foglalja magában, hanem nem alaptalanul, az ellátórendszernek azokat a hiányosságait, amik jelentősen csökkentik a diagnózis hasznát az orvos szemében. (Fox et al., 2013).

Az egészségügyi dolgozók edukációjának jelentőségét támasztja alá az a 2013-ban a Geriatric Psychiatry-ben publikált review, ami tizenhárom tanulmányt, köztük négy randomizált kontrollált felmérést (RCT) vizsgált a demencia korai szűrését segítő intervenciók tekintetében. Két RCT szerint a házi orvosi edukáció növelte a valószínű dementia diagnózisok számát, másik két RCT szerint a háziápolásban résztvevő nők edukációja növele a diagnosztizált demenciák számát. A nem randomizált vizsgálatok szerint a memória klinikák az időbeli diagnózist segítik, de arra nincs evidencia, hogy a diagnózis rátát növelnék (Mukadam et al., 2015).

1.2.2 A korai felismerés gazdasági jelentősége

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

A korai diagnózisból eredő haszon felmérésével foglalkozott a Wisconsin Egyetem kutatói vezette Monte –Carlo költség-haszonelemzés, ami a szakirodalomban a demencia korai diagnózisának és kezelésének előnyét taglaló cikkek adataiból, becsült paraméterek alapján vizsgálta a költségeket (Weimer et al., 2009).

Eszerint a korai azonosítás költsége egy Alzheimer beteg esetén körülbelül 4000 USD egy általános szűrés és diagnózis program keretében, amit 65 év és afelettieknek hirdettek. A költségbe beleszámították a hibás diagnózis rátát is. A korán és a későn diagnosztizált csoportnál is Mini Mentál vizsgálattal mérhető szellemi hanyatlás alapján jósolták be, hogy mikor kell kórházba kerülnie az illetőnek, beleszámítva korát, nemét és az otthoni segítség elérhetőségét.

A kutatók két intervenció hatását vizsgálták mindkét csoportban: a kolinészteráz gátlókat és a kognitív tréninget és edukációt, ápoló segítségével együtt és külön-külön is.

A gyógyszeres terápia a gyors hanyatlás arányát csökkentette, illetve a hanyatlás mértékét 3,5 pontról 1.5 pontra mérsékelte évente az *MMSE* skálán.

Az ápolói intervenció egyéni és családosi találkozót, önszorgító csoportot és telefonos elérhetőséget tartott. Ez a beavatkozás 28%-os csökkenést hozott a kórházi bekerülésben, másképp mérve, körülbelül másfél évvel késleltette a bekerülést. Nagyobb volt a haszna a vizsgálat szerint a korai ápolói intervenciónak, mint a későinek mind a beteg, mind a segítők egészsége szempontjából. Az antikolinerg szerek és a korai szakápolói intervenció hatása szinergista volt.

A költség-haszon elemzés az életminőség változást kötötte össze az *MMSE* összpontszámmal a beteg esetében, míg a gondozó esetében a depresszió skálán elért pontszámmal. A *QUALY* értéke 93.500 USD és 187.000 USD közt volt. Ebben az esetben a nettó társadalmi haszon (beleértve a gondozó életminőségét) nagyobb volt, mint az állami költségvetési nettó haszon, ami a direkt költségekre fókuszált.

Összességében a nyereség több volt, mint a formális szociális és orvosi ellátás költsége.

A vizsgálatvezetők feltételezése szerint a korai diagnózis esetén alkalmazott kombinált terápiával körülbelül 10.000 dollárt lehetne nyerni emberenként.

Egy másik gazdasági analízisben a korai diagnózis esetén beállított gyógyszeres terápia költséghatékonyságát vizsgálták, ezt hasonlították össze azzal a két esettel, amikor nem volt sem diagnosis, sem kezelés, és amikor a tünetek megjelenése után három évvel kezelték a betegeket (Getsios et al., 2011).

A vizsgálatban Markov modell szimulációt alkalmaztak. Hét RCT-ből meghatározták, hogy a korai donepezil beállítás mellett évi hány pontot romlik az MMSE összpontszám. Minden évre ezzel a progresszióval számoltak. A szűrés költsége 7.700 USD volt, beleszámolva az első és második ellátást is és 100%-osnak számolva a teszt szenzitivitását. A számításnál figyelembe vették a direkt és indirekt (a gondozó informális ideje) költségeket és a beteg és gondozó egészséghasznosságát az *MMSE* összpontszám, a mentális status és a kórházba kerülés alapján. Ebben a modellben a nettó haszon bár pozitív volt, alatta maradt az elvártaknak. A teljes nettó haszon egy ember esetében 12.400 USD volt a korai diagnózis és terápia esetén.

Fentiek alapján az elsődleges ellátás fejlesztése és a korai felismerés az, ami jelentősen csökkentheti az idősellátás okozta terheket.

1.3 A megelőzendő állapotok: major és minor neurokognitív betegség

1.3.1 Demenciák, major kognitív betegségek

A demencia szó jelölhet tünetet és betegséget is, melyet az agy szerkezeti károsodása okoz. Főbb tünetei közé tartozik a memóriazavar, a szerzett ismeretanyag és a tanulás képességének elvesztése, valamint a viselkedés és a személyiség megváltozása, amely a foglalkozás körében és a társadalmi környezetben egyaránt zavarokhoz vezet. A neuropszichológiai teszteken elért eredmény demenciák esetében jellemzően 2 SD-val, vagy többel elmarad a kornak és iskolázottságnak megfelelő átlagpontszámtól. A kognitív hanyatlás ezekben az állapotokban már olyan mértékű, hogy a páciens mindennapi életvitelében jelentős zavart okoz.

A major neurokognitív betegség diagnózisa a DSM-V szerint az alábbiakon alapul:

- Bizonyíték a korábbi szinthez képest szignifikáns kognitív teljesítményromlásról egy, vagy több kognitív domén esetében, mint a komplex figyelem, végrehajtó funkciók, tanulás, memória, nyelv, perceptuális-motoros, vagy szociális kogníciók.
 - A személy, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, vagy a klinikus véleménye a kognitív funkció jelentős csökkenésével kapcsolatban és
 - a kognitív teljesítmény jelentős károsodása, lehetőleg standardizált neuropszichológiai tesztek, vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján
- A kognitív deficit gátolja a mindennapi aktivitásban való önállóságot (pl. számlabefizetés, gyógyszereszedés menedzselése)
- A kognitív deficit nem kizárólag delíriummal kapcsolatban jelentkezik
- A kognitív deficitek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (pl. major depresszív zavar, szkizofrénia) (APA: DSM-5, 2014)

A demenciák leggyakoribb formája az Alzheimer-kór, mely az esetek több, mint feléért felelős. Az Alzheimer-kór progresszív neurodegeneratív betegség, kialakulásának okai összetettek és nem pontosan tisztázottak, de a kórfejlődés részletesen vizsgált: ennek során az idegsejtek körül β -amiloid plakkok, az idegsejteken belül pedig hiperfoszforilált tau protein tartalmú neurofibrilláris kötegek jelennek meg. Ennek következtében a sejtek elpusztulnak, emiatt az érintett agyterületek elsorvadnak. A folyamat az entorhinalis cortex, illetve a hippocampusok területéről indul, így a rövid távú emlékezet érintett először. A betegség progressziója során jellemzően a temporalis lebenyt, majd a parietalis és a frontalis lebenyt érinti legnagyobb mértékben (Wenk et al., 2003)

A második leggyakoribb forma a vaszkuláris demencia, ami az esetek körülbelül 30%-ában mutatható ki a háttérben. A vaszkuláris demenciák az agyi erek károsodása következtében alakulnak ki, mely miatt az agy táplálék és oxigénellátása hiányt szenved. A kezdeti tünetek igen változatosak lehetnek a kóros folyamatok lokalizációjának függvényében: tipikus korai tünet a pszichomotoros funkciók általános meglágyulása, de a betegség kezdődhet a figyelmi-, memória-, vagy a végrehajtó funkciók zavarával.

Az agyi vaszkuláris betegségek és az Alzheimer-kór társulása kevert típusú demenciák kialakulásához vezet.

Az Alzheimer-kór után leggyakoribb neurodegeneratív demencia a diffúz kortikális Lewy-test-betegség (DLB). A Lewy-testek neuronális zárványok, melyek Parkinson-kórban is kimutathatók, DLB-ben az agykéregben is megfigyelhetőek. A klinikai képet a demencia mellett vizuális hallucinációk, a tünetek fluktuációja és parkinsonos tünetek jellemzik. A kognitív tünetekben a kortikális és subkortikális demenciákra jellemző jegyek keverednek.

Ritkábban fordulnak elő a frontotemporalis demenciák, melyek heterogén csoportot alkotnak. Szövettanilag két csoportra oszthatók: taupathiak és ubiquinopathiak. Jellemzően elsőként a végrehajtó funkciók sérülnek. A diagnózisalkotást nehezíti, hogy a kognitív hanyatlás mellett megjelenő egyéb affektív és viselkedéses zavarok könnyen más betegségek, leginkább pszichiátriai kórképek gyanúját vetik fel. Előfordulhat apátia, memória, kritikátlan viselkedés, perszeveráció, sztereotípiák.

A demenciákat az agyi károsodás lokalizációjának megfelelően kortikális, illetve subkortikális csoportra oszthatjuk, bár az egyes kórképek tüneti megjelenése nem mindig választható szét élesen.

A kortikális demenciákat az agykéreg asszociációs régióihoz kötött ismeretanyagának elvesztése, gnosztikus zavarok (afázia, apraxia, agnózia stb.) és memóriazavarok jellemzik. Ebbe a csoportba tartozik az Alzheimer-kór, az agykéregre kiterjedő stratégiai infarktusok, a DLB és a Creutzfeldt–Jakob-betegség.

A subkortikális demenciákban elsősorban a gondolkodási műveletek (aktivitás, figyelem, motiváció és döntés) károsodnak, de megváltozik a viselkedés, az indulati és érzelmi élet is. A subkortikális demenciákban nem a tanult ismeretanyag vész el, hanem annak használata zavart, vagyis a végrehajtó funkciók károsodnak. Ide tartozik a Parkinson-kór, a multiinfarkt és lakunáris állapotok (status lacunaris), a *medialis thalamus* lágyulása, a Huntington-chorea, a Wilson-kór, a progresszív szupranukleáris bénulás, a normál nyomású *hydrocephalus*, és az AIDS-demencia komplexum (Kaplan et al., 2007).

Az egyes csoportokra jellemző különbségek elsősorban a betegségek korai szakaszában jellemzőek: a demenciák késői szakaszában a tünetek már meglehetősen hasonlóak.

1.3.2 Minor kognitív zavarok-az enyhe kognitív zavar és típusai

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

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

Az enyhe kognitív zavar definíciószerűen magába foglalja a megtartott mindennapi aktivitás mellett jelentkező memória panaszokat. A memória objektív károsodását, ami a neuropszichológiai teszteken 1-2 SD eltérést jelent a kor és edukáció illesztett csoporthoz képest. A megtartott globális kognitív funkciókat, illetve a demencia diagnózis kizárhatóságát (Petersen et al., 1999).

A részletes kritérium rendszer az alábbi táblázatban látható.

1. táblázat

Részletes kritériumrendszer

<p>A kognitív képességek változása - Az egyén korábbi kognitív színvonalához viszonyított romlás.</p> <p>Ez megerősíthető a páciens, a hozzátartozó, vagy egy képzett klinikus által, aki hosszabb ideje ismeri a beteget.</p>
<p>Károsodás egy, vagy több kognitív funkcióban - Kornak és edukációnak megfelelő átlag alatti teljesítmény egy, vagy több kognitív funkcióban.</p> <p>Ez a változás számos kognitív domént érinthet, így a memóriát, az egzekutív funkciót, a figyelmet, a nyelvi képességeket, vagy a vizuospeciális képességeket.</p>
<p>Független életvitel megőrzése - Az enyhe kognitív zavarban szenvedőknek gyakran vannak problémáik a komplex feladatok kivitelezésével. Ezen feladatok ellátása több időt vehet igénybe, vagy kevésbé hatékony lehet. Ennek ellenére a mindennapi életüket önállóan, vagy minimális segítséggel képesek élni.</p>
<p>Nem demens - Nincs szignifikáns károsodás a szociális, vagy a foglalkozási funkciókban.</p>

A DSM-V az enyhe kognitív zavar helyett a minor neurokognitív zavar fogalmat használja.

2. táblázat

A minor neurokognitív zavar diagnosztikai kritériumai DSM-V-ben

(forrás: APA: DSM-5, 2014)

<ul style="list-style-type: none"> • Bizonyíték áll fenn egy, vagy több kognitív területen a korábbi teljesítmény színvonalához képest mérsékelt kognitív hanyatlással kapcsolatban:
<ul style="list-style-type: none"> - A személy, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, vagy a klinikus véleménye a kognitív funkció jelentős csökkenésével kapcsolatban és
<ul style="list-style-type: none"> - A kognitív teljesítmény jelentős károsodása, lehetőleg standardizált neuropszichológiai tesztek, vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján
<ul style="list-style-type: none"> • A kognitív deficiitek nem akadályozzák a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot (a mindennapi életvitel olyan összetett tevékenységei, mint a számlák kifizetése, vagy a gyógyszerek kezelése megtartottak, azonban nagyobb erőfeszítés, kompenzátoros stratégiák igénybevétele válhatnak szükségessé).
<ul style="list-style-type: none"> • A kognitív deficiitek nem kizárólag delíriummal kapcsolatban jelentkeznek.
<ul style="list-style-type: none"> • D. A kognitív deficiitek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (pl. major depresszív zavar, szkizofrénia).

1.3.2.1 Patológia

Neuropatológiai vizsgálatok eredményei alapján az EKZ-t a neurodegeneratív betegségeknek megfelelő elváltozások jellemzik. Számos *post mortem* tanulmány talált az EKZ csoportban Alzheimer betegségre jellemző elváltozásokat, melyek súlyosságukat tekintve az egészséges kontrollok és az Alzheimer-kór között helyezkednek el (Morris et al., 2001; Schneider et al., 2009). Amnesztikus EKZ esetén ezek az elváltozások leggyakrabban a *medialis temporalis* lebenyeket érintik.

További vizsgálatok alapján a más típusú demenciákra (DLB, vaszkuláris demencia) jellemző patológiai elváltozások szintén felülreprezentáltak voltak az EKZ csoportban (Jicha et al., 2006)

1.3.2.2 Típusok, progresszió

A betegcsoport heterogenitása vetette fel az EKZ alcsoportokra történő osztásának szükségességét. Az egyes csoportokat különböző prevalencia, etiológia és prognózis jellemzi.

Eszerint megkülönböztünk amnesztikus és nem amnesztikus típust és mindegyik típuson belül egyszerű és többszörös doménű alcsoportot (**1.ábra**). Az aEKZ kétszer gyakrabban fordul elő, mint a naEKZ (Petersen, 2009).

Számos vizsgálat tanúsága szerint az egyes alcsoportok elkülönítése nem csupán elméleti csoportosítás, hanem a progresszió szempontjából kiemelt gyakorlati jelentőséggel bír. Ahogy azt az **1.ábra** is mutatja, a kognitív domének érintettsége szerinti csoportképzés reflektál a későbbiekben kialakuló demencia típusára is.

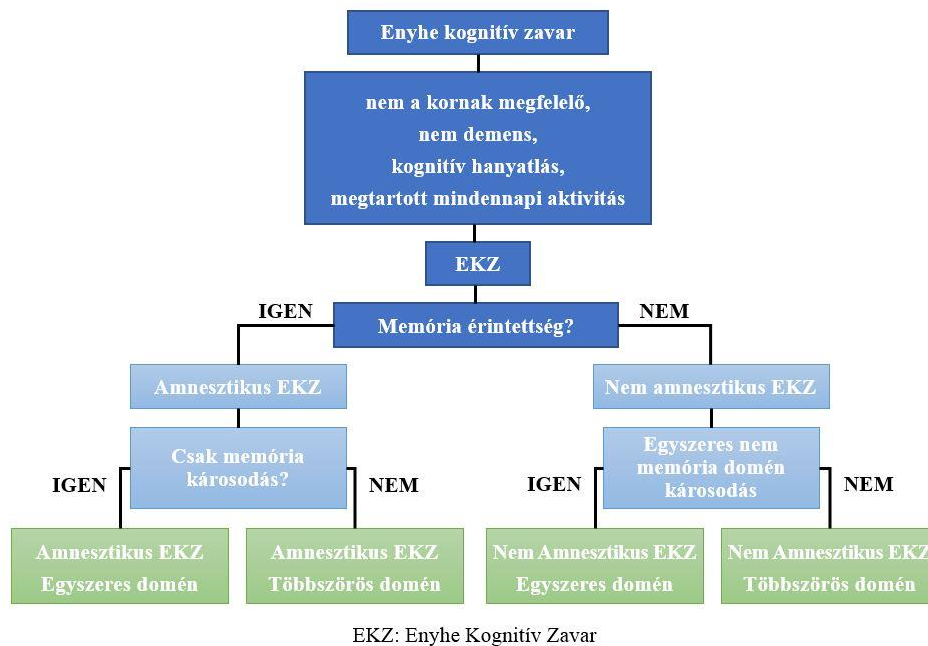
Etiológia		Degeneratív	Vaszkuláris	Pszichiátriai	Traumás
		Klinikai klasszifikáció Többszörös domén	EKZ Amnesztikus	D	
EKZ +Amn	AD		VaD	Depr	
EKZ -Amn	DLB		VaD		
EKZ egyszeres nem memória domén	FTD DLB				

D	demencia	FTD	frontotemporális demencia
Depr	depresszió	EKZ	enyhe kognitív zavar;
AD	Alzheimer demencia;	+Amn	az amnesztikus domén érintett
VaD	Vaszkuláris demencia	-Amn	az amnesztikus domén nem érintett
DLB	Lewy body demencia		

1. ábra: Enyhe kognitív zavar altípusok klasszifikációja a várható kimenetellel

forrás: Petersen RC MCI as a diagnostic entity, 2004

A definíció és altípusok ismeretében az alábbi folyamatábra szerint történik a diagnózis felállítása.



2. ábra: Diagnózis felállításának folyamatábrája

forrás: Petersen RC MCI as a diagnostic entity 2004

Összességében tehát egy etiológiailag heterogén, a demencia kialakulása szempontjából magas rizikójú csoportról beszélhetünk.

Meg kell említeni, hogy a Petersen kritérium rendszer mellett más kritérium rendszerek is léteznek. Így például az ún. *comprehensive* kritériumok más altípusokat különítenek el, ami specifikusabb diagnózist és kevesebb fals pozitív eredményt adott a Petersen kritériumok alapján diagnosztizáltakhoz képest (Whitwell et al., 2007). Fentieket gyakorlati szempontból is rendkívül fontos figyelembe venni, mivel a szűrőtesztek eredménye jelentősen befolyásolja az érintett személy későbbi életminőségét. Fontos mérlegelni nem csak a megelőzésből származó hasznot, hanem a fals pozitív eredményekből származó életminőség romlást is.

Mindezek mellett a szakirodalomban a legtöbbet használt és így a legtöbbet vizsgált rendszer a Petersen féle, ezért használtuk ezt a vizsgálataink során.

1.4 A konverzió prediktorai

Az enyhe kognitív zavar azért került számos kutatás fókuszpontjába, mert a betegcsoport rizikópopulációnak tekinthető: míg az élettani öregedésből demenciába való átalakulás éves konverziós rátája 1-4%, addig EKZ esetén ez 10-15% (Benett et al., 2002; Petersen,1999).

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

1.4.1 Életkor

Az életkor előrehaladtával nagyobb a valószínűsége a demencia kialakulásának (Benett et al., 2002).

1.4.2 Klinikai súlyosság

Súlyosabb memóriazavart mutató betegeknél nagyobb a veszély az Alzheimer-kór kialakulására. Ezenkívül, akik többszörös domén típusú amnesztikus EKZ-ban szenvednek, gyorsabban progrediálnak, mint akiknél csak a memória érintett (Fleisher et al., 2008).

1.4.3 Cerebrovaszkuláris betegségek és vaszkuláris rizikó faktorok

Bármilyen vaszkuláris rizikó faktor (hipertónia, diabetes mellitus, dohányzás, cerebrovaszkuláris betegség, hiperkoleszterinémia) a konverzió nagyobb rizikójával jár (Li et al., 2011).

1.4.4 A neuropszichológiai teszteken elért eredmény

Azt, hogy a szűrésben és a későbbi konverzió előrejelzésében neuropszichológiai tesztek felhasználhatóak, számos szakirodalmi adat igazolja. Így az a longitudinális vizsgálat is,

ami az *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*³ adatbázisa alapján készült. Ennek során 320 résztvevőnél értékelték olyan markerek konverziót, azaz demenciába való átfordulást előrejelző képességet, mint az MR vizsgálattal megállapított lokális agyi kéregvastagság, neuropszichológiai tesztek, likvor amiloid β_{1-42} és total tau protein szint, illetve egyéni rizikófaktorok.

Eredményeik szerint a neuropszichológiai teszteken mért teljesítményromlás volt a kétéves konverzió legjobb prediktora (Gomar et al., 2011). Ezek mellett a minimális eszközigény, a következményes költséghatékonyság és nem utolsósorban a nem invazív vizsgálati mód az, ami szűrésre különösen alkalmassá teszi a teszteket.

1.4.4.1 Neuropszichológiai tesztek na EKZ-ban

A nem-amnesztikus EKZ esetén a következő domének érintettségét vizsgálja a szakirodalom: nyelv, figyelem, vizuospaceális képességek, egzekutív funkciók.

Egy 2007-ben készült vizsgálatban 145 EKZ-ban szenvedő és 145 illesztett kontroll személyt vizsgáltak. A kognitív funkciókban való eltérés és az MR eredmények közti korellációt vizsgálták a következő csoportokban: aEKZ egyszeres és többszörös domén, naEKZ egyszeres és többszörös domén. (Withwell et al., 2007) A vizsgálatba beválogatott neuropszichológiai tesztek jól reprezentálják a szakirodalomban leggyakrabban az adott kognitív funkció vizsgálatára használt teszteket. **(3. táblázat)**

A teszteken elért eredmény és az MR vizsgálattal talált eltérések közti korelláció egyrészt a két vizsgálati módszer hatékonyságát, másrészt az alcsoportok létjogosultságát igazolja. Az, hogy a nem-amnesztikus EKZ esetén csak a korrekció nélküli adatoknál volt szignifikáns összefüggés leginkább a csoport heterogenitására, illetve a kis elemszámra utal.

³ (<http://adni.loni.usc.edu/>)

3. táblázat

Neuropszichológiai tesztek naEKZ-ban

forrás: (Withwell et al., 2007)

EKZ: enyhe kognitív zavar

na EKZ ed: nem amnesztikus enyhe kognitív zavar egyszeres domén

MR: mágneses rezonancia vizsgálat

na EKZ td: nem amnesztikus enyhe kognitív zavar többszörös domén

diagnózis:	Petersen kritériumok alapján, ill. neuropszich. tesztek eredmény alapján		
eredmények: (T1 súlyozású MR felvételek)	na EKZ ed	nem volt szign. eltérés a kontrollokhöz képest multiple comparison korrekció után ($p < 0.01$)	
	na EKZ td		
	na EKZ-domének szerint szétválogatva:	nem volt szign. eltérés a kontrollokhöz képest multiple comparison korrekció után ($p < 0.01$)	
	na EKZ-domének szerint szétválogatva:	a korrekció nélküli adatokban eltérés a kontrollokhöz képest	
		nyelvi: Boston Naming Test (BNT) Category/Semantic Fluency (CF) Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	bal anterior inferior és medialis temporalis lebeny ($p < 0.001$)
		figyelem/végrehajtó: Trail Making Test (TMT) A+B Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol és Digit Span subtest (WAIS R/WAIS-III)	basális előagy, különösen a nucleus basalis Meynerti és a Broca-féle diagonális köteg , valamint a hypotalamus medialis septuma ($p < 0.001$)
		téri-vizuális: WAIS-R/WAIS-III. Picture Completion, Block Design és Object Assembly subtests	lateralis frontalis lebeny és a lateralis kamra occipitalis szarvának alapja, jobb hippocampus posterior része, lateralis temporalis lebeny volt érintett ($p < 0.001$)

1.4.4.2 Neuropszichológiai tesztek aEKZ-ban

Az alábbi táblázatban láthatók az előző vizsgálat aEKZ-ra vonatkozó adatai

4. táblázat

forrás: Withwell et al.,2007

MR: mágneses rezonancia vizsgálat
 aEKZ ed: amnesztikus enyhe kognitív zavar egyszeres domén
 aEKZ td: amnesztikus enyhe kognitív zavar többszörös domén

diagnózis:	Petersen kritériumok alapján, ill. neuropszich. tesztek eredmény alapján	
neuropszichológiai tesztek:		Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R), Logical Memory subtest (LM) , WMS-R Visual Reproduction (VR)
	memória:	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) Free and Cued Selective Reminding Tests (FCSRT) total recall score
	nyelv:	Boston Naming Test (BNT) Category/Semantic Fluency (CF) Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
	figyelem/végrehajtó:	Trail Making Test (TMT) A+B Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol és Digit Span subtest (WAIS R/WAIS-III)
eredmények: (T1 súlyozású MR felvételek)	téri vizuális:	WAIS-R/WAIS-III. Picture Completion, Block Design és Object Assembly subtests
	aEKZ-ed	multiple comparison korrekció után ($p < 0.01$) a medialis és inferior temporalis lebeny volt érintett és a középagy kis része a kontrollokkal összehasonlítva.
	aEKZ-td	medialis és inferior temporal lebeny a kontrollokhöz képest, de a csökkenés kiterjedt a középagyra, a posterior lateralis és basalis temporalis lebenyre , a gyrus cinguli posteriorra és a parietalis asszociációs kéregre , az insula anteriorra és a medialis frontalis lebenyre multiple comparison korrekció után ($p < 0.01$) .

A fentín túl az aEKZ rizikopopuláció szűrésére alkalmas vizsgálat fejlesztéséről számos nemzetközi tanulmány számol be (Nasreddine et al., 2005; Kalbe et al., 2004; Scharre et al., 2010), illetve magyar szűrőteszt is fejlesztés alatt áll (Kalman et al., 2013).

1.4.4.3 PAL teszt

A modern képalkotó és a *postmortem* szövettani vizsgálatok révén ismeretes, hogy az Alzheimer betegségre jellemző neuropatológiai elváltozások évekkal a klinikai tünetek megjelenése előtt az *entorhialis kotrexből* indulnak, majd a *hippocampusra* terjednek át (Braak et al., 1991). Utóbbi agyi struktúrához köthető a tárgyak helyének megjegyzése, mivel ez az a terület, ahol a téri és a tárgyról kapott információk konvergálnak (Jones et al., 1970; Maguire et al., 1998).

A fentiekhez kapcsolódóan számos tanulmány létezik, ami szerint az amnesztikus enyhe kognitív zavarban szenvedők szignifikánsan rosszabbul teljesítenek a vizuospeciális funkciókat mérő teszten, mint az egészséges idősök (Blackwell et al., 2004; de Rover et al., 2011).

A hosszútávú követéses vizsgálatok tanúsága szerint azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a fenti teszten rosszabb eredményt értek el kortársaikhoz képest, nagyobb valószínűséggel alakult ki demencia a későbbiek során (Blackwell et al., 2004).

A téri vizuális memóriát vizsgáló számítógép alapú PAL teszt prediktív erejét illetően is számos cikk látott napvilágot az elmúlt évek során. Ilyen a cambridge-i egyetem vizsgálata, amiben 43 résztvevő 32 hónapos követése során a PAL teszten elért eredmény 82%-os szenzitivitással jelezte a konvertálók és közel 97%-os pontossággal a nem konvertálók csoportját (Blackwell et al., 2004).

Ennek a tesztnek saját implementációját használtuk a vizsgálataink során is.

1.4.5 ApoE ϵ 4 allél hordozói státusz

Az Apolipoprotein E- ϵ 4 hordozói státusz jól megalapozott rizikófaktora az Alzheimer demencia kialakulásának. Számos vizsgálat igazolta prediktív értékét EKZ-ban szenvedő betegek Alzheimer demenciába való konverziójának előrejelzésében is (Petersen et al., 1995). Az ApoE ϵ 4 hordozás a betegség kialakulása esetén a *hippocampalis* atrófia gyorsabb progressziójával jár (Jak et al., 2007).

1.4.6 Cerebrospinalis folyadék (CSF) biomarkerek

A leggyakrabban használt markerek között szerepel a tau, vagy a Thr¹⁸¹ pozícióban foszforillált tau fehérje emelkedett szintje, az amyloid beta 42 (A β 42) peptid alacsony szintje, az alacsony A β 42/A β 40 arány, valamint az alacsony A β 42/tau arány. Mindezen markerek az agyban kezdődő degeneratív elváltozások megindulását jelzik. (Hansson et al. 2006; Mattsson et al., 2009)

1.4.7 Képalkotó vizsgálatok

1.4.7.1 Strukturális MR

A temporalis lebeny atrófia korai specifikus markere az aEKZ-nak és a preklinikus Alzheimer-kórnak, ugyanakkor jellemzően nem jelenik meg naEKZ-ban. (Becher et al., 2006) A legspecifikusabb elkülönítést a *hippocampus* vizsgálata nyújtja: EKZ-ral diagnosztizált betegek közepes méretű *hippocampus* atrófiával rendelkeznek az egészséges kontrollokhoz és Alzheimer betegekhez viszonyítva (Jack et al., 1999). Mind a *medialis temporalis* lebeny, mind a *hippocampus* esetében az atrófia mértéke és progressziója korelál a demenciába átalakulás valószínűségével (Fleisher et al., 2008). A konverzió prediktoraként azonosították a temporalis és a parietalis cortex elvékonyodását is (Bakkour et al., 2009; Desikan et al., 2009). A változások már egy-két évvel a kognitív hanyatlást megelőzően kimutathatók és bizonyos vizsgálatok szerint jobb előrejelzői a későbbi kimenetelnek, mint a CSF markerek (Heister et al., 2011). A LADIS study (Leukoaraiosis and DISability) eredményei szerint EKZ betegeknél a vaszkuláris szubkortikális hiperintenzitások, vagy cerebrális infarktusok előre jelzik a vaszkuláris, vagy kevert demenciába való átalakulás rizikóját (Bombois et al., 2008).

1.4.7.2 Funkcionális MR (fMRI)

EKZ betegek fMRI vizsgálata azt találta, hogy a memóriafeladatokhoz kötődő nagyobb mértékű *hippocampalis* aktiváció előrejelzi a későbbi kognitív hanyatlás mértékét és súlyosságát (Miller et al., 2008; O'Brien et al., 2010).

A funkcionális vizsgálatok új irányvonala az idegrendszeri hálózatok vizsgálata éber, nyugalmi helyzetben (*resting state fMRI*). A legtöbbet vizsgált ezek közül az alap nyugalmi hálózat (*default mode network - DMN*). A DMN alkotásában részt vesznek

többek között a *medio-temporalis* lebeny, a *medialis prefrontalis cortex*, a *posterior cingularis cortex*, a *precuneus* és a *parietalis* kéreg részei (Greicius et al., 2003).

Több vizsgálat kimutatta, hogy a hálózaton belül funkcionális kapcsolatok száma csökkent EKZ betegek esetén a *precuneus*ban és a *posterior cingularis cortex*ben az egészséges idősekéhez viszonyítva (Binnewijzend et al.,2012).

1.4.7.3 FDG-PET

Úgy tűnik, hogy a fluorodeoxyglükóz (FDG) pozitron emissziós tomográfia (PET) prediktív értéke önmagában nem jelentős (Smailagic et al.,2015). Ugyanakkor az APOE ϵ 4 allélhordozás rizikófaktorával kombinálva a regionalis kortikális hipometabolizmus előrejelezheti a progressziót (Mosconi et al.,2004).

1.4.7.4 Amyloid PET

Az amiloid PET nyomjelzők (F18-florbetapir; F18-flutemetamol; F18-florbetaben; Pittsburgh Compound B C11, PiB) olyan radiofarmakonok, melyek képesek kimutatni az amiloid léziókat. Hozzájárulhatnak a korai diagnózis és a prognózis meghatározásához, illetve segítséget nyújthatnak az anti-amiloid gyógyszerek fejlesztésében. A patológiás amyloidlerakódás egészséges időseknél is előfordul, prevalenciája az életkorral nő. A legszorosabb összefüggést az ApoeE státusszal mutatja egy közelmúltban megjelent metaanalízis szerint (Jansen et al.,2015).

EKZ esetén nagyobb a valószínűsége a fokozott kontrasztanyag-megkötésnek. Pozitív lelet esetén a későbbi demencia kialakulása valószínűbb (Okello et al.,2009; Zhang et al.,2014). Az eddigi eredmények alapján az amiloid PET más biomarkerek vizsgálatával kombinálva az egyik leghasznosabb vizsgálat lehet a jövőben a klinikai kimenetel előrejelzésében.

1.5 Az enyhe kognitív zavar kezelése, prevenciók lehetőségei

1.5.1 Gyógyszeres terápia

A demenciák kezelésében a jelenleg használatban levő törzskönyvezett gyógyszerek az acetilkolin észteráz gátlók (donepezil, galantamin, rivastigmin) és az NMDA receptor antagonisták (memantin).

Sajnos ezekről a gyógyszerekről számos klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a degeneratív folyamatokat megállítani nem képesek, csupán a progresszió lassítására alkalmasak (Benett et al., 2005; Russ et al., 2012).

1.5.1.1 Új farmakológiai irányvonalak

Alzheimer-kórban az idegsejtek pusztulásáért elsősorban az amiloid plakkok tehetőek felelőssé. Ez a felismerés olyan gyógyszerek fejlesztéséhez vezetett, melyek az amiloid prekursor proteint hasító béta szekretáz enzimet (Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme = BACE1) gátolják. Ezek közül az MK-8931 esetében jelenleg fázis III vizsgálatok zajlanak, melynek eredményei 2017-2018-ra várhatóak (Yan et al., 2014).

Másik irányvonalat képvisel a béta amiloid elleni aktív, illetve passzív immunterápia. Ezek a szerek Alzheimer-kór esetében az állatkísérletes vizsgálatok során sikeresek voltak az amiloid plakkok eltüntetésében. Három aktív immunterápiás szer (ACC-001, CAD106, AFFITOPE AD02), és három passzív immunterápiás szer (Ponezumab, Crenezumab, BAN2401) tart a fázis II vizsgálatoknál, négy passzív immunterápiás szer (Bapineuzumab, Solanezumab, Gammagard IVIG, Gantenerumab) fázis III stádiumban van (Lannfelt et al.; 2014, Csukly et al., 2014) Lehetséges gyógyszerjelölt az Alzheimer-kór megelőzésében a tau-aggregáció gátló metiltioninium klorid (MTC), mellyel fázis III vizsgálatok zajlanak (Wischik et al., 2014).

Az intranazálisan adott inzulin csökkentheti a *hippocampus* szinapszisainak béta-amiloidokkal szembeni sérülékenységét, így szintén ígéretes terápia lehet. Randomizált kettős vak placebo kontrollált klinikai vizsgálatok során a kezelés a memória és egyéb kognitív funkciók javulását is eredményezte aEKG és enyhe, vagy közepes súlyosságú Alzheimer kórban szenvedő betegeknél (Craft et al., 2012)

Új terápiás irány lehet a transzdermális nikotinkezelés: randomizált kettős vak placebo-kontrollált modell (*pilot*) vizsgálat során nem dohányzó EKG betegeknél hat hónapos

terápia a kognitív teljesítmény javulását eredményezte (Newhouse et al., 2012). Klinikai kutatások zajlanak a GHRH (Gonadotrop Releasing Hormon) terápiás felhasználásával kapcsolatban is (Baker et al., 2012).

Az Alzheimer-kór kórfejlődésében szerepet játszó gyulladási folyamatok felvetették a nem-szteroid gyulladásgátlók (*NSAID*) esetleges védő szerepét a betegség kialakulásával szemben. Epidemiológiai vizsgálatok arra az eredményre jutottak, hogy a tartós *NSAID* használat – leginkább az ibuprofen – az átlag népességben védő hatású az Alzheimer-kór kialakulásával szemben. Úgy tűnik, védő hatásuk csak nagyon korai stádiumban mutatható ki (Imbimbo et al., 2010).

Az angiotenzin II részt vehet az Alzheimer-kór gyulladási folyamataiban, ezen kívül gátolja az agyban az acetilkolin felszabadulását. Ezért az angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gátlói a megelőzésben fontos szerepet játszhatnak, nem csak direkt terápiás hatásaik révén, hanem a hipertónia kezelése révén is, mely komoly kockázatot jelent. Azonban ezen gyógyszerek klinikai hatásosságát még vizsgálatokkal alá kell támasztani (Kehoe et al., 2012).

1.5.2 A rizikófaktorok csökkentése

Az demens esetek közel felének háttérében a következő rizikófaktorok állnak: elhízás, hipertónia, cukorbetegség, fizikai inaktivitás, depresszió, dohányzás, alacsony iskolai végzettség, szellemi inaktivitás. Ha 25%-kal csökkenteni tudnánk a rizikófaktorokat, akkor becslések szerint 1,4 millióval csökkenne a betegek száma (Barnes et al., 2011). Különösen fontos a hipertónia korai kezelése, mert a vaszkuláris demencia kockázatát csökkenti, és az esetleges progressziót lassítja. Emellett az elhízás és a *diabetes mellitus* megelőzése is igazoltan védő hatású (Moretti et al., 2011).

Bár a hiperlipidémia is a rizikófaktorok közé tartozik, a statin terápiának eddig nincs bizonyítottan védő hatása a vaszkuláris demenciával szemben (Baskys et al., 2012).

1.5.2.1 Nem farmakológiai kezelések, életmód, étrendkiegészítők

A farmakológiai kutatások mellett érdeklődés övezi a nem gyógyszeres kezelési, illetve megelőzési módokat, melyek lehetnek életmódi tényezők, vitaminok, vagy olyan kognitív tréningek, melyek mindennapos szellemi tevékenységet jelentenek.

A testmozgás kimutatható mértékű kognitív teljesítményjavulást eredményezett hat, illetve tizenkét hónapos randomizált vizsgálatok során (Lautenschlager et al.,2008; Nagamatsu et al., 2012).

Az étrendi tényezők közül a legerősebb hatást a mediterrán diéta jelenti, melynek alkalmazása csökkenti az Alzheimer-kór kialakulásának kockázatát (Daviglius et al.,2011; Shah et al.,2013).

Bár nagy reményeket fűztek hozzá, a klinikai tesztek a *ginkgo biloba* demenciát megelőző hatását egészséges idősök és az EKZ betegek körében sem tudták bizonyítani (Snitz et al.,2009). Egy nagy létszámú placebo kontrollált 5 éves követéses vizsgálatban a szubjektív memóriapanaszokkal jelentkező betegek körében a kezelés nem volt eredményes a demencia megelőzésében (Vellas et al.,2012).

Az idősödő agyban és Alzheimer-kórban a neuronális plazmamembrán lipidtartalmában és lipidstruktúrájában változások következnek be (Cunnane et al., 2012). A membránt alkotó foszfolipidek prekursorainak terápiás felhasználása a plazmamembrán helyreállítását és az idegsejtek funkciójának javítását célozza. A legtöbb adat a foszfatidilszerin és a foszfatidilkolin alkalmazásáról áll rendelkezésünkre. A terápia több vizsgálatban a szubjektív memóriapanaszokkal rendelkező betegek körében javította a memóriateljesítményt, EKZ-ban való hatékonyságuk még igazolásra vár (Kato-Kataoka et al.,2010).

Az omega-3 zsírsavak, mint a dokohexaénsav (DHA) és eikozapentaénsav (EPA) antioxidáns és neuroprotektív hatásúak és a hippocampusban elősegítetik a neurogenezist valamint a dendritek arborizációját és a dendrit tüskék képződését (Crupi et al., 2013). Enyhe kognitív zavarban a terápia eddig pozitív eredményeket hozott (Cederholm et al., 2013).

1.5.2.2 Kognitív tréningek

Nagy igény mutatkozik mind a betegek, mind az egészséges idősök részéről az olyan terápiás hatású lehetőségek iránt, amelyekkel saját maguk meg tudják őrizni szellemi frissességüket, vagy csökkenthetik a későbbi hanyatlás valószínűségét.

A mindennapos szellemi aktivitást igénylő szabadidős tevékenységek (pl. sudoku, keresztrejtvény, kártyajátékok) bizonyítottan csökkentik a demencia kialakulásának valószínűségét. Egy 5 éves követéses vizsgálat során már heti egy ilyen kognitív aktivitást igénylő tevékenység kimutathatóan csökkentette a demencia kialakulásának kockázatát (Verghese et al., 2003).

Ennek élettani magyarázatát az agy élethosszig tartó adaptív reorganizációs képessége, vagyis a szinaptikus plaszticitás jelensége adja, aminek léte elektrofiziológiai mérésekkel bizonyítható. A folyamatot a *long-term potentiation* és *long-term depression* modell (LTP és LTD) írja le, mely szerint a szinaptikus kapcsolatok ingerületátvitelében hosszútávú változások állnak be és ez új kapcsolatok kialakulásához és régiek felbomlásához vezethet. Ennek köszönhetően az idegsejtek közti összeköttetések átrendeződnek. A változások létrejöhetnek viselkedési, környezeti, idegrendszeri folyamatok, és központi idegrendszeri traumák következtében is.

Számos program bizonyította, hogy a kognitív tréningek alkalmasak a kognitív hanyatlás megelőzésére, vagy legalább annak késleltetésére.

A jövőben új terápiás lehetőséget jelenthetnek az EKZ kezelésében is, hiszen számos kutatás megerősítette, hogy nem csak az egészséges idős populációban, hanem EKZ betegeknél és enyhe Alzheimer-kórban is hatékonyak lehetnek.

1.6 A kognitív tréning, mint terápiás lehetőség

Ismert, hogy a neuropszichiátriai betegségek a prefrontális, fronto-limbikus és a fronto-striatális neuronhálózat érintettségével járnak (Bush,2010; Eisenberg and Berman, 2010; Hartley and Phelps, 2010; Koob and Volkow, 2010; Price and Drevets, 2010).

A prefrontális kortikális asszociációs area az élet során az egyén percepciójának függvényében folyamatosan változik. Ez a magas fokú tanulásfüggő agyi plaszticitás-kombinálva a fejlett számítógépes technológiák elérhetőségével- teszi lehetővé a károsodott neuron rendszerek specifikus tréningezését, ami egészségesebb és adaptívabb viselkedést eredményezhet.

Ez a fajta terápiás intervenció nem újkeletű dolog, számos éven keresztül vizsgálták *stroke*-on átesett és traumás koponya sérültek esetén a múlt században (Cramer et al., 2011).

Az ehhez hasonló vizsgálatok és a vizsgálati módszerek fejlődése számos eredményt hozott az agy működésének megismerésében.

Az elmúlt 15 évben a kísérletes idegtudomány két alap principuma alakult ki az agyi funkciókat tekintve.

Az első, hogy az agy egyfajta „számítási funkciót” végez neuronhálózata révén, ami folyamatosan prediktálja a beérkező adatokat és ez alapján saját oszcillációs mintázatát is (Buzsáki, 2006).

A második principium, hogy a bejövő információk módosítják a neuronok közti kapcsolatokat (Patten, 2008; Robinson and Berridge, 2008).

Más szóval a sikeres tanulás során az agy szelektíven promótál bizonyos neurális aktivitás mintázatot, ami egy stimuláló ingert jelent és egy viselkedést vált ki mind alacsonyabb, mint magasabb agyi szerveződési szinteken. Annak érdekében tehát, hogy a magasabb szintű prefrontális működés révén effektív döntéshozás, vagy adaptív tanulás jöjjön létre, az agynak képesnek kell lennie pontos predikció készítésére a közeli jövőről. Ez alapján a predikció alapján hasonlítja össze az agy a jelen külső és belső környezetünket a múltbeli tapasztalatokkal. Ennek alapján vagyunk képesek adaptív módon válaszolni a környezeti ingerekre.

Ez a folyamat patológiás esetben érintett lehet priméren, a szenzoros input korai fázisában, vagy másodlagosan a figyelem prefrontális modulációjában.

Hogyan fordítható ez le kognitív tréning technikára?

Ismert, hogy az agyi magasabb és alacsonyabb szerveződések oda-vissza kapcsolatban állnak egymással, a hibás bevitel a magasabb szintű funkciókat, például a munkamemóriát is torzítja, ezért a rögzítés is hibás lesz csakúgy, mint a limbikus, vagy a szubkortikális aktivációs minta. Például egy emóció feladat esetén a hibás kezdeti folyamatokat követően felsőbb szinteken nehéz megfelelő összehasonlítást, predikciót és komplex működést létrehozni. Ez a neuromoduációban is zavart okoz, mivel a hibás bemenet miatt az agy nem tud helyes predikciót készíteni az eseményekről. Az irreleváns információ bejutva a munkamemóriába fokozza a szubkortikális dopaminerg és noradarenerg pályák működését. Ez az agynak egy instabil állapotát hozza létre, ami elégtelen tanuláshoz vezet (Mercado et al., 2001; Kilgard, 2002).

Egyszerű példaként említhető a depressziós egyén, aki csökkent látenciát mutat a P1 válaszban a negatív versus pozitív target stimulus esetén (Yang et al, 2011), ami egy korai, pre-attentív negativitás hibát jelez az érzelem felismerésben. Ez a hiba hoz létre egy jelet a prefrontális asszociációs area felé, aminek következtében az, a negatív emóciókra érzékenyített állapotba kerül, ami abnormális, vagy maladaptív választ vált ki az amigdalában és az asszociált limbikus rendszer régiókban. Ez a hiba állandósítja a negatív preferenciájú érzelmek útját, ami a preattentív folyamatok révén folyamatosan distesz alatt tartja az egyént (Kilgard, 2002).

Az mondható sikeres terápiának, amikor az egyén képes megváltoztatni ezt a hibás percepciót, ahogy ez a kognív viselkedésterápia során is történik. (Shestyuk and Deldin, 2010). Ennek alapján egy alternatív út lehet az agyat arra tréningezni, hogy ezt a negatív szelektivitást megváltoztassuk, például olyan tónusos-fázisos számítógépes tréninggel, ami a *hemi-neglect* szindrómások esetén korábban sikeres volt (Degutis and Van Vleet, 2010).

1.6.1 A feladat jellege

A tanulást két általános fázissal jellemezhetjük. Az első fázis gyors fejlődést hoz a viselkedésben. A második fázis kevesebb hasznot nyújt a performációban, de ennek során történik a tanult információk tartós rögzülése (Kleim et al.,1996; Karni et al.,1998).

Az első fázis egy nem-specifikus, feladat-indukált fejlődés a működés hatékonyságában, feltehetőleg egy általános feladatsablon prefrontális generálása miatt. Ez a fázis egy kevésbé perzisztens plaszticitási mechanizmus révén jön létre a meglévő szinapszisok hatékonyságának növelésével (Rioult-Pedotti et al., 1998), a neuronális excitabilitás fokozódása (Aou et al., 1992), vagy átmeneti változások révén, a feladat specifikus kortikális reprezentációban, ami a tréning után nem perzisztál (Classen et al., 1998).

A második fázis alatt a viselkedéses nyereség elég csekély, de experimentális adatok igazolják, hogy a kéreg itt mutat először szignifikáns szinaptogenezist, a feladat specifikus reprezentációban masszív reorganizációt (Kleim et al., 2004).

1995-ben Karni és kutatótársai fMRI vizsgálattal igazolták a motoros kéreg reorganizációját egészséges felnőtteknél motoros feladat gyakorlását követően. Csak a negyedik tréning héten vált szignifikánssá a motoros kéreg aktíválódása a nem tréningezettekéhez képest. Ez az aktiváció hónapokkal a tréning után is megvolt.

Ezek az ismeretek tehát a kognitív tréning időtartamának megállapításánál nyújthatnak segítséget.

A következő fontos megállapítás, hogy a károsodott agy rossz tanulója az új viselkedésnek. Így az explicit instrukciók, a belátáson alapuló magyarázatok és a *coaching* stratégia nem vezet javuláshoz. Ezekhez intakt motiváló- jutalmazó rendszer, deklaratív és explicit tanulás és memória kellene (Kurtz et al., 2001; Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Hermens et al., 2010).

Számos arra vonatkozó kutatás létezik, ami azt igazolja, hogy az implicit tanulás, a repetitív gyakorlás hasznos lehet számos neuropszichiátriai betegségében, mint az autizmus a szkizofrénia, vagy az Alzheimer kór (Klimkowicz-Mrowiec et al., 2008; Nemeth et al., 2010).

1.6.2 Involválódás a feladatba

A tréning indukált agyi plaszticitás jelentősen függ a neuromodulációs rendszer aktivitásától, amit az *arousal*, a figyelem és a jutalmazás befolyásolnak. Majmokkal végzett kísérlet kimutatta, hogy nincs agyi aktivitás változás a feladatban nem jutalmazott majmokban, míg a jutalmazottaknál volt. A másik, amit megfigyeltek, hogy a A1 régióban

csak akkor láttak szignifikáns plasztikus változást, ha az állat prediktálni tudta a helyes választ (Blake, 2006).

Ezek ismét a jutalmazás és a prediktálhatóság fontosságára hívják fel a figyelmet.

Összeségében elmondható, hogy az agyi neuromodulációs rendszer állapota befolyásolja a környezetre való érzékenyítettséget és a tanulási folyamatot. Ezt a hibás állapotot az alapoktól építve, a percepció elemi szintjétől lehet változtatni. Ez egyéni szinten az egyszerű feladatok repetitív, hosszabb ideig tartó gyakorlását jelenti. Emellett a motiváció fenntartását is fontos szem előtt tartani. (Vinogradov et al., 2012).

Igy bár számos kihívással együtt, az *online* tréning a lehetőségek széles tárházát tartalmazza.

1.7 Az *online* dementia megelőzés

Sajnos a milliárd dollár ellenére, amit az *anti-amiloid* terápiába fektettek több, mint húsz alkotóelem jelölt bukott el a fázis III vizsgálatok során. (Diamond, 2010).

Ahogy a gyógyszeripari gépezet lassult, a *brainfitness* termékek piaca úgy éledt fel, egyrészt a társadalom öregedésétől való félelem hatására, másrészt a kognitív képességek fejlesztésének vágya miatt.

A videojátékoktól és számítógép szoftverektől a mobiltelefon alkalmazásokig ezek a kereskedelmi termékek a memória, a koncentráció, a vizuális és térbeli készségek, a verbális készségek és egzekutív funkciók megtartását és fejlesztését ígérik a fogyasztók számára.

Jelenleg számos olyan ingyenes, vagy előfizetéses weboldal létezik, melyek olyan játékokat gyűjtenek össze, amik kognitív tréningként is használhatóak (www.happy-neuron.com, www.cognifit.com, www.lumosity.com). Az utóbbi években magyar nyelvű oldalak is létrejöttek (www.kognito.hu, www.kognitiv.hu)

Az agy fejlesztése olyan nyugati értékeket testesít meg, mint a racionalitás, a memória, a gyors gondolkodás, emellett azt a tudományba és technológiába vetett pozitív hitet is, hogy ezekkel a módszerekkel képesek vagyunk az emberi jóllétet növelni.

Gyakran a termékek fejlesztő hatását klinikailag bizonyítottként mutatják be. Vannak, amiket idegtudósok által fejlesztettként, vagy orvosi ajánlással reklámoznak. Esetenként olyan megalapozatlan kijelentésekkel élnek, hogy a *brain fitness* technológia képes

visszafordítani a szellemi hanyatlást. Természetesen a piaci haszon az, ami a termékek minél korábbi –akár megalapozott tudományos háttér nélküli –piacra kerülését és minél hatékonyabb marketingjét ösztönzi.

Nem szerencsés azonban ez a hozzáállás, hiszen a genetikától kezdve, a diétán át a környezeti toxinokig, vagy betegségekig számos dolog befolyásolja agyunk állapotát (George et al., 2011).

A szakirodalom áttekintése kapcsán pozitív és negatív eredményeket is találunk, ami a *brain fitness* hatékonyságát illeti.

Negatív példaként szolgál egy 2010-ben a Nature-ben közölt metaanalízis (Owen et al 2010), ami 11430 résztvevő hat-hetes tréningje alatt nem talált szignifikáns kapcsolatot a tréning és a neuropszichológiai teszteken elért eredmények közt. A 2009-ben Papp és társai (Papp et al., 2009) által készített metaanalízis szintén nem tudta igazolni, hogy az agytorna bármilyen szinten lassítaná, vagy késleltetné az Alzheimer betegség irányába történő progressziót egészséges emberekben.

Pozitív példaként említhető egy másik nemrégiben közölt randomizált kontrollált vizsgálat, amiben több, mint kétezer résztvevőt követtek két éven keresztül. Eszerint a második év végén elvégzett neuropszichológiai vizsgálatban a tréningen résztvevő csoport tagjai 25%-kal jobban teljesítettek, mint a kontroll csoport (Ngandu et al., 2015).

Emellett a szakirodalomban is szokszor citált példa az a New England Journal Medicine-ben 2004-ben megjelent cikk, amiben 470 egészséges időset követtek öt éven keresztül (Verghese et al., 2004). Ezalatt monitorozták a fizikai és szellemi aktivitásukat (pl. mennyit olvas, kártyázik, jár társágba valaki). A vizsgálat eredménye szerint a fokozott szellemi aktivitás szignifikánsan csökkentette a demencia kialakulásának rizikóját.

Összességében azonban még nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy a kognitív tréning jelentősen javítaná a kognitív funkciókat. Korlátozza az eredmények tudományos értékét követéses vizsgálatok alacsony száma illetve, hogy kevés az olyan vizsgálat, ahol kontroll csoportot is használtak volna a hatékonyság felméréséhez.

Emellett a nem egységes nomenklátúra, bizonyos fogalmak eltérő értelmezése, a vizsgálati protokoll hiánya, ami nehezíti az erdmények értékelését. Ezen az ezeket a hibákat is vizsgáló metaanalízisek készítése segíthet.

Számos pozitívum is említhető a számítógépes kognitív tréning kapcsán, amire a későbbiek során térek ki. Itt annyit érdemes kiemelni, hogy szemben sok gyógyszerrel, ebben az esetben nem kell a káros mellékhatásokkal számolnunk, így még hatástalanság esetén sem vállalunk kockázatot. Emellett a játékok könnyen elérhetők bárki számára, otthoni környezetben használhatók, ami a kevésbé mobilis idősebb korosztály számára rendkívül fontos szempont.

1.8 M3W projekt

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

A projekt elsődleges célja a szellemi frissesség mérésére alkalmas eszköztár kidolgozása, elsősorban önálló használatra, azaz egyéni felhasználók számára és csak másodsorban az egészségügyi dolgozók számára.

A projekt nemzetközi munkacsoporttal dolgozott, a vizsgálatban résztvevő négy ország hét szervezete által az orvostudomány, az egészségügyi-és szociális gondozás, a technológia és az üzleti ágazat is képviselve volt (m3w-project.eu).

Magyarországról a Budapesti Műszaki Egyetem, a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és a Gaudiopolisz Idősek Otthona vett részt a projektben.

1.8.1 A honlap kialakítása

Az oldal fejlesztéséért a Budapesti Műszaki Egyetem Irányítástechnika és Informatikai, illetve Méréstechnikai és Információs Rendszerek Tanszéke felelt, az orvosi szakmai háttérrel a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikája adta.

1.8.2 Célcsoport azonosítás

Az oldal kialakítás során elsődleges feladat volt a célcsoport azonosítása, annak meghatározása, hogy kik a jövőbeli felhasználóink.

Ennek során három fő felhasználócsoporthoz került megkülönböztetésre.

Elsődleges felhasználók

- Idős emberek, akik úgy érzik, segítségre van szükségük kognitív funkcióik javításában.

Másodlagos felhasználók

- Az idős emberek családjai, akik észlelik az érintett személy kognitív hanyatlását és segítséget keresnek számára, vagy ők maguk is használják az oldalt.
- Kórházak és egyéb ellátóhelyek, ahol javasolhatják az oldal használatát.
- Idősek otthona, ahol egy helyen sok hasonló jellegű problémával élő ember érhető el.

Harmadlagos felhasználók

- Biztosító társaságok, akik ajánlhatják a terméket valamilyen csomagban.
- Társaságok, csoportok, akik fontos szerepet játszanak az idősek mindennapi aktivitásában

1.8.3 Játékgyűjtemény létrehozása

A fentiekkel párhuzamosan zajlott egy játékgyűjtemény összeállítása, ami szellemi képességeket fejlesztő hatása mellett alkalmas a kutatás szempontjából releváns adatok gyűjtésére, emellett speciális célközönségünk számára hosszú távon is szórakoztató és könnyen használható.

Ahogy az oldal felépítésével, úgy a játékok kiválasztásával kapcsolatos döntéshozás is csoportosan történt.

A szempontokat úgy alakítottuk ki, hogy minden terület nézőpontja érvényre jusson. Így a könnyű fejleszthetőség, a játékok viszonylagos könnyű karbantartása és az adatgyűjtésre való alkalmasság informatikai szempontból, orvosi szempontból a játékokként jól körülírható és a tréning szempontjából jelentős kognitív doménre való

pozitív hatás, a játék jutalmazó jellege, marketing szempontból a könnyű alkalmazhatóság, megfelelő grafika, a hosszú távú szórakoztatóság, a játék idősebb korosztály számára való ismertsége került a szempontok közé.

1.8.4 Fókuszcsoporthoz vizsgálat és pilot study

Az oldal összeállítását követően fókuszcsoporthoz vizsgálatot végeztünk egyrészt a motiváció, másrészt a játékokkal való elégedettség vizsgálata érdekében. Két fókuszcsoporthoz négy-négy résztvevőt vontunk be. A férfi nő arány 50-50% volt, az átlag életkor hatvan feletti. A csoport alanyai minden játékkal önállóan játszottak húsz percet, ezt követően került sor a beszélgetésre.

A fókuszcsoporthoz beszélgetés a következő témák köré csoportosult

- Kedvenc játékok
- Pozitívumok
- Kritikák és javaslatok
- Hány éves kortól javasolnák a tréninget
- Mi lenne a motiváció a rendszeres tréningre és mi az, ami miatt abbahagynák a játékot
- Akarnak-e tudni az eredményről, és ha igen, milyen formában
- Adatbiztonsággal kapcsolatos elvárások

A fókuszcsoporthoz elemzés eredményei alapján az oldal fejlesztése során a következőkre kell fókuszálni

- Jutalmazás
- Eredmény prezentálhatóság (korrektség és játszhatóság, eredménnyel és nélküle)
- Könnyű elérhetőség
- Érthető pontozás és visszajelzés
- Megfelelő kép és szövegméret
- Megfelelő képvilág
- Anonimitás

A fókuszcsoporthoz beszélgetés érdekes megfigyelése, hogy a résztvevők általában a náluk valamivel idősebbeknek javasolták a tréninget, így a hatvan évesek a hetven éveseknek, a hetven évesek a nyolcvan éveseknek.

Szintén hangsúlyozták azt, hogy jelenleg az idősök többsége visszautasít mindent, ami a számítógéppel kapcsolatos, de úgy gondolják, hogy ez változni fog a közeljövőben.

Annak érdekében, hogy jobban megismerjük a játékosok véleményét a játékokról egy *pilot* vizsgálatot indítottunk, aminek során a bevont játékosoknak minden játék végén tizes skálán értékelniük kellett számítógépen keresztül az adott játékot nehézség, érdekesség, illetve annak a szempontjából, hogy nekik mennyire tetszett a játék.

Az eredmények alapján a legnépszerűbb a Passziánsz kártyajáték volt. Az általunk népszerűnek gondolt memóriajáték közepesen sikeresnek volt mondható. Kiemelhető, hogy a többség nem szerette a reakcióidő alapú játékokat.

A nehézséget tekintve a válaszok széles körben mozogtak. Voltak játékosok, akik túl könnyűnek és unalmasnak találták a játékokat, míg mások gyorsnak és nehezen megérthetőnek. A gyűjtött információból látszott, hogy a vizsgált csoport heterogén a számítógép tudás és a problémamegoldó képesség tekintetében is.

1.8.4.1 A további fejlesztésre vonatkozó következtetéseink a pilot study alapján

- A képeknek nagyobbaknak kell lenniük
- Több kártyajátékra lehet szükség
- Rossz válasz esetén a játékosok szeretnék látni a helyes választ
- A feladatoknak tisztán érthetőeknek kell lenniük
- Változtatható nehézségi szintekre van szükség
- Több tárgyi tudást igénylő játék fejleszthető

1.8.5 A honlap megismertetése-disszemináció

A piac és a felhasználói igények megismerése után következett a széleskörű megismertetés. A disztribúcióban nagy szerepe volt a magyarországi Silver magazinnak. A Silver Kiadó fejlesztője és karbantartója az "otvenentul.hu" portálnak (www.otvenentul.hu), ami egy online életmód magazin az ötven feletti korosztálynak. Egy 2009-es statisztika szerint kétszáznegyvenhétezer látogatója volt az oldalnak, ennek 40 %-a férfi 60%-a nő. Az átlag életkor 55,7 év volt, a látogatók 37 %-a budapesti, 48% más városba tartozó, 15% vidéki. Ami a látogatók végzettségét illeti 44% egyetemet végzett, 38 % főiskolát, 13% szakközépiskolát végzett, 5% alapkörű végzettségű volt.

Emellett tudományos konferenciákon való részvétellel, szakmai folyóiratokban való publikációkkal, házi orvosoknak küldött szórólapokkal, nyugdíjas klubokban, idősotthonokban tartott előadásokkal hívtuk fel a figyelmet az oldal létezésére és igyekeztünk felkelteni az érdeklődést.

Összességében arra törekedtünk, hogy az oldal minél jobban szolgálhassa a megelőzés feladatát.

2 Célkitűzések

2.1 Célkitűzések

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

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

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

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

2.2 Kérdések

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

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

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

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

2.3 Hipotézis

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

3 Módszerek

3.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása

Vizsgálatunkban (Siraly et al., 2013) arra kerestünk választ, hogy a széles körben használt, globális kognitív funkciót mérő tesztekhez képest a saját fejlesztésű PAL teszt hogyan differenciál a rizikó-, és az egészséges populáció közt.

3.1.1 Etikai nyilatkozat

A vizsgálatok a Helsink Deklarációval és minden nemzetközi és nemzeti etikai követelménnyel teljes összhangban készültek. A kutatást a Nemzeti Etikai Bizottság jóváhagyta. Minden vizsgálatra csak a résztvevők írásbeli jóváhagyása után került sor és senkit nem ért hátrányos megkülönböztetés abban az esetben, ha nem kívánt részt venni valamelyik vizsgálatban.

3.1.2 Résztvevők

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

3.1.3 Kizárási kritériumok

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

3.1.4 Papír és számítógép alapú tesztek-a vizsgálat menete

A vizsgálat papír-ceruza és számítógép alapú neuropszichológiai tesztek és számítógépes játékok felvételéből állt. A teszteket egy szeparált, jól világított szobában vettük fel, ahol csak a páciens és egy, vagy két vizsgáló volt jelen. A teszteket két előzőleg betanított

orvostanhallgató egyike vette fel pszichológus, vagy pszichiáter szupervíziója alatt. A vizsgálat során a Neuropszichológiai Kompendium (Strauss et al.,2006) instrukcióit követtük. A papír alapú tesztek szintén a Neuropszichológiai Kompendium szerint pszichológus, vagy pszichiáter által lettek értékelve. A PAL tesztet és a memória játékot (leírást lásd később) szoftver értékelte.

A felvett tesztek

A Mini Mentál Teszt egy standard teszt, aminek a hatékonyságát az egészséges és demens populáció elkülönítésében számos vizsgálat igazolja (Gomar et al., 2011; Petersen et al., 1999). A legtöbb korábbi vizsgálat a 26 pontos levágási határt használta.

Az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatot a globális kognitív funkciók felmérésére használtuk. Az altesztek vizsgálják az orientációt, az egzekutív funkciókat, a nyelvi készségeket, a memóriát és a térí vizuális készségeket (Dudás et al., 2002, Maturanath et al., 2000 alapján).

A Rey Auditoros Szótanulási Tesztet a memória részletes vizsgálatára használtuk (Rey,1958). A vizsgálat során a vizsgálati személynek egy 15 szóból álló listát kell megtanulnia hallás után. Ezt az „A” listát még négyszer hallgatja meg az illető és mind a négyszer meg kell próbálnia minél több szót visszamondani belőle. Majd egy másik („B”) lista kerül felolvasására egy alkalommal és ezt is meg kell próbálnia visszamondani a vizsgálati személynek. Ezt követően felolvasás nélkül kell megpróbálni minél több szót felidézni az „A” listából. Majd 20-30 perccel később felolvasás nélkül ismét az „A” lista szavainak megisméltésére kérjük a páciens. Ez az utolsó rész vizsgálja a késleltetett visszahívást.

A mini Mental Teszt és a Rey Szótanulási Teszt normatív adatai a **4-es és 5-ös táblázatokban** láthatók.

A *Trail Making Test A és B* (Tombaugh et al.,2004) részét a szelektív figyelem, a kognitív flexibilitás és az egzekutív funkciók vizsgálatára vettük fel. Az „A” részben random elhelyezett számokat kell minél gyorsabban számsorrendben összekötni úgy, hogy közben nem szabad felemelni a tollat. A „B” részben a papíron véletlenszerűen elhelyezett számokat és betűket kell összekötni úgy, hogy minden számot egy betű követ. A számok növekvő számsorrendben, a betűk ABC sorrendben kell legyenek.

A *Clinical Dementia Rating Scale* (Morris, 1993) egy ötpontos skála, amit a kognitív és funkcionális performáció mérésére használnak az Alzheimer betegség felmérésére. A vizsgált domének a memória, az orientáció, a probléma megoldás, otthon és szabadidő, illetve önellátás. A szükséges információ felvétele egy félig strukturált interjú felvétele során történik a pácienssel és egy közeli hozzátartozójával.

A pontozás és az eredmény kiszámítása egy meghatározott algoritmus szerint történik. Az eredmény alapján a kognitív és szociális funkciók károsodása meghatározható.

A Geriátriai Depresszió Skálát illetve az Addenbrooke Kognitív vizsgálatot használtuk a depresszió kizárására (Yesavage, 1988; Dudás et al., 2005). A szorongásos tüneteket a Spielberger Állapot és Vonásszorongás Skálával mértük (Spielberger et al., 1970).

A számítógépes feladatok elvégzése során a résztvevők kb. 1 méterre a monitortól kényelmesen elhelyezkedtek és egér segítségével oldották meg a feladatokat.

A vizsgálat részét képezte a *Paired Associates Learning Test* saját implementációjának felvétele is. A vizsgálat során a résztvevők előzetes instrukciót követően egér használatával oldották meg a feladatokat. A teszt során a képernyőn hat ablak jelent meg, melyek random sorrendben való megnyílásával a nehézségi szinttől függően különböző számú (1, 2, 3, 6) absztrakt ábra vált láthatóvá. A teszt második részében ezeknek az ábráknak az előbbieken megismert helyét kellett megmutatni abban a sorrendben, ahogy a képernyő közepén megjelentek.

A teszt nehézségi szintje két helyesen befejezett pálya után nőtt. Összesen négy különböző nehézségi szint volt teljesíthető. A teszt során megjelenő ablakok elrendezése aszimmetrikus volt és pályánként változott.

Vizsgálatunk során 3 másodpercenként megjelenő nonfiguratív ábrákkal dolgoztunk.

3.1.5 Csoportképzés

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

A dementia kizárására a Mini Mental Tesztet (MMSE) használtuk (Crum et al., 1993; Folstein et al., 1975), a globális kognitív státusz megítélésére az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatot (AKV) vettük fel (Alexopoulos et al., 2010; Maturanath et al., 2000). A

memória-funkciók részletes vizsgálatára a Rey Auditoros Szótanulási Tesztet (RAVLT) (Geffen et al., 2010; Rey, 1958), az egzekutív funkciók és a kognitív flexibilitás vizsgálatára *Trail Making A* és *B* tesztet vettünk fel (TMT) (Tombaugh et al., 2004; Reitan et al., 1955). Minden résztvevő kitöltött egy rövid adatlapot is, melynek során értékelnie kellett saját memóriáját, egészségi állapotát, továbbá nyilatkoznia kellett szabadidős tevékenységeiről, számítógép- és internet használatának gyakoriságáról, étkezési szokásairól, valamint az alkoholfogyasztási és dohányzási szokásairól is. A depresszió szűrésére a Geriátriai Depresszió Skálát (GDS) (Yesavage, 1988) vettük fel.

A súlyos depresszió kritériumai egyik vizsgálati alanyunknál sem teljesültek. A fenti vizsgálatok alapján rizikópopulációba tartozó betegeknél a mindennapi aktivitás és a memória panaszok objektív megítélésére a *Clinical Dementia Rating* (CDR) teszt vonatkozó részeit használtuk (Morris et al., 1993).

A vizuospatialis funkciók mérése a számos neuropszichológiai tesztcsoport által használt PAL teszt (Bartok et al., 2001; Robbins et al., 1994; Chen et al., 2009) saját implementációjával történt.

Az amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítési alapját az egészséges populációtól a Rey Auditoros Szótanulási Teszt adta, mint a szakirodalomban erre a célra leggyakrabban használt eszköz (Gomar et al., 2011; Reuter et al., 2010; Segonne et al., 2004) az elkülönítéshez az 1 SD levágási határt használtuk a korhoz, nemhez viszonyított átlaghoz képest. Ha egy résztvevő alatta teljesített a levágási határnak, vagy az összes megtanult szavak számában, vagy a késleltetett visszahívásban, akkor az aEKZ csoportba került. Ezeket a kritériumokat a *National Institute of Aging Alzheimer Assotiation* munkacsoport diagnosztikus irányelvei alapján állítottuk fel. A Rey teszt pontos levágási határai az **5. táblázatban** láthatók.

5. táblázat

**Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT):
normatív adatok és levágási határértékek enyhe kognitív zavarban**

Összpontszám: az első 5 próbálkozás során megtanult szavak száma

Késleltetett visszahívás: a felolvasást követően 20-30 perccel felidézett szavak száma

Forrás: Geffen,2006

SD: Standard deviáció

		Korcsoport		
		50-59	60-69	70+
Összpontszám (1-5 próbálkozás)	Átlag (SD)	47.6 (8.1)	43.4 (7.7)	37.1 (7.5)
	Levágási határ	39	35	29
Késleltetett visszahívás	Átlag (SD)	9.9 (3.2)	8.8 (3.0)	7.0 (2.4)
	Levágási határ	6	5	4

6. táblázat

**Mini Mental Examination Test (MMSE):
korhoz és edukációhoz illesztett levágási határ demenciában**

Forrás: Strauss et al.,2010

Edukáció	Kor							
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
5-8 év	23	23	23	23	23	21	21	17
9-12 év vagy főiskolai végzettség	25	25	25	25	24	24	21	21
Egyetemi vagy magasabb végzettség	27	27	27	27	25	25	25	24

3.1.6 Statisztikai módszerek

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

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

Az analíziseket a SAS 9.2 program segítségével végeztük el.

3.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével

A következő vizsgálat (Siraly et al., 2015) elsődleges célja volt, hogy korelációt találjunk a memória játék eredményei és a központi idegrendszeri struktúrák közt. Mivel a neuropszichológiai tesztek szintén jó prediktorok, másodlagos cél volt a neuropszichológiai tesztek és a memória játék közti koreláció vizsgálata.

3.2.1 Etikai nyilatkozat

A vizsgálatok a Helsink Deklarációval és minden nemzetközi és nemzeti etikai követelménnyel teljes összhangban készültek. A kutatást a Nemzeti Etikai Bizottság jóváhagyta. Minden vizsgálatra csak a résztvevők írásbeli jóváhagyása után került sor és senkit nem ért hátrányos megkülönböztetés abban az esetben, ha nem kívánt részt venni valamelyik vizsgálatban.

3.2.2 Résztvevők

Az alanyokat a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján vizsgáltuk. Összesen harmincnégy egészséges embert vontunk be a vizsgálatba (életkor 50 és 80 év közt Átlag=68 SD=7,9 73,5% nő). A résztvevők háziorvoson, vagy idősothonon keresztül jutottak el hozzánk.

3.2.3 Kizárási kritériumok

A Petersen kritériumok alapján enyhe kognitív zavarban szenvedő alanyokat itt kizártuk a fő analízisből. Kizárási kritériumok a korábbi vizsgálatunkéval megegyezők voltak.

3.2.4 A vizsgálat menete-papír ceruza és számítógépes tesztek

A vizsgálat menete megegyezik a korábban leírtakkal, ami a papír ceruza és számítógépes tesztekkel illeti. Memória játékot is felvettünk a résztvevőkkel, aminek leírása alább látható.

3.2.5 Memória játék

Az M3W project (m3w-project.eu) keretén belül fejlesztett memória játék során több lefele fordított kártya közül lehet felfordítani kettőt egy körben. Ezt követően a kártyák visszafordulnak, és újabb kör következik. A cél, hogy a kártyákon látható ábrák helyének megjegyzésével megtaláljuk a kártya párokat, amik a megtalálást követően felfelé fordítva maradnak. A teszt döntően a téri-vizuális memória vizsgálatára szolgál. A megjelenő kártyák száma a nehézségi szinttel változtatható.

3.2.6 Csoportképzés

A csoportképzés az előző vizsgálatnál megegyező módon történt. Harmincnégy egészséges kontroll, és tizenkét enyhe kognitív zavarban szenvedő vizsgálati személlyel dolgoztunk.

3.2.7 MR képképzés

Minden résztvevő rutin MRI vizsgálaton vett részt. A vizsgálat a Semmelweis Egyetem MR Központjában történt *3 Tesla-s Philips Achieva MR* szkennerrel. A teljes agy anatómiai leképezése T1 súlyozott *3D-s spoiled gradient echo* szekvenciával készült. 180 szelet készült mindegyik agyról a következő paraméterekkel $TR=9,7$ ms $TE= 4,6$ ms *flip angle*= (FOV of 240 mm X 240 mm, *voxel size* of 1.0 X 1.0 X 1.0 mm).

A kortikális rekonstrukció és a volumetriás szegmentáció *Freesurfer 5.3*-as képanalízissel történt.⁴ Az eljárás technikai részletein nem változtattunk (Fischl et al., 1999a; Fischl et al., 1999b; Fischl et al., 2004; Fischl and Dale, 2000; Reuter et al., 2010; Segonne et al., 2004).

⁴ <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

3.2.8 Statisztikai analízis

Az MR adatokat *Freesurfer* programmal, illetve SAS programmal értékeltük. Mivel a memory játék, a PAL teszt és a képalkotó vizsgálatok elemzése automatizált volt, az emberi befolyás az értékelésben minimális volt.

A memória játék eredményei és a temporális struktúrák között *General Linear Modell* Analízissel (GLM in SAS 9.2) végeztük a koreláció elemzést. A kor, a nem és a teljes intrakraniális volumen szerepeltek, mint kovariánsok. A neuropszichológiai tesztek és a memória játék közti korelációban a nemre és életkorra korrigáltunk. A PAL tesztben teljesített szintek száma esetében Spearman analízist végeztünk, mivel az adatok megoszlása nem normál eloszlást mutatott. 95%-os konfidencia intervallummal számoltunk. A PAL teszt esetében a korrigált teljesített szintek számával számoltunk, mert sok résztvevő volt, aki nem fejezte be a játékot.

3.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban

A továbbiakban szeretnénk volna objektívizálni a játékok fejlesztő hatását is.

Ennek érdekében egy hat-hetes kontrollált körülmények közt zajló tréninget dolgoztunk ki. Ebben a középső négy hétben meghatározott játékokkal, meghatározott ideig játszanak a játékosok. A tréning elején és végén EEG-vizsgálattal, kognitív funkciókat mérő számítógépes és neuropszichológiai vizsgálatokkal próbáltuk objektívizálni a szellemi képességek javulását.

3.3.1 Etikai nyilatkozat

Az etikai feltételek a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan teljesültek.

3.3.2 Résztvevők

A vizsgálatba harminckét, 49 és 74 év közötti résztvevőt vontunk be. Az átlag életkor 64,7 év, a férfi nő arány 1:2 volt. A demográfiai adatokat és a neuropszichológiai tesztek eredményét a **8. és a 9. táblázat** mutatja.

3.3.3 Kizárási kritériumok

A kizárási kritériumok a korábbiakkal megegyeztek.

3.3.4 A vizsgálat menete és a tesztek

A kivizsgálás menete megegyezett a fentiekben leírtakkal.

3.3.5 Csoportképzés

A neuropszichológiai tesztekkel végzett vizsgálat és a Petersen kritériumok alapján húsz egészséges és tizenkét enyhe kognitív zavarban szenvedő betegünk volt.

3.3.6 Cogstate tesztsomag

A leírtak mellett Cogstate tesztsomag enyhe kognitív zavarban releváns tesztjei is felvételre kerültek.⁵

3.3.6.1 A számítógép alapú tesztek leírása

Chase Test Task

Vizsgált kognitív domén: pszichomotoros sebesség

A feladat során egy 10x10-es tábla jelenik meg a képernyőn. A kezdő feladat a kék jel megérintése, az egér kurzora segítségével, a bal felső kockában. Ahogy a jel mozog, a vizsgálati alanynak követnie kell minden egyes kocka megérintésével úgy, hogy átlósan nem mozoghat és nem hagyhat ki kockákat a két jel között. Amennyiben hibát ejt, vissza kell mennie az előző jel helyére.

Identification Task

Vizsgált kognitív domén: vizuális figyelem/ éberség

A képernyőn megjelenő és lapjával felfelé forduló kártyáról kell eldönteni, amilyen gyorsan csak lehet, hogy piros-e, vagy fekete.

One Card Learning Task

Vizsgált kognitív domén: vizuális figyelem/ /vizuális memória

Valahányszor egy kártya lapjával felfelé fordul, a vizsgálati alanynak el kell döntenie, hogy látta-e már azt a kártyát korábban a játék során, vagy sem.

⁵ <http://www.cogstate.com/go/research>

One Back Learning Task

Vizsgált domén: figyelem /munkamemória

Valahányszor egy kártya lapjával felfelé fordul a vizsgálati alany el kell döntenie, hogy a megjelenő kártya azonos-e az előzővel.

Two Back Learning Task

Vizsgált domén: figyelem /munkamemória

Valahányszor egy kártya lapjával felfelé fordul, a vizsgálati alany el kell döntenie, hogy a megjelenő kártya azonos-e a kettővel azelőttivel.

Set Shifting Task

Vizsgált domén: egzekutív funkció

A vizsgálat során azt kell eldönteni, hogy a látott kártya célkártya-e, vagy sem. Azt, hogy ez mi alapján dől el, a vizsgálati alanyak kell kitalálni a szoftver visszajelzése alapján.

Amíg nem kap helyes választ, a program nem lép a következő feladatra.

A játék során változik, hogy a szoftver mit fogad el célkártyaként, így a játékosnak nem csak a szabályt kell kitalálni, de annak változását is észlelnie kell.

Continuous Paired Associated Learning Task:

Vizsgált domén: vizuospaciális memória

Ebben a feladatban a vizsgálati alanyak meg kell jegyeznie absztrakt ábrák helyét a képernyőn.

Ezt követően a bemutatott ábrák egyesével megjelennek a képernyő közepén és a játékosnak meg kell mutatnia a korábbi helyüket.

Social Emotional Cognition Task

Vizsgált domén: emocionális felismerés

Ebben a feladatban a résztvevő négy arcképet, vagy szempárt lát a monitoron. Azt kell megjelölni, amelyik a többitől különbözik.

Groton Maze Learning Task

Vizsgált domén: egzekutív funkció

A résztvevőnek egy 10x10-es táblán kell egy huszonnyolc elemből álló rejtett utat megtalálnia. A kezdő lépést egy kék kereszt, a célt egy piros kereszt jelöli.

A táblán vízszintesen, vagy függőlegesen lehet mozogni, mindig az adott kocka melletti kockákba. Minden egyes jelölés után a szoftver visszajelzést ad, hogy helyes, vagy helytelen volt-e a lépés a rejtett út szempontjából. Ha a lépés nem korrekt, vissza kell lépni az utolsó helyes kockára.

A vizsgálati alanynak meg kell jegyeznie a próbálkozások során megtalált utat. Az első próbálkozás után többször ugyanazt a rejtett útvonalat kell megtalálni, lehetőleg minél kevesebb hibával.

Groton Maze Test Delayed Recall:

A késleltetett visszahívás során a teszt sor végén a játékosnak újra meg kell találnia a korábban megtalált útvonalat

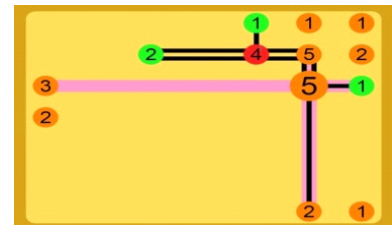
Ezt követően a résztvevőket egy négy hetes tréningprogramba vontuk be.

Ennek során 4x5 napon keresztül napi egy órát kellett meghatározott játékokkal játszani.

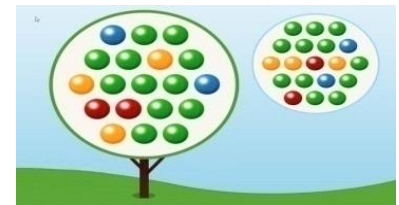
A játékok minden típusa szerepelt minden nap.

3.3.6.2 Az M3W project keretén belül fejlesztett játékok

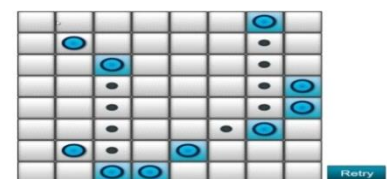
Hashi: Számozott köröket, „szigeteket” kell hidakkal összekötni. Minden szigethez a számának megfelelő híd kell, hogy kapcsolódjon. A szigetek csak vertikális, vagy horizontális hidakkal köthetők össze és a hidak nem keresztezhetik egymást.



Forgató: A körben látható különböző színű gömböket kell egy hexagonális forma mentén az óramutató járásával megegyező irányban úgy forgatni, hogy a minta megegyezzen a monitor jobb felső sarkában látható körben lévő mintával.



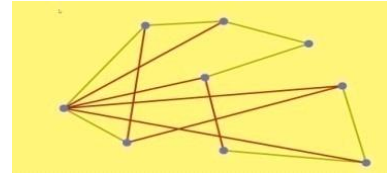
Összekötős: A táblán véletlenszerűen elhelyezett pontokat kell összekötni horizontális és vertikális vonalakkal úgy, hogy a vonalak nem kereszteznek egymást.



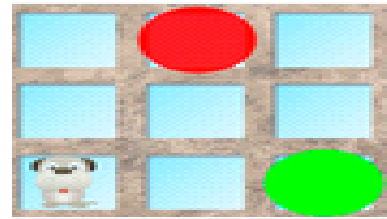
Sudoku: Egy 9x9-es táblát néhány megadott számból kiindulva kell 1-től 9-ig terjedő számokkal feltölteni úgy, hogy minden sorban, oszlopban és 3x3-as négyzetben csak egyszer szerepeljenek 1-től 9-ig a számok.



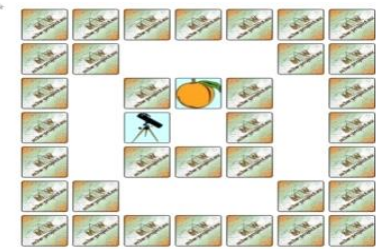
Hálójáték: Egy összekuszált hálót kell kibogozni. A szálak végén látható pontok megfogásával mozgatható a fonal.



Soroló: A Corsi Block Test egy változata, ami a vizuo-spaciális rövid távú memóriát vizsgálja. Meg kell jegyezni a felvillanó kockák helyét és a következő körben emlékezetből a megfelelő sorrendben megérinteni az adott kockát. A felvillanó kockák száma nő a nehézségi szinttel.

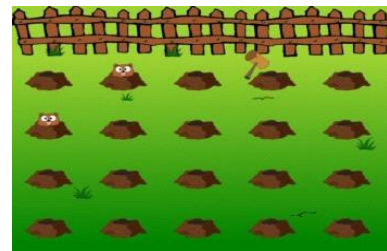


Memória játék: Megoldása főként vizuospaciális memóriát igényel. A lefele fordított kártyákból kettő fordítható fel egyszerre, majd kis idő múlva a lapok visszafordulnak és újabb két kártya fordítható meg. A cél, az azonos ábrát tartalmazó párok megtalálása, amik a felfordítás után lapjukkal felfele maradnak.



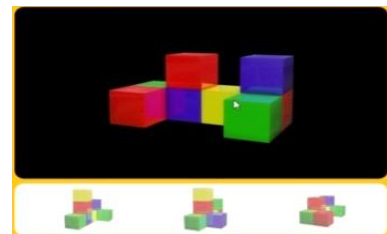
A Pocok a vizuomotoros sebességet vizsgálja.

A pályán véletlenszerűen felbukkanó pocokokat kell eltalálni a kurzor mozgatása segítségével, amilyen gyorsan csak lehet.



3.3.6.3 A 'kognitiv.hu' oldal játécai

Az Ékszerész a mentális forgatást vizsgálja. A képernyőn megjelenő háromdimenziós tárgy elforgatott párját kell kiválasztani a képernyő alján lévő három lehetőség közül.

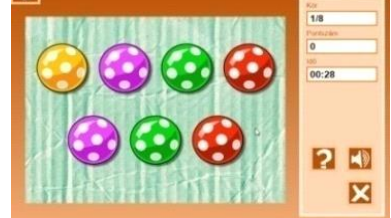


Villantó: a rövidtávú vizuális memóriát fejleszti

Kettő, vagy három szimbólumot kell megjegyezni, majd az előbb látott szimbólumot reprodukálni a következő képernyőn látható szimbólum színének és formájának változtatásával.



Kakukktojás az exekutív funkciót fejleszti. A képernyőn megjelenő hat ábrából kell kiválasztani az oda nem illőt.

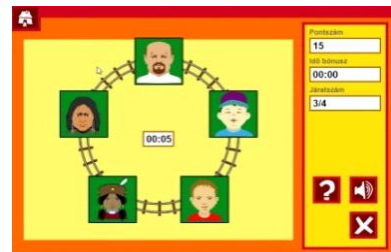


A Gyanús alak a munkamemóriát fejleszti.

Arcok jelennek meg a képernyőn egymás után. El kell dönteni, hogy egy- vagy a játék nehezített formájában-két képpel ezelőtt ugyanez az arc jelent-e meg.



Az **Új felszálló** a vizuális és munkamemóriát fejleszti. Arcok jelennek meg a képernyő közepén, amiket meg kell jegyezni. A következő körben meg kell találni, hogy a megjelenő arcok közül, melyik nem szerepelt az előzőek között.



A játékokat és az általuk fejlesztett funkciókat a **7. táblázat** mutatja.

7. táblázat

Játékok és az általuk fejlesztett funkciók

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

8. táblázat

Neuropszichológiai tesztek eredménye

változó	N	átlag	SD	minimum	maximum
AKV Összpontszám	31	90,3	17,3		99
Mini Mental Teszt pontszám	30	28,8	0,9	27	30
Rey Auditoros Szótanulási Teszt	30	51,2	9,0	31	72
Trail Making A Teszt (sec)	29	43,0	14,3	21	77
Trail Making B Teszt (sec)	26	85,8	37,6	39	192
Geriátriai Depresszió Skála Pontszám	31	4,1	3,3	1	11
Spielberger féle állapot és vonás szorongás skála pontszám	31	36,8	10,3	22	61

9. táblázat

Demográfiai adatok

	elemszám	százalékos megoszlás
nem		
nő	20	62,5
férfi	12	37,5
végzettség		
nyolc osztály	1	3,57
szakközépiskola	1	3,57
érettségi	3	17,86
egyetemi/főiskolai végzettség	26	71,43
posztgraduális fokozat	1	3,57
nincs adat	0	0
lakóhely		
Budapest	25	89,29
más város	3	10,71
nincs adat	4	12,5
munka státusz		
alkalmazott	7	22,58
nyugdíjas	14	45,16
rokkant nyugdíjas	1	3,23
nincs adat	9	29,03
családi állapot		
egyedülálló	2	7,14
házas	12	42,86
kapcsolatban élő	2	7,14
elvált	4	14,29
özvegy	8	28,57
nincs adat	4	12,5
számítógép/internet használat		
soha	1	3,57
csak számítógép	1	3,57
mindkettő	26	92,86
nincs adat	4	12,5

3.3.7 Statisztikai módszerek

A kapott adatokat ANCOVA módszerrel elemeztük, hogy a kognitív teljesítményt a tréning elején és végén összehasonlítsuk.

3.4 Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése strukturális MR vizsgálattal

A továbbiakban szeretnénk elérni, hogy a jelenleg leginkább aEKZ-ra érzékeny szűrőtesztet és a memória fejlesztésére alkalmas játékokat tartalmazó oldal képes legyen egymástól elkülönülten szűrni az EKZ különböző típusait (Csukly et al., 2016).

3.4.1 Etikai nyilatkozat

A fentiekkel megegyezett

3.4.2 Résztvevők

Összesen 62 résztvevőt vontunk be a vizsgálatba. Minden résztvevő a kognitív tréningbe jelentkezett, vagy idősök otthonán keresztül, vagy háziorvos ajánlásra.

A neuropszichológiai és a demográfiai adatokat a **10. táblázatban** foglaltuk össze.

3.4.3 Kizárási kritériumok

A kizárási kritériumok a korábbiakkal megegyeztek.

3.4.4 A vizsgálat menete és a felvett tesztek

A vizsgálati módszerek, így az MR vizsgálat is, megegyezőek voltak a fent leírtakkal.

10. táblázat

Demográfiai adatok és a neuropszichológiai tesztek eredményei.

<p>a: A résztvevőket három csoportba soroltuk edukáció szerint: 1=kevesebb mint 12 év; 2=felsőfokú végzettség (12 év edukáció); 3=több mint 12 év edukáció</p> <p>b: Az első öt próbálkozás során megtanult szavak száma. A maximális pontszám: 75 pont. A normatív adatok a 2a táblázatban találhatóak.</p> <p>c: A maximális pontszám: 100 pont</p> <p>d: VNy/OM: verbális fluencia pontszám és a nyelvi pontszám/orientáció és a késleltetett visszahívás pontszámainak aránya az AKV alapján. A 2,2 alatti eredmény frontotemporalis demenciát a 3,2 feletti Alzheimer típusú hanyatlást jelez.</p> <p>e: A maximális pontszám: 30 pont. A normatív adatok a 2b táblázatban találhatóak.</p> <p>f: A maximális pontszám: 15 pont.</p> <p>g: State-Trait Anxiety Inventory. A maximális pontszám: 80 pont.</p> <p>* n.s. (nem szignifikáns) = $p > 0.05$</p>				
	kontrol (n=24)	naEKZ (n=18)	aEKZ (n=20)	p érték
Kor	65.4 (7.6)	70.9 (7.3)	70.9 (11.3)	n.s.*
Edukáció^a	4%/38%/58%	11%/28%/61%	15%/25%/60%	n.s.*
Nem (Nő)	71%	61%	60%	n.s.*
Rey Auditoros Szótanulási Teszt 1-5 összpontszám^b	53.2 (8.1)	47.1 (9.9)	29.6 (7.3)	$p < 0.0001$
AKV összpontszám^c	94.0 (3.3)	89.1 (5.1)	82.2 (7.4)	$p < 0.0001$
AKV VNy/OM-hányados^d	2.6 (0.4)	2.5 (0.4)	3.1 (0.8)	$p = 0.003$
Mini Mental State Examination összpontszám^e	28.5 (1.4)	28.3 (1.0)	27.5 (1.7)	n.s.*
Geriátriai Depresszió Skála összpontszám^f	3.2 (2.7)	5.0 (2.8)	4.1 (3.2)	n.s.*
STAI összpontszám^g	37.3 (10.4)	37.1 (9.3)	35.9 (8.4)	n.s.*

3.4.5 Csoportképzés

Az a EKZ, na EKZ és kontroll személyek csoportját a Petersen kritériumok alapján osztottuk fel (Petersen, 2004). A memória vizsgálatára a Rey Auditoros Szótanulási Tesztet használtuk (Gomar et al., 2011). Az aEKZ és az egészséges kontrollok elkülönítésére az 1SD levágási határt alkalmaztuk a korhoz és nemhez illesztett normatív adatokhoz mérten. Azok a résztvevők, akik a késleltetett visszahívás, vagy a tanulás összes pontszám alapján a levágási határérték alá esetek az aEKZ csoportba kerültek. Az

alkalmazott kritériumokat a National Institute on Aging— Alzheimer’s Association munkacsoport Alzheimer betegségre vonatkozó ajánlása alapján állítottuk fel (Albert et al., 2011). A kor és nem szerinti levágási határértékek az **5. és 6. táblázatban** láthatók. Azok a résztvevők, akik a memória feladatban való teljesítmény alapján nem kerültek az aEKZ csoportba, de a Trail Making A, vagy B teszten, vagy az Addenbrooke kognitív vizsgálatban a kornak és edukációnak megfelelő adatokhoz képest 1 SD romlást mutattak a naEKZ csoportba kerültek. A naEKZ csoportba sorolás addicionális kritériuma volt a 3,2 pont feletti VNy/OM hányados az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatban.

3.4.6 Statisztikai elemzés

Egyező volt a korábban leírtakkal.

4 Eredmények

4.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása

4.1.1 Adatlap kiértékelése

A két csoport szignifikánsan különbözött a kor tekintetében (ANOVA, $p=0.02$), amit a további összehasonlítások során kovariánsként bevontunk az analízisekbe.

Az adatlapon gyűjtött információk összegzését és a csoportok közötti összehasonlítását (ANCOVA) a **11. táblázat** tartalmazza. ANCOVA-t alkalmaztunk, ahol a kor, a nem, a végzettség, és a Geriátriai Depresszió Skála pontszám voltak a kovariánsok. Az adatlapon felvett egyéb információk tekintetében a két csoport nem különbözött szignifikánsan.

A kovariánsok közül a GDS pontszám mutatott negatív korelációt a memória funkciók, az egészségi állapot és a szociális aktivitás értékelésével, azaz magasabb depresszió pontszám esetén a résztvevő rosszabbra értékelte a saját memória teljesítményét és egészségi állapotát mind önmagához (memória: $F(1,60) = 7.6, p=0.008$; egészségi állapot: $F(1,61) = 16.7, p=0.0001$), mind kortársaihoz képest (memória: $F(1,60) = 5.8, p=0.02$; egészségi állapot: $F(1,61) = 11.8, p=0.001$), valamint alacsonyabb szociális aktivitást jelzett ($F(1,61) = 15.2, p=0.0003$).

4.1.2 Neuropszichológiai tesztek eredményeinek elemzése ANCOVA módszerrel

A tesztek számszerű eredményeit a **11. táblázatban** összegeztük.

A PAL teszt esetén az EKZ csoportban szignifikánsan magasabb volt az Összes Korrigált Próbálkozás érték ($F(1,61) = 21.9, p<0.0001$), és szignifikánsan kisebb a teljesített szintek száma ($F(1,61) = 24.6, p<0.0001$). A kor és a depresszió pontszám mindkét esetben szignifikáns ($p<0.05$) módon befolyásolta a PAL teszt eredményeket, míg a nem és a végzettség nem voltak hatással ($p>0.1$).

Az AKV összpontszám is szignifikáns különbséget mutatott a két csoportban ($F(1,61) = 38.9, p<0.0001$), melyre a kor és a végzettség voltak még szignifikáns hatással ($p<0.05$), a nem és depresszió pontszám azonban nem ($p>0.1$).

A MMSE pontszám is eltérést mutatott a két vizsgálati csoportban ($F(1,61) = 6.1$, $p=0.01$), itt azonban egyik kovariáns sem volt hatással az eredményre ($p>0.1$).

A Trail Making teszt 'A' változatának időeredményei nem különböztek szignifikánsan a két csoportban ($F(1,61) = 2.5$, $p=0.12$), és a kovariánsok sem mutattak összefüggést az eredménnyel ($p>0.1$). A 'B' változat esetén az EKZ-ban szenvedő betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek ($F(1,61) = 4.6$, $p=0.04$), a kovariánsok közül a kor befolyásolta az időeredményt ($p<0.05$).

11. táblázat

Rizikófaktorok és neuropszichológiai tesztek az egészséges és a kognitíven érintett csoportban

A zárójelben a változók értékelésére használt skála terjedelme látható.

a.) Az edukációban eltöltött évek száma 1-től 6-ig nő.
 b.) A változó minősége 1-től 5-ig javul.
 c.) A változó gyakorisága 1-től 5-ig nő.
 d.) A memória és egészségi állapot változók esetében a résztvevő a saját magához (1) és másokhoz viszonyított (2) minőségét értékelte.
 e.) Az adott teszt pontozási skálája

*: Az F statisztika és a hozzá tartozó p érték kor és végzettség esetén ANOVA-ból, a többi változó esetén ANCOVA-ból származik, ahol a kor, a nem, a végzettség, és a Geriátriai Depressziós Skála pontszám voltak a kovariánsok

PAL: Paired Associated Learning Test - Párosított Aszociációs Tanulás Teszt
 AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat
 MMSE: Mini Mental State Examination-Mini Mentál Vizsgálat
 VNY/OM: verbális fluencia+nyelvi funkciók/orientáció+memória hányados
 ANOVA: Analysis of Variance
 ANCOVA: Analysis of Covariance

Demográfia	Kontrol Átlag (szórás)	Enyhe Kognitív Zavar Átlag (szórás)	* F	* p
Kor	68,7 (8,6)	75,4 (11,4)	5,6	0,02
Végzettség (1-6) ^a	4,3 (0,9)	5,1 (0,6)	10,7	0,06

Adatlap				
Memória 1 (1-5) ^b	3,2 (0,8)	3,2 (0,6)	0,1	0,72
Memória 2 (1-5) ^d	3,3 (0,8)	3,2 (0,6)	0,6	0,45
Egészségi állapot 1 (1-5) ^b	3,4 (0,8)	3,5 (0,7)	0,3	0,59
Egészségi állapot 2 (1-5) ^d	3,4 (0,8)	3,5 (0,5)	0,02	0,89
Szociális aktivitás (0-4) ^c	2,5 (1,2)	2,3 (1,1)	0,8	0,38
Szabadidős tevékenység (0-4) ^c	2,5 (1,4)	2,2 (1,5)	0,3	0,57
Számítógép használat (0-4) ^c	2,7 (1,8)	3,1 (1,7)	1,1	0,57
Alkohol fogyasztás (0-4) ^c	1,1 (1,2)	1,4 (1,2)	1,0	0,31
Vaszkuláris rizikó faktorok (1-4)	1,3 (0,8)	1,5 (1,1)	0,3	0,56
Geriátriai Depresszió Skála (0-15) ^e	4,2 (4,0)	4,5 (3,4)	0,04	0,84
Neuropszichológia				
PAL teszt korigált összes próbálkozás	19,0 (9,5)	39,6 (18,0)	21,9	<0,0001
PAL teszt teljesített szintek száma (0-10)	6,6 (1,0)	4,1 (2,2)	24,6	<0,0001
AKV összpontszám (0-100) ^f	90,7 (3,4)	81,4 (7,2)	38,9	<0,0001
AKV Vny/OM hányados	2,6 (0,5)	3,3 (0,8)	12,7	0,0008
MMSE (0-30) ^f	28,0 (1,1)	26,9 (1,9)	6,1	0,01
Trail Making Teszt A idő (sec)	56,0 (30,8)	83,4 (53,0)	2,5	0,12
Trail Making Teszt B Idő (sec)	112,1 (65,3)	182,3 (80,8)	4,6	0,04

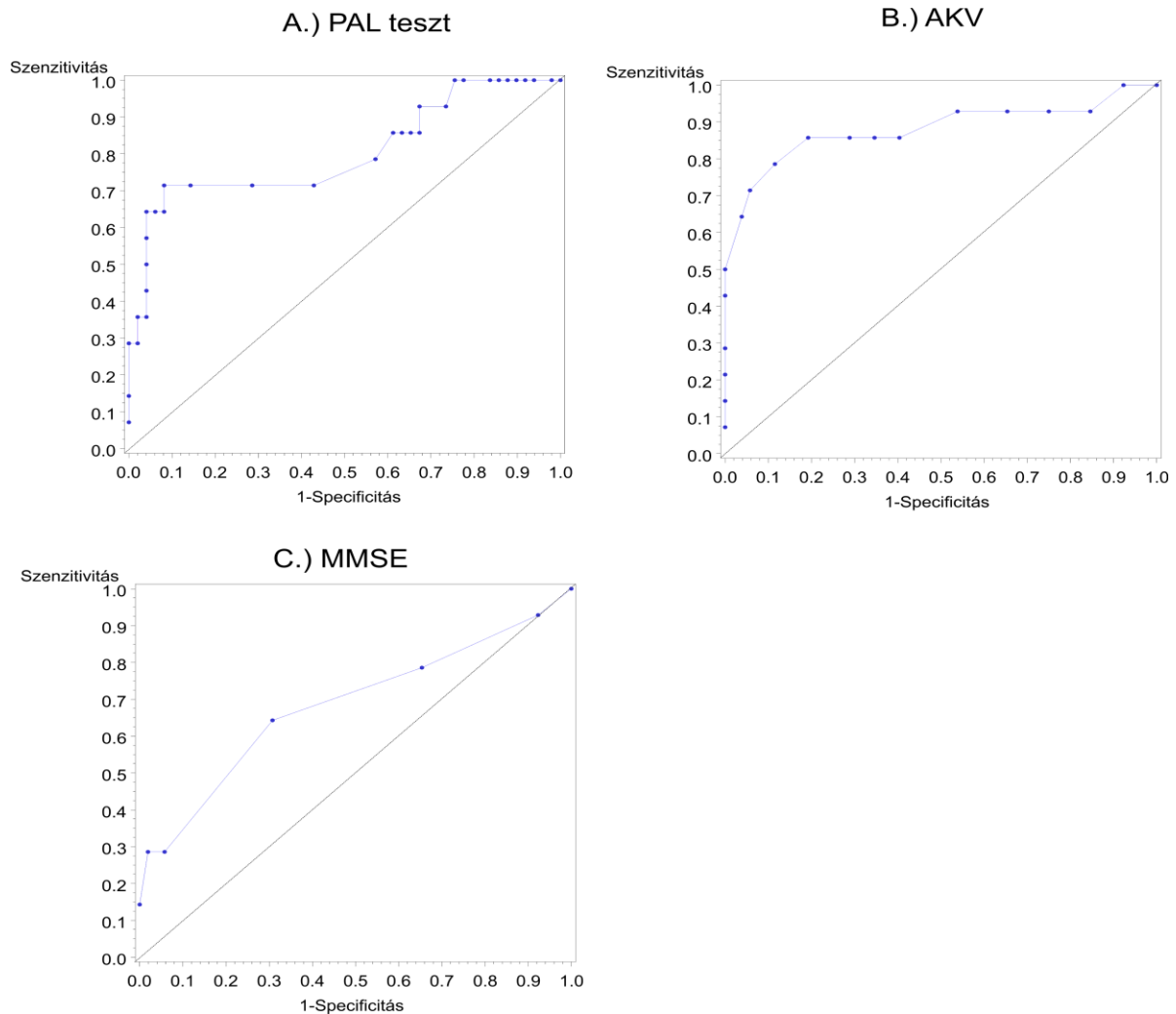
4.1.3 A logisztikus regresszió eredményei: mennyire voltak képesek differenciálni az egyes neuropszichológiai tesztek a két vizsgálati csoport között

A PAL teszt esetén az Összes Korrigált Próbálkozás változót használtuk differenciálásra, ami az elért szinthez szükséges próbálkozások száma alapján adja meg azt a próbálkozás számot, ami az adott játékos esetében szükséges lenne az összes pálya teljesítéséhez.

A kategorizáció eredményét a **3. ábrán** mutatja be (AUC=81%). A PAL teszt alapján (határérték=25 pont) 71.4%-os szenzitivitással és 91.8%-os specificitással lehet elkülöníteni az EKZ csoportot a kontrolltól ($\chi^2=11.9$, $n=63$, $p=0.0005$, $OR=1.12$ (CI=1.05-1.2)). Ha az AKV összpontszám alapján kategorizálunk (határérték=86 pont), akkor 71.4%-os szenzitivitással és 94.2%-os specificitással (1/B ábra) tudjuk elkülöníteni az EKZ csoportot ($\chi^2=11.3$, $n=66$, $p=0.0008$, $OR=0.68$ (CI=0.52-0.82)). Az AKV esetén optimális lehet még egy magasabb határérték alkalmazása (88 pont) is, mellyel növelhetjük a szenzitivitást (85.7%) a specificitás (80.8%) rovására.

A MMSE teszt is szignifikánsan elkülöníti a két csoportot ($\chi^2=6.4$, $n=66$, $p=0.01$, $OR=0.54$ (CI=0.32-0.85)), a kategorizáció azonban meglehetősen gyenge (1/C ábra): 64.3% szenzitivitás és 69.2% specificitás jellemzi (határérték=28 pont).

A PAL teszt felvételének átlagos hossza 9.5 perc volt (SD=3.3), míg az AKV átlagos ideje 20 perc körül mozgott.



3. ábra: Mennyire képesek differenciálni az egyes neuropszichológiai tesztek az EKZ és az EK vizsgálati csoport között

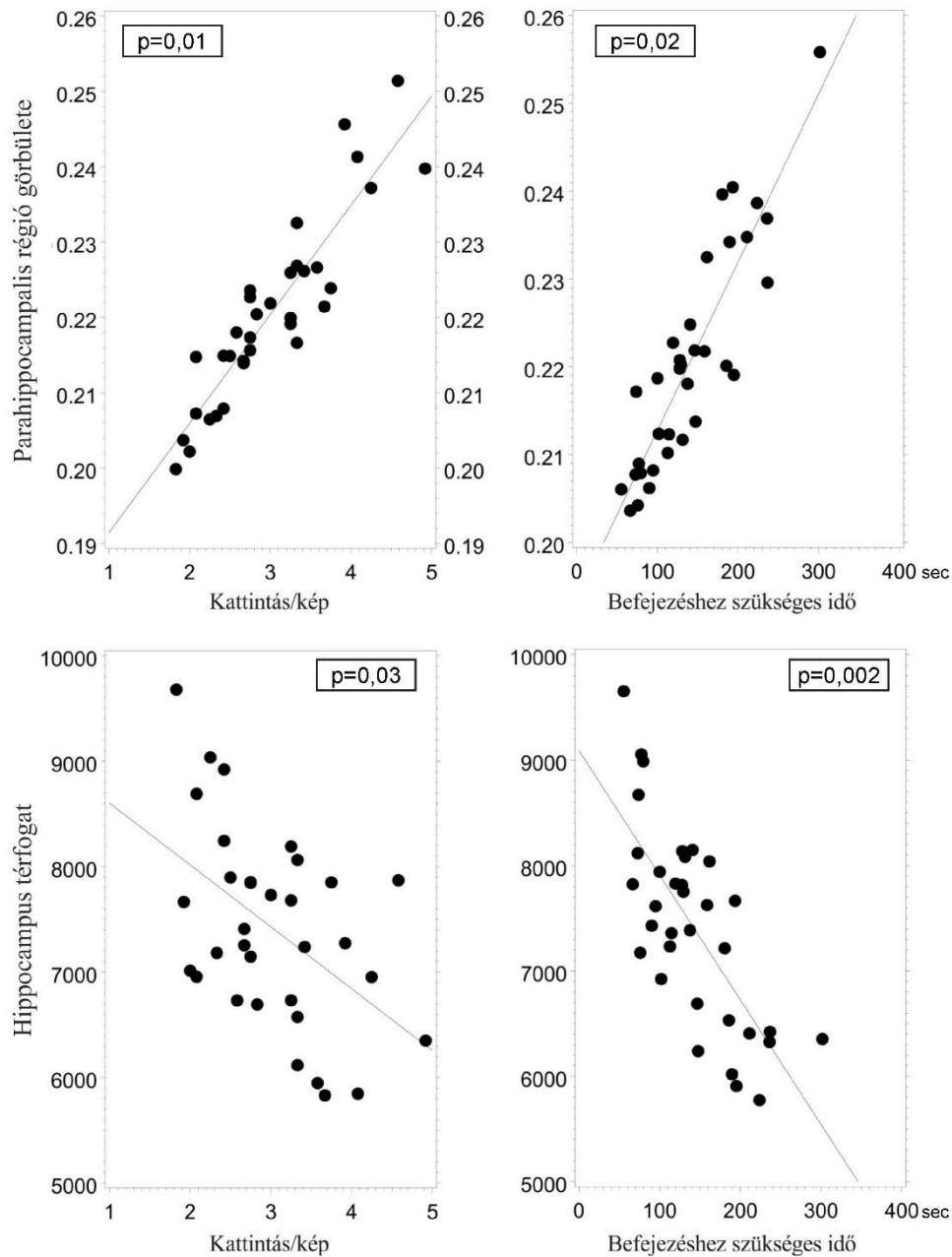
PAL: Paire Associated Learning Test - Párosított Aszociációs Tanulás Teszt
 AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat
 MMSE-Mini Mental State Examination - Mini Mentál Vizsgálat

4.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével

4.2.1 Koreláció a temporális struktúrák és a memória játék között.

A memória játék befejezéséhez szükséges próbálkozások száma korelált a *hippocampus* méretével ($R=-0.4$, $95\%CL = (R = -0.4, 95\%CL = [-0.65 -0.04], n = 34, p = 0.03)$), az *entorhinális cortex* ($R = -0.41$, $95\%CL = [-0.66 -0.05], n = 34, p = 0.02$), és a temporális polus volumenével ($R = -0.44$, $95\%CL = [-0.68 -0.09], n = 34, p = 0.01$). Továbbá a játék

befejezéséhez szükséges idő korellált a *hippocampus* ($R = -0.54$, 95%CL = $[-0.75 -0.22]$, $n = 34$, $p = 0.002$) (4.ábra) az *entorhinalis cortex* ($R = -0.42$, 95%CL = $[-0.67 -0.07]$, $n = 34$, $p = 0.02$), és a temporális pólus volumenével ($R = -0.54$, 95%CL = $[-0.75 -0.22]$, $n = 34$, $p = 0.002$).



4. ábra: Koreláció a temporális struktúrák és a memória játék között

4.2.2 Egyéb központi idegrendszeri struktúrák és a memória játék közti korelációk

Nem találtunk korelációt a teljesített szintek száma, a teljesítéshez szükséges idő és a teljes intrakraniális volumen, a teljes cortex volumen és a cerebrospinális folyadék mennyisége közt. ($p > 0.05$). Az adatokat korra és nemre korrigáltuk.

4.2.3 A neuropszichológiai tesztek, klinikai mérések és a memória játék közti koreláció

A korrigált próbálkozások száma ($R = 0.4$, $95\%CL = [0.05 \ 0.66]$ $n = 33$, $p = 0.03$), az első próbálkozásra megtalált elemek száma ($R = -0.42$, $95\%CL = [-0.67 \ -0.07]$ $n = 33$, $p = 0.02$), és a befejezett szintek száma (Spearman $R = -0.47$, $95\%CL = [-0.70 \ -0.13]$ $n = 33$, $p = 0.008$) a PAL tesztben korellált a memória játék befejezéséhez szükséges idő hosszával (**5. és 6. ábra**). Nem volt koreláció a korrigált próbálkozások száma ($R = 0.37$, $95\%CL = [0.01 \ 0.63]$, $n = 33$, $p = 0.04$), a befejezett szintek száma a PAL tesztben (Spearman $R = -0.39$, $95\%CL = [-0.65 \ -0.04]$, $n = 33$, $p = 0.03$) és a memória játékban befejezett szintek száma közt. A PAL tesztben az elsőre jó helyre lokalizált találatok száma nem korellált a memória játékban teljesített szintekkel. Minden elemzést korra és nemre korrigáltunk ($R = -0.25$, $95\%CL = [-0.54 \ 0.12]$, $n = 33$, $p = 0.18$).

A PAL tesztben elért szintek száma nem korellált szignifikánsan a memória játék eredményével ($p > 0.05$).

A *Trail Making Teszt* A és B befejezéséhez szükséges idő nem korellált a memória játék eredményével ($p > 0.05$). A memória játék eredménye nem korellált a GDS és STAI eredményekkel ($p > 0.05$).

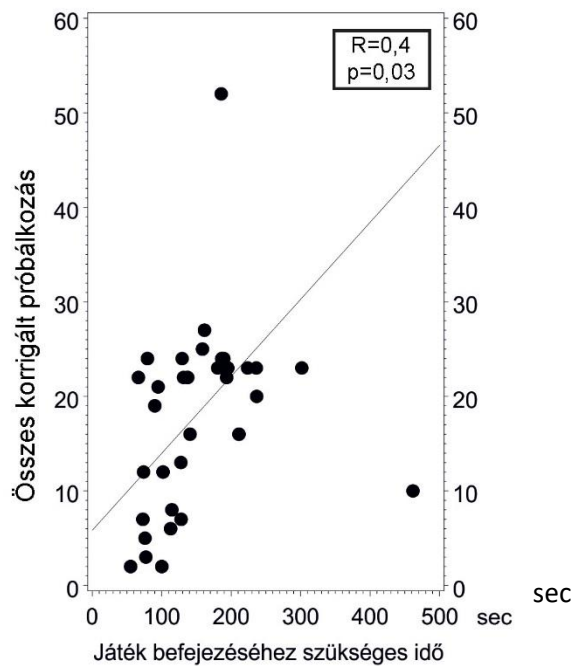
Az AKV és a RAVLT teljes pontszám korellált a memória játék befejezéséhez szükséges idővel, az anterográd memória alteszt eredménye a befejezéshez szükséges próbálkozások számával.

Az MMSE pontszám és a késleltetett visszahívás részpontszám a Rey tesztben nem korellált a memória játék eredményével.

12. táblázat

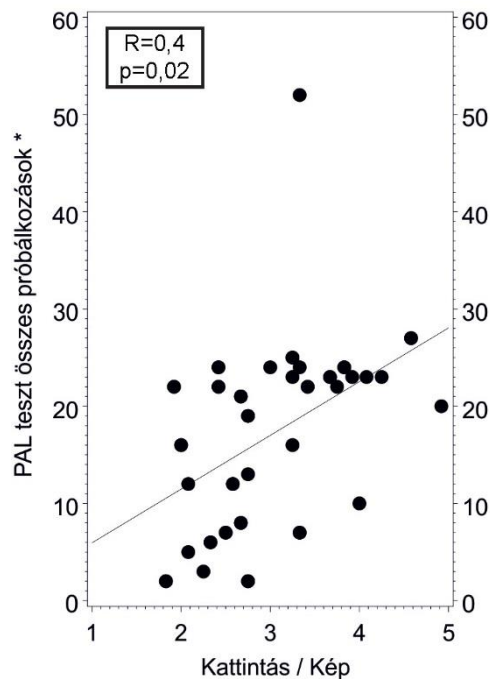
**A neuropszichológiai tesztek eredménye és korelációjuk
a memória játék eredményeivel**

	EKZ (n = 12)	EK (n = 34)	Egészséges résztvevők:koreláció a memória játék eredményeivel			
	Átlag (SD)	Átlag (SD)	A befejezéshez szükséges próbálkozások Pearson partial correlation R (95% CI)	p érték	A befejezéshez szükséges idő Pearson partial correlation R (95% CI)	p érték
Geriatrai depresszió skála	32 (2,8)	4,9 (4,2)	0,15 [-0,21 0,47]	0,41	0,33 [-0,03 0,60]	0,07
Spielberger Trait-State Anxiety Inventory	30,6 (5,8)	38,6 (11,1)	0,26 [-0,10 0,55]	0,16	0,25 [-0,11 0,55]	0,17
Mini Mental State Examination	27,7 (1,3)	28,4 (1,1)	0,07 [-0,28 0,41]	0,68	-0,15 [-0,47 0,21]	0,41
Addebrooke's Kognitív Vizsgálat (AKV)	80,0 (6,6)	91,0 (4,3)	-0,23 [-0,54 0,13]	0,20	-0,50 [-0,72 -0,17]	0,004
AKV:anterográd memória részpontszám	19,5 (4,3)	24,8 (2,6)	-0,38 [-0,64 -0,04]	0,03	-0,29 [-0,58 0,07]	0,11
Trail Making Teszt, "A" rész: Idő	70,5 (28,3)	55,1 (23,2)	0,13 [-0,23 0,46]	0,48	0,30 [-0,06 0,58]	0,1
Trail Making Teszt "B" rész: Idő	174,2(60,2)	122 (76,3)	0,30 [-0,06 0,59]	0,09	0,30 [-0,05 0,59]	0,09
Rey Auditoros Szótanulási Teszt Sum:1-5 feladat	27,6 (5,8)	48,9 (8,0)	-0,09 [-0,42 0,27]	0,63	-0,50 [-0,72 -0,17]	0,004
Rey Auditoros Szótanulási Teszt KésleltetettVisszahívás	2,4 (2,0)	10,3 (2,7)	-0,02 [-0,36 0,34]	0,93	-0,22 [-0,52 0,15]	0,23



5. ábra: A PAL teszt teljesítéséhez szükséges próbálkozások száma és a memória játék befejezéséhez szükséges idő közti összefüggés

Összes korrigált próbálkozások száma: becült érték, ami megmutatja, hogy hány próbálkozásra lett volna szükség a játék befejezéséhez



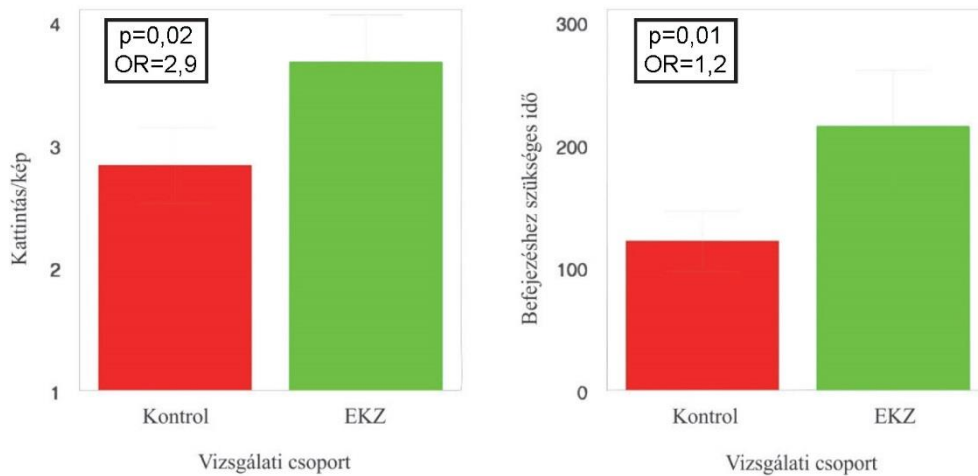
6. ábra: Az első próbálkozás során a PAL teszten elért pontszám és a memória játék befejezéséhez szükséges idő közti koreláció

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

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

A memória játék szerepelt prediktor változóként, a nem és a kor kovariánsként szerepeltek Logisztikus regressziót választottunk a viszonylag kis csoportlétszám miatt (Peduzzi et al., 1996). Az egészséges csoportnak kevesebb próbálkozásra ($\text{Khi}^2 = 6$; $n = 46$, $p = 0.02$, Odds Ratio = 2.9, 95% CI = 1.2–7.9, Szensitivitás = 83%, Specificitás = 62%, Cut-off = 4.5 próbálkozás/kép), és kevesebb időre volt szükségük ($\text{Khi}^2 = 6,2$; $n = 46$, $p = 0.01$, Odds Ratio = 1.2, 95% CI = 1.1–1.5, Szensitivitás = 82%, Specificitás = 67%, Cut-off = 250sec), hogy befejezzék a memória játékot, mint az enyhe kognitív zavarban szenvedőknek (**7.ábra**).

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



7. ábra: Differenciálás az enyhe kognitív zavarban szenvedők és az egészséges csoport közt a memória játék segítségével

EKZ: enyhe kognitív zavar

4.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban

A neuropszichológiai teszteken való teljesítmény javulását vártuk a tréning hatására.

A teljesítmény javulást a Cogstate tesztcsoveg releváns tesztjeinek elsődleges kimeneti változójával mértük.

Az átlagos kognitív tréninggel töltött idő, és a tréning során megkezdett játékok számának átlaga.

13. táblázat

Kognitív tréninggel töltött idő

N: elemszám SD: standard deviáció			
Tréning	N	Átlag	SD
Napok	32	13.3	6.8
Órák	32	9.3	8.4
A megkezdettjátékok száma	32	47.4	29.1

A következő teszteken találtunk szignifikáns javulást a tréning végén: *One Card Learning*, *One Card Back*, *Groton Maze* és *Social Emotion Task*.

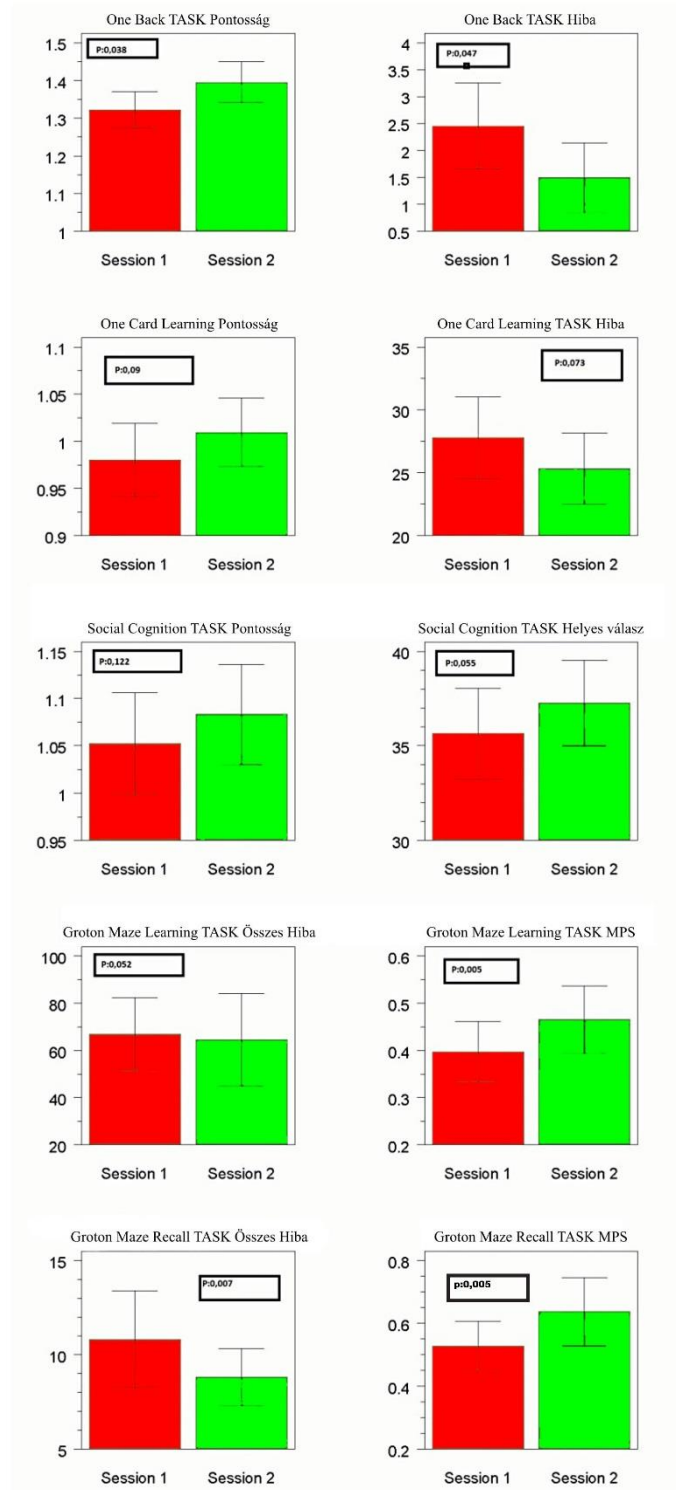
A *One Card Learning Task* esetében az elsődleges kimeneti változó a korrekt válaszok szinusz transzformált értéke volt. Az átlagos hibák számát szintén vizsgáltuk. A tréning végére 2,5 ponttal kevesebb hibát vétettek átlagosan a résztvevők.

A *One Back Learning Task* esetében a hibák száma eggyel csökkent, míg a korrekt válaszok száma szignifikánsan nőtt.

A *Groton Maze Task* elsődleges kimeneti változója az összesített hibák száma volt, ami a késleltetett visszahívás és az első tanulási kör során szignifikáns csökkenést mutatott a tréning végére. Szintén szignifikáns növekedés volt a tréning végén a másodpercenkénti korrekt mozgások számában. Szintén szignifikáns javulást láttunk a *Social Emotion Task* esetén, ahol a korrekt válaszok aránya és az összes hibák száma volt az elsődleges kimeneti változó.

Az *Identification Task*, *Two Back Learning Task*, *Continuous Paire Associated Learning Task*, *Chase Task* és *Set Shifting Task* esetében nem láttunk szignifikáns változást a tréning hatására.

A változás mértéke és a szignifikancia a **8. ábrán** látható.

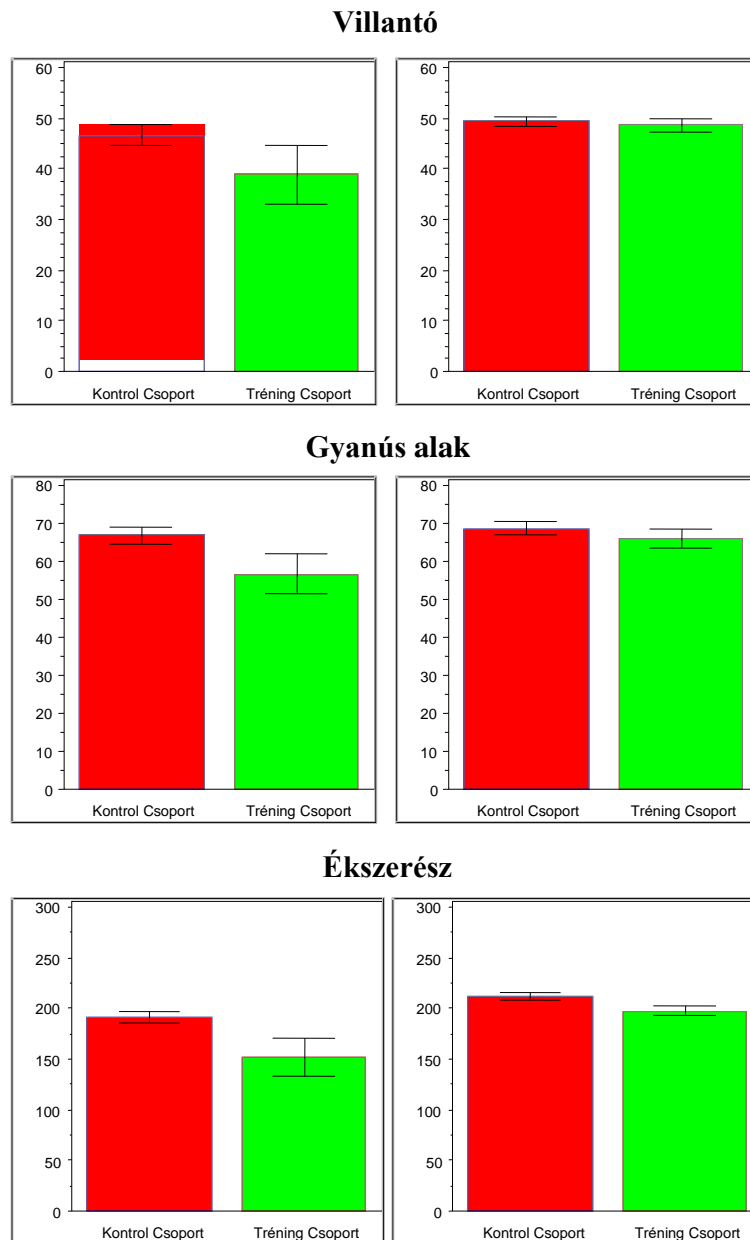


8. ábra: A változás mértéke és a szignifikancia

Session 1: tréning előtt elért eredmény

Session 2: tréning után elért eredmény

Érdekes megjegyezni, hogy a játékok első körében, a fiatal játékosok az internetről szignifikánsan jobban teljesítettek, mint a tréningben résztvevő idősök, de a tréning végére a különbség nem szignifikánssá vált, ami elképzelhető, hogy a tréning eredménye volt.



9. ábra: Kontroll és tréning csoport eredményeinek összehasonlítása az első játék körben és gyakorlás után

A 'www.kognitiv.hu' játékaiknak eredményét a **14. táblázat** mutatja, ahol a tréning csoport eredményét (n=32) hasonlítottuk össze más fiatal játékosok eredményével (n~=300).

14. táblázat

Az első játék során szerzett eredmények

Játék neve	Csoport	Játékosok száma	Átlag pont	Standard Deviáció	p érték
"Ékszerész"	Kontrol	277	192.1	47.1	<0.0001*
	Tréning	29	151.7	50.5	
"Gyanús alak"	Kontrol	193	66.9	15.8	0.003*
	Tréning	24	56.7	12.3	
"Kakukktojás"	Kontrol	10	116.1	44.0	0.48
	Tréning	23	105.5	36.4	
"Új felszálló "	Kontrol	259	67.6	39.6	0.37
	Tréning	26	60.3	35.8	
"Villantó"	Kontrol	233	46.7	15.1	0.008*
	Tréning	30	38.9	16.0	

* (p < 0.05) szignifikáns

15. táblázat

Játékonkénti összes eredmény átlaga

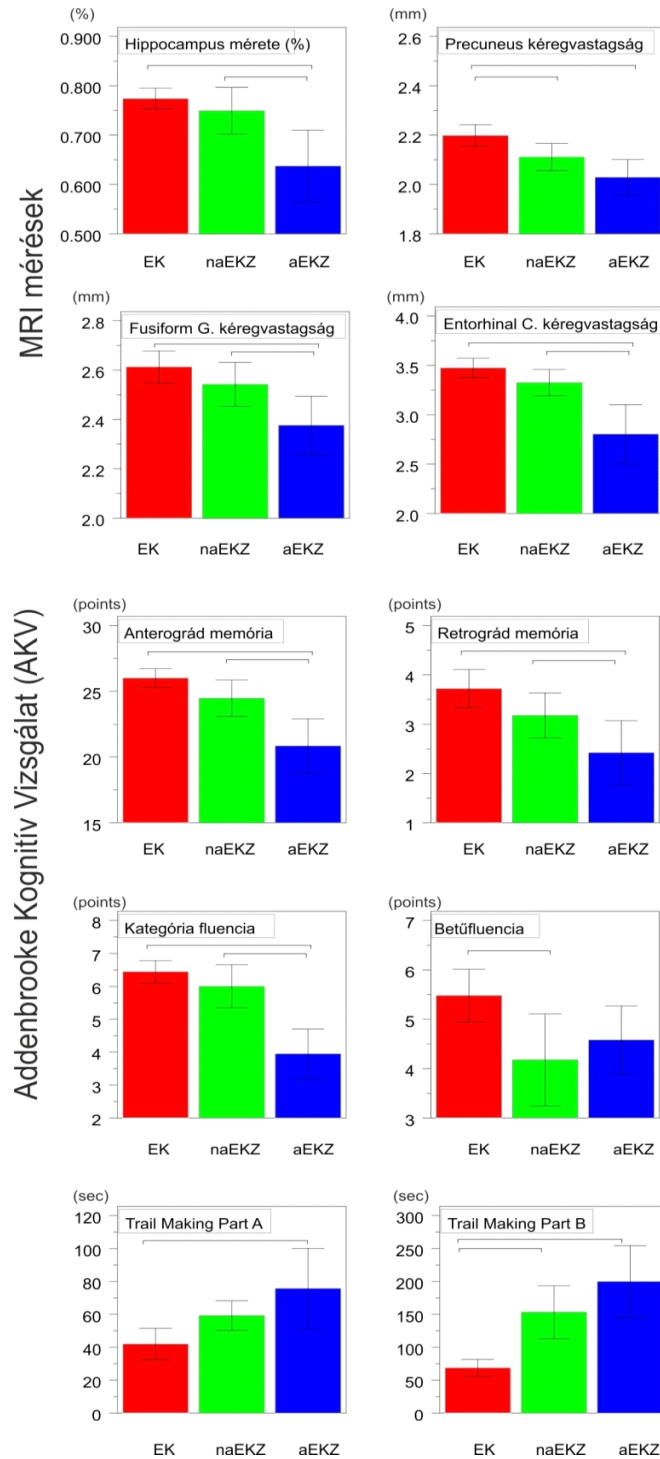
Játék neve	Csoport	Rounds played (by group)	Átlag	Standard Deviáció	p érték
"Ékszerész"	Kontrol	931	212.5	51.5	*ns.
	Tréning	439	197.4	46.6	
"Gyanús alak"	Kontrol	306	68.8	16.3	*ns.
	Tréning	149	66.1	14.5	
"Kakukktojás"	Kontrol	138	141.7	33.2	*ns.
	Tréning	487	143.4	38.1	
"Új felszálló "	Kontrol	727	53.3	36.0	*ns.
	Tréning	383	53.9	33.0	
"Villantó"	Kontrol	683	49.4	13.0	*ns.
	Tréning	339	48.7	11.8	

*ns = nem szignifikáns (p>0.05)

4.4 Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése MR vizsgálattal

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

Szignifikáns különbséget találtunk a *hippocampus* [$F(2,61) = 9.2, p = 0.0002$] és az *enthorhinalis cortex* térfogatában a vizsgálati csoportok közt [$F(2,61) = 4.3, p = 0.02$]. A post hoc tesztek alapján az aEKZ csoportban a térfogatok szignifikánsan kisebbek voltak, mint a másik két csoportban. A másik két csoport közt nem volt szignifikáns különbség (**16. táblázat** és **10. ábra**). A kovariánsok közt a nemnek volt szignifikáns hatása a *hippocampus* volumenére. A férfiak *hippocampus*a szignifikánsan kisebb volt, mint a nőké [$F(2, 61) = 7.9, p = 0.007$]. Az *enthorhinalis cortex* átlagos vastagsága [$F(2, 61) = 13.1, p < 0.0001$], a *fusiform gyrus* [$F(2, 61) = 6.7, p = 0.002$], a *cinguláris gyrus isthmusa* [$F(2, 61) = 5.4, p = 0.007$] és a *precuneus* [$F(2, 61) = 10.4, p = 0.0001$] mind szignifikánsan különböztek a vizsgálati csoportok közt. A post hoc tesztek alapján, csökkent kortikális vastagságot találtunk az aEKZ csoportban mind a négy struktúrában a kontrollokhoz képest, míg az *enthorhinalis cortex* és a *fusiform gyrus* vastagsága szintén szignifikánsan csökkent volt az aEKZ csoportban a naEKZ csoporthoz képest. A csoport átlagokat, a post hoc tesztek eredményeit és a csoport különbségek Cohen értékeit a **16. táblázatban** foglaltuk össze. Szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok közt az anterográd memória [$F(2, 60) = 12.9, p < 0.0001$], a retrográd memória [$F(2, 60) = 6.1, p = 0.004$], kategória fluencia [$F(2, 60) = 22.9, p < 0.0001$] és a betű fluencia [$F(2, 60) = 4.9, p = 0.01$] esetében. Az anterográd memória és a kategória fluencia esetében mind a kontroll, mind a naEKZ csoport túlteljesítette az aEKZ csoportot.



10. ábra: Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése struktúrális MR vizsgálattal

MRI: mágneses rezonancia vizsgálat;
aEKZ: amnesztikus enyhe kognitív zavar;
na EKZ: nem-amnesztikus enyhe kognitív zavar
EK: egészséges kontroll

A vertikális oszlop mutatja a csoport átlagokat, a hiba oszlop mutatja a standard deviációt. A horizontális vonal jelzi a szignifikanciát a csoport különbségekben a többszörös összehasonlítás korrekció után ($p < 0.016$).

16. táblázat

**A központi idegrendszeri struktúrák és a neuropszichológiai tesztek
eredményeinek csoportonkénti különbségei**

EK: egészséges kontroll, KIR: központi idegrendszer, SD: sztenderd deviació, aEKZ: amnesziás enyhe kognitív zavar, naEKZ: non amnesziás enyhe kognitív zavar, AKV: Addenbrook Kognitív vizsgálat, MMSE: Mini Mental State Examination	a: kéreg vastagság mm-ben. b: Korális térfogat mm ³ -ben. c: Maximális pontszám 100. d: AKV altesztok e: Maximális pontszám 30. A normatív adatok a 2b táblázatban találhatóak *: Szignifikáns csoportkülönbségtöbbszörös összehasonlítás korrekciót követően ($p < 0.016$)
---	---

Struktúra	kontrol (n=24) Átlag (SD)	naEKZ (n=18) Átlag (SD)	aEKZ (n=20) Átlag (SD)	Cohen's d (EK vs. aEKZ)	Cohen's d (EK vs. naEKZ)	Cohen's d (naMCI vs. aMCI)
Kéregvastagság^a						
Entorhinalis kortex	3.485 (0.236)	3.318 (0.255)	2.803 (0.640)	1.6*	0.7	1.2*
Fusiform gyrus	2.619 (0.158)	2.538 (0.169)	2.376 (0.252)	1.2*	0.5	0.8*
Cingularis gyrus isthmusa	2.287 (0.169)	2.178 (0.137)	2.103 (0.202)	1*	0.7	0.4
Parahippocampalis gyrus	2.678 (0.317)	2.593 (0.331)	2.499 (0.438)	0.5	0.3	0.2
Posterior cingulatum	2.380 (0.103)	2.385 (0.126)	2.332 (0.170)	0.4	0	0.4
Precuneus	2.210 (0.092)	2.101 (0.113)	2.029 (0.155)	1.5*	1.1*	0.5
Térfogat^b						
Entorhinalis kortex	0.328 (0.061)	0.345 (0.054)	0.285 (0.079)	0.6	-0.3	0.9*
Fusiform gyrus	1.701 (0.200)	1.631 (0.216)	1.556 (0.191)	0.7	0.3	0.4
Cingularis gyrus isthmusa	0.456 (0.046)	0.468 (0.043)	0.445 (0.051)	0.2	-0.3	0.5
Parahippocampalis gyrus	0.383 (0.044)	0.394 (0.056)	0.367 (0.093)	0.2	-0.2	0.4
Posterior cingulatum	0.578 (0.047)	0.604 (0.058)	0.586 (0.054)	-0.2	-0.5	0.3
Precuneus	1.654 (0.104)	1.665 (0.143)	1.621 (0.154)	0.3	-0.1	0.3
Hippocampus	0.780 (0.044)	0.743 (0.094)	0.637 (0.156)	1.4*	0.5	0.8*
Amygdala	0.310 (0.024)	0.286 (0.035)	0.268 (0.069)	0.9*	0.8	0.3
Neuropszichológiai tesztek						
AKV összpontszám ^c	94.000 (3.297)	89.111 (5.144)	82.211 (7.391)	2.2*	0.2 ^{jan}	1.1*
AKV anterográd memória ^d	26.000 (1.769)	24.556 (2.640)	20.842 (4.285)	1.7*	0.7	1.1*
AKV categoria flúencia ^d	6.542 (0.658)	5.889 (1.323)	3.947 (1.580)	2.3*	0.7	1.3*
AKV betű flúencia ^d	5.625 (1.096)	4.056 (1.830)	4.579 (1.427)	0.8	1.1*	-0.3
AKV nyelv ^d	27.625 (0.711)	27.444 (1.338)	26.050 (6.211)	0.5	0.2	0.4
MMSE ^e	28.500 (1.351)	28.278 (0.958)	27.474 (1.679)	0.7	0.2	0.6
AKV Retrográd memória ^d	3.708 (0.955)	3.222 (0.878)	2.421 (1.346)	1.1*	0.5	0.7
AKV Visuospatialis funkció ^d	4.792 (0.509)	4.389 (1.145)	4.421 (0.838)	0.6	0.5	0
Trail Making Teszt A (sec)	41.917 (22.645)	59.222 (18.057)	75.650 (52.109)	-0.9*	-0.9	-0.5
Trail Making Teszt B (sec)	68.542 (31.121)	153.18 (78.212)	199.74 (113.09)	-2*	-2*	-0.5

4.4.2 Csoportkülönbségek a központi idegrendszeri struktúrák és a neuropszichológiai tesztek közt.

A retrográd memóriában a kontrollok jobban teljesítettek, mint az aEKZ csoport, de nem jobban, mint a naEKZ csoport. A betű fluencia teszteten a kontrollok jobban teljesítettek, mint a naEKZ csoport, de nem jobban, mint az aEKZ. A két EKZ csoport nem különbözött egymástól szignifikánsan. ($p > 0.05$). Továbbá a kategória fluencia teszten a nők jobban teljesítettek, mint a férfiak $F(1, 60) = 9.8, p = 0.003$]. A kornak nem volt szignifikáns hatása a teljesítményre.

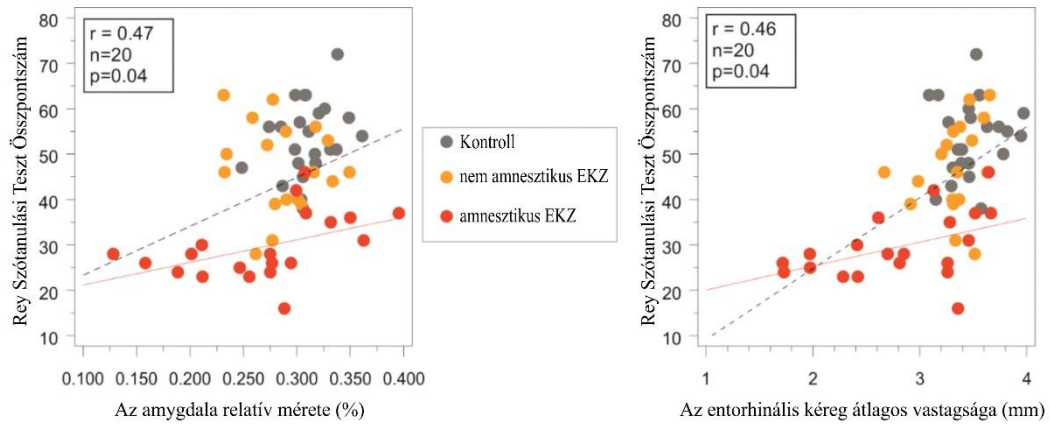
4.4.3 Korelációs analízis

Erős korelációt találtunk a neuropszichológiai tesztek és a temporális struktúrák kéregvastagsága és térfogata közt. Az a EKZ csoportban a Rey Auditoros Szótanulási Teszt szignifikáns pozitív korelációt mutatott az *amygdala* méretével (**17. táblázat**) ($r = 0.47, n = 20, p = 0.03$) és az *enthorhinalis cortex* vastagágával ($r = 0.46, n = 20, p = 0.04$; **11. ábra**). Azok az alanyok, akiknek az *amygdala* méretük és az *enthorhinalis* kéregvastagságuk kisebb volt, rosszabbul teljesítettek a memória teszten. Továbbá a csökkent *enthorinalis* volumen ($r = 0.49, n = 19, p = 0.03$), a csökkent fusiform gyrus volumen ($r = 0.48, n = 19, p = 0.04$) és a *fusiform gyrus* kéregvastagsága ($r = 0.53, n = 19, p = 0.02$) a retrográd memória teszten való rosszabb eredménnyel párosult.

17. táblázat

**Központi idegrendszeri struktúrák és a neuropszichológiai
tesztek eredményei közti korelláció**

a: AKV maximum score: 100 pont *: Szignifikáns különbség a csoportok között többszörös összehasonlítást ($p < 0.0125$). <i>A szignifikancia szint $0.05/4 = 0.0125$, where four stands for the number of the neuropsychological tests analyzed.</i> RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test - Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt RAVLT 1-5: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt során az első öt próbálkozás során visszamondott szavak száma				
Struktúra	RAVLT 1-5 sum (n=62) Pearson r (p érték*)	AKV ^a Összpontszám (n=61) Pearson r (p value*)	Trail Making Test part B (n=60) Pearson r (p value*)	Stages Completed in the PAL ^b test (n=49) Spearman r (p value*)
Kéregvastagság (mm)				
Entorhinalis kéreg	0.60 (p<.001)	0.58 (p<.001)	0.20 (p=0.129)	0.47 (p<.001)
Fusiform gyrus	0.52 (p<.001)	0.53 (p<.001)	0.29 (p=0.026)	0.37 (p=0.008)
Gyrus cingularis isthmusa	0.40 (p=0.001)	0.37 (p=0.004)	0.34 (p=0.008)	0.23 (p=0.109)
Parahippocampalis gyrus	0.32 (p=0.010)	0.28 (p=0.027)	0.14 (p=0.269)	0.24 (p=0.098)
Posterior cinguláris gyrus	0.30 (p=0.020)	0.32 (p=0.012)	0.24 (p=0.070)	0.24 (p=0.100)
Precuneus	0.48 (p<.001)	0.44 (p<.001)	0.40 (p=0.001)	0.35 (p=0.013)
Volumes (in mm³)				
Entorhinalis kéreg	0.31 (p=0.013)	0.36 (p=0.004)	0.12 (p=0.342)	0.19 (p=0.194)
Fusiform gyrus	0.28 (p=0.030)	0.37 (p=0.004)	0.29 (p=0.027)	0.34 (p=0.015)
Gyrus cingularis isthmusa	0.01 (p=0.955)	0.04 (p=0.752)	0.16 (p=0.234)	0.09 (p=0.543)
Parahippocampalis gyrus	0.22 (p=0.082)	0.25 (p=0.053)	0.01 (p=0.959)	0.14 (p=0.353)
Posterior cingularis gyrus	0.13 (p=0.308)	0.18 (p=0.168)	0.30 (p=0.020)	0.19 (p=0.182)
Precuneus	0.02 (p=0.890)	0.07 (p=0.583)	0.24 (p=0.065)	0.14 (p=0.320)
Hippocampus	0.50 (p<.001)	0.51 (p<.001)	0.15 (p=0.238)	0.43 (p=0.002)
Amygdala	0.40 (p=0.001)	0.45 (p<.001)	0.06 (p=0.623)	0.51 (p<.001)



11. ábra: Az amygdala és az entorhinális kortex vastagságának korellációja a Rey Szótanulási Teszten elért öszpontszámmal (sum 1-5) az amnesztikus, nem-amnesztikus enyhe kognitív zavar és az egészséges kontroll csoportban

EKZ: enyhe kognitív zavar

EK: egészséges kontroll

Rey Verbális Teszt Összpontszám: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt során az első öt próbálkozás során visszamondott szavak száma

5 Megbeszélés

5.1.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása

A demenciák korai stádiumban való diagnózisának nehézségét az adja, hogy a tünetek fiziológiás öregedés tüneteivel gyakran átfedést mutatnak. A demenciák megelőző állapotaként ismert enyhe kognitív zavarra jellemző memória- és végrehajtófunkció romlás, a vizuospeciális készségek és a kognitív flexibilitás csökkenése egészséges idősokban is megfigyelhető. A hangsúly a panaszok eloszlásán és a hanyatlás mértékén van (Petersen et al., 2004). A rizikópopuláció szűrésének jelentőségét támasztják alá azok a szakirodalmi adatok, amik szerint a predemencia fázisban kezdett kezelés megnyújtja ennek a stádiumnak az időtartamát, és ehhez kapcsolódóan az önálló életvitelre való képesség idejét is (Budd et al., 2011). Másrésről a szűrés aktualitását az az egész Európát érintő tendencia adja, ami alapján az idős korosztályba tartozók számának emelkedése prognosztizálható a következő évtizedekben.

Mindezek tükrében érthető, hogy a demenciák megelőző állapotának szűrésére alkalmas PAL teszt miért kapott kiemelt szakmai figyelmet az utóbbi években.

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a széles körben használt globális kognitív funkciót mérő tesztekhez képest, a saját fejlesztésű PAL teszt hogyan differenciál a rizikó és az egészséges populáció közt.

Ahogy az a **10. táblázatban** is látható, az enyhe kognitív zavarban szenvedők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a PAL teszten, mint az egészségesek.

Hasonló szignifikáns különbséget mutatott a két csoport az AKV teszten elért eredmények tekintetében.

A kovariansok közül a PAL tesztnél a kor és a depresszió, az AKV esetében a kor és a végzettség volt szignifikáns befolyásoló hatással az eredményekre.

A PAL teszt mind szenzitivitás, mind specificitás tekintetében az MMS tesztnél hatékonyabbnak bizonyult (**3. ábra**). Specificitása az Addenbrook Kognitív Vizsgálatnál alacsonyabb, azonban a szűrés szempontjából fontos paraméter, a szenzitivitás tekintetében az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatéval azonos értéket mutat.

A veszélyeztetett populáción belül az EKZ előzetes diagnózisa szempontjából PAL teszt esetében az összes korrigált próbálkozások száma bizonyult a legszenzitívebb változónak. Szenzitivitás és specificitás adataink ennek 25 pontnál meghúzott határértékére vonatkozóak.

5.1.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével

A szűrés nehézségét az adja, hogy a diagnózis bázisát képző tesztek klinikai használatra készültek így elérhetőségük korlátozott a betegek számára és használatuk szakembert igényel. Ezzel szemben a számítógépes játékok bárki számára hozzáférhetőek, így széles körű szűrésre alkalmasak (Rosen et al., 2011). Ezek a játékok szűrőfunkciójuk mellett számos kognitív domén fejlesztésére is képesek (Anguera et al., 2013; Lin et al., 2013).

Ebben a vizsgálatban azt szeretnénk volna bemutatni, hogy a széles körben használt számítógépes játékok alkalmasak lehetnek a rizikópopuláció szűrésére. Ennek érdekében a memória játék és a központi idegrendszeri struktúrák közti kapcsolatot vizsgáltuk, mivel az utóbbiakat már számos cikk hasznosnak találta a korai detektálásban.

Eredményeink szerint azok az alanyok, akiknél az *enthorhinalis cortex* a temporális polus, vagy a *hippocampus* mérete kisebb volt, több próbálkozás és több idő alatt fejezték be a memória játékot (**4. ábra**). Így az eredmények támogatják azt a kezdeti feltételezést, miszerint azok az egészségesek, akik rosszabbul teljesítenek a memória játékban, nagyobb mértékű agyi atrófiát mutatnak. Ezen felül a vizsgálat nem talált összefüggést a memória játék eredménye, a teljes *intracraniális* volumen, a teljes kortikális volumen, illetve a cerebrospinális folyadék mennyisége közt, ami a fent említett korelációk specificitását mutatja.

A *Trail Making A* és *B* tesztek eredményei nem korelláltak a játék eredményeivel mutatva, hogy a memória feladatban való romlás nem az általános lassúbbodás következménye.

Továbbá a memória játékon elért jobb eredmény magasabb AKV eredménnyel és anterográd memória részeredménnyel járt. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az AKV is jó prediktora a későbbi demenciába való konverzióknak (Lonie et al., 2010).

Annak ellenére, hogy az alacsony variancia miatt nem vártunk korellációt a Rey teszt és a memória játék eredményei közt, mégis azt találtuk, hogy a Rey teszten elért magasabb pontszám, a memória játékon való jobb teljesítménnyel kapcsolódik.

Nem találtunk korellációt a GDS, a STAI és a memória játék eredményei közt, így a csökkent teljesítmény nem a stressznek, vagy a depressziónak köszönhető.

Memória játék eredményének összehasonlítása egészséges és enyhe kognitív zavarban szenvedő csoportok esetén.

A két csoport közt szignifikáns különbséget találtunk a befejezett szintek számában az egészséges és az EKZ csoport között, mutatva, hogy a játék közepes szenzitivitással (>80%) és alacsony specificitással (>60%) képes differenciálni a két csoport között. Ennek az eredménynek a limitációja az EKZ csoport kis elemszáma.

5.1.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban

A neuroplaszticitás az idegrendszernek az a képessége, hogy külső és belső stimulusok hatására újra szervezze a strukturális kapcsolatait és ezen keresztül funkcióját (Ruge et al, 2012). A plaszticitást környezeti és mentális kondíciók is befolyásolják, mint a motiváció és a koncentráció. A neuroplaszticitás változása funkcionálisan, vagy a neuron belső tulajdonságainak módosulását, vagy strukturális változást jelent, mint a szinapszisok számának, vagy lokalizációjának változása (Johnston 2009).

A neuroplaszticitás vizsgálatának számos módja van, sejt- és molekuláris biológiai, elektrofiziológiai módszerek csakúgy, mint az MR vizsgálatok. Utóbbira jó példa a londoni taxisofőrök megnagyobbodott *hippocampus*a, ahol a megnagyobbodás mértéke összefüggést mutatott a munkában eltöltött idővel. (Maguire et al., 2000).

Ez a plaszticitás adja a tudományos háttérét annak az elméletnek, miszerint a kognitív tréning képes lassítani a szellemi hanyatlást.

Utóbbi jelentőségét támasztja alá az a szisztematikus áttekintő tanulmány is, ami tíz korábbi vizsgálat 305, enyhe kognitív zavarban szenvedő alanyánál végzett kognitív tréning mellett, mérsékelttől jelentősig terjedő hasznot állapított meg a memória fenntartásában (Emery, 2011). A prevenció szempontjából hasznosak lehetnek az utóbbi években egyre elterjedtebb számítógépes fejlesztő programok is (Rosen et al., 2011).

Vizsgálatunkban harminckét résztvevő kognitív teljesítményben való változását mértük négy hetes kognitív tréning hatására. Az objektív értékelés érdekében egy nemzetközileg is elfogadott tesztcsoport, a Cogstate teszt eredményeit vizsgáltuk a tréning előtt és után. Szignifikáns javulást láttunk a következő funkciókban: téri vizuális memória, kivitelező funkciók (*Groton Maze Task*) munkamemória és figyelem (*One Back Learning Task*) szociális kognícióban is (*Social Emotion Task*).

5.1.4 Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése strukturális MR vizsgálattal

Az amnesztikus és nem amnesztikus enyhe kognitív zavar, mint a szellemi hanyatlás megelőző állapotai ismertek. Az amnesztikus típusba tartozó alanyoknak nagyobb esélyük van Alzheimer betegség kialakulására, míg a nem-amnesztikus csoportnak nagyobb a rizikója a későbbiekben más típusú demencia kifejlődésére. (Petersen et al., 1999; Killiany et al., 2000; Petersen and Negash, 2008).

Számos korábbi kutatás irányul az egészséges és az enyhe kognitív zavar csoport közötti különbség vizsgálatára, de csak néhány van, ami az enyhe kognitív zavar alcsoportok közt próbál különbséget tenni (Zhang et al., 2011; Serra et al., 2013). Szintén csak kevés vizsgálat irányult az agyi strukturális különbségek vizsgálatára (Serra et al., 2013). Az EKZ demenciába való konverzióját vizsgáló kutatások döntően a temporális lebenyt és környezetét: az *entorhinalis cortexet*, a *hippocampust*, a *parahippocampalis gyrust*, az *amygdalat*, a *fusiform gyrust*, a *precuneust*, a *posterior cingularis cortexet* és a *cingularis gyrus isthmusát* vizsgálták (Chiang et al., 2011).

Koreláció a Rey teszt rövidtávú memória, az amygdala volumen és az entorhinalis cortex vastagsága között.

A Pearson koreláció szignifikáns volt ($p < 0.05$) az amnesztikus EKZ csoportban és az egész csoportban, míg a non-amnesztikus-EKZ és egészséges kontroll csoportban nem. Az MR eredmények szerint az *entorhinalis* kéreg vastagsága a *fusiform gyrus*, a *cingularis gyrus isthmusa*, a *precuneus*, az *amygdala*, és a *hippocampus* volumene aEKZ-ban csökkent a kontroll csoporthoz képest. Ezek az eredmények megegyeznek a korábbi hasonló vizsgálatok eredményeivel (Desikan et al., 2009; McEvoy et al., 2009). A *hippocampus* és az *entorhinalis cortex* volumene, illetve az *entorhinalis cortex* és a

fusiform gyrus vastagsága szignifikánsan kisebb volt aEKZ-ban, mint naEKZ-ban. A legjelentősebb csoportkülönbséget az enthorhinális cortex volumenében és vastagságában találtuk (0.9 és 1.2 SD), ami összhangban van az Alzheimer betegség lefolyásának menetével (Braak and Braak, 1991), ami megerősíti azokat a korábbi feltevéseket, miszerint az aEKZ csoportba tartozók nagyobb arányban konvertálnak AD-ba, mint a naEKZ csoportba tartozók (Killiany et al., 2000; O'Dwyer et al., 2011; Petersen and Negash, 2008). Összehasonlítva a kontroll és a na EKZ csoportot szignifikáns különbséget csak a *precuneus* kéregvastagságában találtunk, ami csökkent volt a naEKZ csoportban. A közelmúltban készült vizsgálat szintén fehérállomány léziókat talált naEKZ páciensek *precuneusában* (O'Dwyer et al., 2011), ami egy fontos információ közvetítő rész a *parahippocampalis gyrus* és a *prefrontalis cortex* közt és fontos szerepet játszik a memóriában és a képi imaginációban (Vincent et al., 2006) .

A neuropszichológiai tesztek közül a MMSE nem különbözött az egyes csoportokban, ami a demens betegek kizárásából következik. Az AKV összpontszám, az anterográd memória, és a kategória fluencia szubteszt eredményei az aEKZ csoportban rosszabbak voltak, mint a na EKZ csoportban és az egészségesben. A retrográd memória és a *Trail Making A* és *B* tesztekben csak a naEKZ csoport teljesített rosszabbul, mint az egészséges kontrollok, de nem volt különbség a két EKZ csoport közt. Az EKZ csoport csökkent teljesítménye a memória feladatokban (RAVLT, AKV retrográd memória szubteszt) korrelált a temporális struktúrák fokozott atrofíájával (**11. ábra**). A betűfluencia feladatban az aEKZ csoport rosszabbul teljesített, mint az egészséges csoport, míg a két EKZ csoport nem különbözött. (**13. táblázat**) Mind a két fluencia teszt megoldása a frontális lebeny funkciójához kapcsolható (Henry et al., 2004). “Mindkét feladat igényli a szemantikus memóriát, ami a temporális lebenyhez köthető, habár a betű fluencia kevésbé kiterjedt részét veszi igénybe a temporális lebenynek, mint a kategória fluencia” (Lezak et al., 2004). A léziós és funkcionális agyi képalkotó vizsgálatok szintén támogatják a temporális és a frontális lebeny bevonását a fluencia képességekre. Egy korábbi fMRI vizsgálat szerint a betű fluencia a frontális lebeny megnövekedett aktivitásával jár együtt, míg a kategória fluencia esetén mind a frontális, mind a temporális lebeny aktív (Birn et al., 2010). Ezek az eredmények jól illeszkednek a saját eredményeinkhez, amik szerint az aEKZ csoport szignifikánsan különbözött kategória fluenciában az egészséges és a naEKZ csoporttól, míg a betűfluencia esetében nem volt

különbség a két EKZ csoport között. Erős korelációt találtunk a verbális és vizuális memória (RAVLT és PAL teszt) és a temporális struktúrák volumene és kéregvastagsága közt a teljes mintába és az a EKZ csoportban (**14. táblázat**) (**11. ábra**).

5.2 Limitációk

5.2.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása

A vizsgálat limitációját a minta kis elemszáma adta.

5.2.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével

A levont következtetéseket befolyásolja, hogy a vizsgálat keresztmetszeti jellegű volt, a *hippocampus* méretváltozás fontos, de csak helyettesítő biomarker illetve, hogy a memória játék teszt-reteszt reliabilitása nem ismert.

5.2.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban

A vizsgálat legfontosabb limitációját adja, hogy nem volt kontroll csoport, illetve az, hogy nem volt elérhető a tréning üzemmód a játékosok számára. Minden résztvevő ugyanazon a szinten gyakorolt, nem a saját kognitív teljesítményéhez illeszkedő nehézségi szinten.

5.2.4 Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése funkcionális MR vizsgálattal

A vizsgálat limitációja, hogy a naEKZ csoportba tartozó alanyok többsége multidomén típus volt, így a *Trail Making B* teszten és az AKV-n elért teljesítményük normál átlag alatti volt. A naEKZ egy jóval heterogénebb csoport, mint az aEKZ, ez megmagyarázza, hogy a vizsgálat során miért nem tudtunk az a EKZ és a na EKZ közt strukturális MR vizsgálattal különbséget találni.

6 Következtetések

6.1 Saját fejlesztésű neuropszichológiai teszt validálása

Eredményeink szerint mind az Addenbrook Kognitív Vizsgálat, mind a saját fejlesztésű PAL teszt hatékonyan képes differenciálni az egészséges és a kognitíven érintett csoport között. A PAL teszt felvételi ideje rövidebb, és a vizsgálat jelentős asszisztenciát, szakmai tudást nem igényel. Az AKV teszthez képest előnye edukációtól való függetlensége, illetve rövid időn belül való ismételtetősége, amivel a progresszió követése is lehetővé válik. Mindezek a tulajdonságok alkalmassá teszik orvosi rendelőben nagyobb populáció előzetes szűrésére, ami a demenciák megelőzése szempontjából kiemelt jelentőségű.

Ahogy az a specificitás értékekből is látható, a PAL teszt felvétele során kapott teljesítményromlásnak nem az enyhe kognitív zavar a kizárólagos oka, így a kiszűrt rizikopopuláció további részletes neuropszichológiai vizsgálata szükséges. Amennyiben az enyhe kognitív hanyatlás igazolódik, az érintettek edukációja, a rizikófaktorok eliminálása és kognitív tréning kezdése javasolt.

6.2 A szellemi hanyatlás korai jeleinek monitorozása számítógépes játékok segítségével

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

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

Az MR és neuropszichológiai tesztekkel összehasonlítva a számítógépes játékok előnye az elérhetőségük, költséghatékonyságuk, illetve az, hogy nyugodt körülmények közt végezhetőek el, így a stressz kevésbé befolyásolja az eredményüket.

Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a játékok nem helyettesíthetik az orvosi vizsgálatot. Előnyük nem ennek kiváltásában, hanem a korai figyelem felkeltésben rejlik

6.3 Az online kognitív tréning hatékonysága idős populációban

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

Az, hogy más tesztek esetében hasonló kognitív funkciókban nem tapasztaltunk fejlődést, annak egyik lehetséges oka a tesztek komplexitása és magasabb nehézségi szintje.

Mivel a kognitív tréning játécai közt kevesebb komplex ún. multitasking feladat szerepelt elképzelhető, hogy ez okozta a fejlődés hiányát. Emellett azt is figyelembe kell venni, hogy a megosztott figyelmet és nagyobb munkamemóriát igénylő feladatokban nyújtott teljesítmény romlik leginkább az életkorral.

Összefoglalva jól megtervezett, egyénre szabott tréninggel a kognitív funkciók fejleszthetőek, karban tarthatóak.

6.4 Az amnesztikus és a non amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítése funkcionális MR vizsgálattal

Az aEKZ és naEKZ elnevezés nem csupán teoretikus fogalmak, de gyakorlati jelentőséggel is bírnak. Ezek a típusok elkülöníthetők mind neuropszichológiai, mind MR képalkotó vizsgálattal, ami lehetővé teszi a korai elválasztást és a prediktált demencia típusának megfelelő szűrővizsgálatok elvégzésének, illetve a követés, esetleg célzott gyógyszerek korai beállításának lehetőségét.

7 Összefoglalás

A mentális képességek romlása normális folyamat, amely már 40 éves kor felett megjelenik. Az olvasás, a kártya- és társasjátékok, keresztrejtvények népszerű eszközei a szellemi frissesség fenntartásának. A számítógép-használat terjedésével a számítógépes játékok is egyre népszerűbbekké válnak.

Az M3W project célja a szellemi frissesség mérésére és fenntartására szolgáló online eszköztár létrehozása, kihasználva azt a tényt, hogy az online játékok révén információt gyűjthetünk a játékosok kognitív képességeiről és azok időbeli változásairól. A képességek folyamatos mérése révén, időben visszajelzést adhatunk arról, ha a hanyatlás kritikus szintet ér el, illetve a korán felismert hanyatlás esetén eszközt tudunk adni az érintettek kezébe, amivel a hanyatlás üteme lassítható.

Dolgozatomban a demencia előszobájának nevezett enyhe kognitív zavar szűrésére és progressziójának lassítására szolgáló módszereket szeretném bemutatni, az M3W-project keretén belül fejlesztett oldal szakmai háttérének kialakításán keresztül.

Az első részben az enyhe kognitív zavar fogalmát, gazdasági és társadalmi jelentőségét, a szűrési lehetőségeket, illetve az M3W projektet ismertetem.

A következő részekben azt a négy vizsgálatot mutatom be Módszerek, Eredmények, Megbeszélés, Limitáció, Konklúzió szerint külön fejezetekbe csoportosítva, amik az oldal orvosi háttérét adták.

Ennek keretén belül az általunk fejlesztett szűrőteszt validálásáról szóló vizsgálatot mutatom be, majd az oldalon található játékok szűrőképességének és szellemi frissesség megőrzésében való hatékonyságának ismertetésére térek át.

Végül az oldal további fejlesztéséhez kapcsolódó vizsgálattal foglalkozok, amiben az enyhe kognitív zavar altípusaiban előforduló organikus eltéréseket és az ezekhez kapcsolódó funkcionális változásokat vizsgáljuk, annak érdekében, hogy később ezekből kiindulva tudjunk az egyes altípusoknak megfelelő szűrő és fejlesztő módszereket kidolgozni.

Summary

The decline of cognitive functions is a normal process which appears over 40. Reading, card and board games, crosswords are popular tools of maintaining mental wellness.

With the spreading of the use of computers computer games become more and more popular.

The aim of M3W project is to develop a toolset with which we can measure and maintain mental wellness based on the fact that we can gather information on gamer's cognitive skills and their changes based on online games

Based on the continuous measurement of skills we can give a feedback in time, if decline reaches a critical level, and in the case of early recognized decline we can give a tool to the patient with which the decline can be slowed down.

In my thesis I would like to present methods for screening and slowing progression of preceeding state of dementia wich called mild cognitive impairment through the development of the professional background of the site developed within the framework of the M3W project.

In the first part I present the concept of mild cognitive impairment, its economic and social significance, the screening possibilities and the M3W project.

In the following sections, I present the four studies that gave the medical background of the page grouped into separate chapters by Methods, Results, Discussion, Limitation, and Conclusion.

Within this framework I present a studie about the validation of a screening test depevolpped by us, than I moved to presentation of effectivity of sites games in the screening and maintaining mentall wellness.

Finally, I'm going to investigate the further development of the site, in which we examine the organic variations in the subtypes of mild cognitive disorders and the related functional changes in order to later we will able to make screening and developping methods for each subtypes.

8 Irodalomjegyzék

- American Psychiatric Association, DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz, Oriold és tsai nyomda, Budapest, 2014: 60-62
- Aou S, Woody CD, Birt D. (1992) Increases in excitability of neurons of the motor cortex of cats after rapid acquisition of eye blink conditioning. *J Neurosci* 12: 560–569.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. (2008) Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 38: 771–785.
- Anguera JA, Boccanfuso J., Rintoul JL, Al-Hashimi O, Faraji F, Janowich J, Kong E, Larraburo Y, Rolle C, Johnston E, Gazzaley A. (2013) Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature* 501: 97-101.
- Baker LD, Barsness SM, Borson S, Merriam GR, Friedman SD, Craft S, Vitiello MV. (2012) Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Arch Neurol*, 69(11):1420-9.
- Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. (2009) The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*, 72(12):1048-55.
- Barnes DE, Yaffe K. (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*,10(9):819-28.
- Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. (2001) Validation of the computerized neurocognitive test battery (CANTAB) in Hungary. *Psychiatr Hung*, 16:125-133
- Baskys A, Cheng JX. (2012) Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol*, 47(11):887-91.
- Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, Meltzer CC, Toga AW, Lopez OL, Thompson PM. (2006) Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63(1):97-101.
- Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. (2005) Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64(5):834-41.
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. (2002) Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59(2):198-205.

- Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigitá E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, Adriaanse SM, Damoiseaux JS, Scheltens P, van Berckel BN, Barkhof F. (2012) Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 33(9):2018-28.
- Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA, Martin A. (2010) Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*. 49, 1099-1107.
- Blake DT, Heiser MA, Caywood M, Merzenich MM. (2006) Experience-dependent adult cortical plasticity requires cognitive association between sensation and reward. *Neuron* 52: 371–381.
- Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. (2008) Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*, 39(7):2046-51.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. (2009) Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 195: 475–482.
- Braak H, Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239-259.
- Bush G. (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 35: 278–300.
- Buzsáki G. (2006) *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press: New York.
- Cederholm T, Salem N, Jr., Palmblad J. (2013) Omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv. Nutr.*, 4(6):672-6.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. (1998) Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79: 1117–1123
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. (2012) Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*, 69(1):29-38.
- Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ et al. (2011) Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 134(Pt 6): 1591–1609

- Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. (2013) N-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr Med Chem*, 20(24):2953-63.
- Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, Morris MC. (2012) Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 29(3):691-7.
- Csukly G, Siraly E, Fodor Z, Horvath A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri E, Rudas G, Szabo A. (2016) The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI *FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE* 8: Paper 5:10-20.
- Csukly G, Siraly E, Hidasi Z, Salacz P, Szabo A, Csibri E. (2014) Demenciák megelőzésének gyógyszeres és egyéb lehetőségei: irodalmi összefoglaló *Neuropsychopharmacol. Hung.* 16:(3) pp. 121-126.
- Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, Connolly ES, Jr., Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, McGarry K, Patel D, Trevisan M, Williams JW, Jr. (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch. Neurol*, 68(9):1185-90.
- Degutis JM, Van Vleet TM. (2010) Tonic and phasic alertness training: a novel behavioral therapy to improve spatial and non-spatial attention in patients with hemispatial neglect. *Front Hum Neurosci* 4: pii: 60.
- Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, Schmansky NJ, Greve DN, Salat DH, Buckner RL, Fischl B. (2009) Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 132(Pt 8):2048-57.
- Diamond PF. (2010) Hopes dashes for Alzheimer's patients. *Genetic Engineering and Biotechn. News* p 69-81
- Dudas R, Stachó L, Kothencz G, Janka Z. (2002) The Hungarian version of ACE, 6/11/2002 – Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat. Hungarian translation based on: Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowitz W, Hodges JR. (2000) A brief cognitive test battery to differentiate. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 11:1613-20.
- Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. (2005) The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. Mar;13(3):218-26

- Eisenberg DP, Berman KF. (2010) Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35: 258–277. F
- Emery VO. (2011) Alzheimer disease: are we intervening too late? *Pro. J. Neural Transm.* 118, 1361-1378.
- Érsek K. (2007) A várható demográfiai "cunami" kezelésének lehetőségei. *Egészséggazdaságtan VI. évf. különszám* p 32-40
- Fischl B, Dale AM. (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A* 97, 11050-11055.
- Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Segonne F, Quinn BT, Dale AM. (2004) Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage.* 23 Suppl 1, S69-S84.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. (1999a) Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage.* 9, 195-207.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. (1999b) High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum. Brain Mapp.* 8, 272-284.
- Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. (2007) Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 68(19):1588-95.
- Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, Jack CR, Jr., Aisen PS, Thal LJ. (2008) Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(3):191-9.
- Fodor Zs, Amnesztikus és non-amnesztikus enyhe kognitív zavar MR vizsgálata. *Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest, 2016:*
- Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. (2011) Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC.Geriatr.* 11, 55.
- Geffen GM. (2010) Rey Auditory Verbal Learning Test In: Strauss, E., Sherman, M.S., Spreen, O., *A Compendium of Neuropsychological Tests.* Oxford University Press, Oxford, pp 776-810.
- Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE. (2011) Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in

- patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch.Gen.Psychiatry* 68, 961-969.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1):253-8.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* , 5(3):228-34.
- Hartley CA, Phelps EA. (2010) Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology* 35: 136–146.
- Heister D, Brewer JB, Magda S, Blennow K, McEvoy LK. (2011) Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*, 77(17):1619-28.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. (2004) Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 42, 1212-1222.
- Hermens DF, Naismith SL, Redoblado Hodge MA, Scott EM, Hickie IB. (2010) Impaired verbal memory in young adults with unipolar and bipolar depression. *Early Interv Psychiatry* 4: 227–233
- Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F. (2010) Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci*, 2:
- Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7):1397-403.
- Jak AJ, Houston WS, Nagel BJ, Corey-Bloom J, Bondi MW. (2007) Differential cross-sectional and longitudinal impact of APOE genotype on hippocampal volumes in nondemented older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23(6):382-9.
- Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ, Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavedo E, Chen K, Chetelat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Forster S, Fortea J, Foskett N, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gomez-Tortosa E, Gordon

MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Kohler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, van LK, Landau SM, Lee DY, de LM, Lisetti V, Lleo A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de MA, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Mollergard HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de OC, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodriguez-Rodriguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Ruther E, Sabri O, Sanchez-Juan P, Santana I, Sarazin M, Schroder J, Schutte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spuru L, Struyfs H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJ, van Waalwijk van Doorn LJ, Waldemar G, Wallin A, Wallin AK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H. (2015) Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19):1924-38.

Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. (2006) Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*, 63(5):674-81.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezard P, Adams MM, Turner R et al (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 861–868. One of the first studies to demonstrate the neural correlates of early and later phases of skill learning in human cortex.

Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C, Asano T, Miyamori T. (2010) Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr*, 47(3):246-55.

Kehoe PG, Passmore PA. (2012) The renin-angiotensin system and antihypertensive drugs in Alzheimer's disease: current standing of the angiotensin hypothesis? *J Alzheimers Dis*, 30 Suppl 2:S251-S268.

Kilgard MP. (2002) How sensory experience shapes cortical representations. In: Squire L, Schacter D, *Neuropsychology of Memory*. Guilford Press: NY, USA.

Killiany, RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. (2000) Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann.Neurol*. 47, 430-439.

- Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M. (2004) Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J Neurosci* 24: 628–633.
- Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT. (1996) Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci* 16: 4529–4535.
- Klimkiewicz-Mrowiec A, Slowik A, Krzywoszanski L, Herzog-Krzywoszanska R, Szczudlik A. (2008) Severity of explicit memory impairment due to Alzheimer's disease improves effectiveness of implicit learning. *J Neurol* 255: 502–509
- Koob GF, Volkow ND. (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–238.
- Kurtz MM, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE. (2001) Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 11: 197–210.
- Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER. (2014) Amyloid-ss-directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 275(3):284-95.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. (2008) Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 300(9):1027-37.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological assessment* (4th ed.), Oxford University Press, New York, 2004
- Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, Yan JC, Zhou HD. (2011) Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17):1485-91.
- Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. (2013) Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann.Intern.Med.* 159, 601-612.
- Lonie JA, Parra-Rodriguez MA, Tierney KM, Herrmann LL, Donaghey C, O'Carroll RE, Ebmeier KP. (2010) Predicting outcome in mild cognitive impairment: 4-year follow-up study. *Br.J.Psychiatry* 197, 135-140.
- Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H. (2004) Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions

in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways. *Arch Neurol*, 61(5):716-20.

- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de LM, Hampel H, Scheltens P, Pirtila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 302(4):385-93.
- Maturanath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. (2000) A brief cognitive test battery of differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 11:1613-20.
- Mercado 3rd E, Myers CE, Gluck MA. (2001) A computational model of mechanisms controlling experience-dependent reorganization of representational maps in auditory cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci* 1: 37-55
- Miller SL, Fenstermacher E, Bates J, Blacker D, Sperling RA, Dickerson BC. (2008) Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(6):630-5.
- Moretti A, Gorini A, Villa RF. (2011) Pharmacotherapy and prevention of vascular dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10(3):370-90.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58(3):397-405.
- Morris JC. (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43, 2412-2414.
- Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, Salmon E, Baron JC, De Cristofaro MT, Padovani A, Borroni B, Franceschi M, Bracco L, Pupi A. (2004) MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*, 63(12):2332-40.
- Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. (2012) Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*, 172(8):666-8.
- Nemeth D, Janacsek K, Balogh V, Londe Z, Mingesz R, Fazekas M et al. (2010) Learning in autism: implicitly superb. *PLoS One* 5: e11731.

- Newhouse P, Kellar K, Aisen P, White H, Wesnes K, Coderre E, Pfaff A, Wilkins H, Howard D, Levin ED. (2012) Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology*, 78(2):91-101.
- O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, Sperling RA. (2010) Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*, 74(24):1969-76.
- O'Dwyer L, Lamberton F, Bokde AL, Ewers M, Faluyi YO, Tanner C, Mazoyer B, O'Neill D, Bartley M, Collins DR, Coughlan T, Prvulovic D, Hampel H. (2011) Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS.One.* 6, e21745.
- Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nagren K, Bullock R, Walker Z, Kennedy A, Fox NC, Rossor MN, Rinne JO, Brooks DJ. (2009) Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*, 73(10):754-60.
- Papp KV, Walsh SJ, Snyder PJ, (2009) Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alzheimers.Dement.* 5, 50-60.
- Patten SB. (2008) Sensitization: the sine qua non of the depressive disorders? *Med Hypotheses* 71: 872–875.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J.Clin.Epidemiol.* 49, 1373-1379.
- Petersen, RC, Negash S, (2008) Mild cognitive impairment: an overview. *CNS.Spectr.* 13, 45-53.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch.Neurol.* 56, 303-308.

- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schauid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. (1995) Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273(16):1274-8.
- Price JL, Drevets WC. (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35: 192–216. R
- Reitan RM. (1995) The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Consult Psychol*, 19:393-394.
- Reuter M, Rosas HD, Fischl B. (2010) Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*. 53, 1181-1196.
- Rey A. L'examen clinique en psychologie, Presses universitaires de France, Paris, 1958.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. (1998) Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1: 230–234.
- Robinson TE, Berridge KC. (2008) Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3137–3146
- Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD (2011) Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J. Alzheimers. Dis*, 26 Suppl 3, 349-357.
- Russ TC, Morling JR. (2012) Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev*, 9:CD009132.
- Sadock BJ, Sadock VA, Grebb JA, Pataki SK, Sussman N, Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: Tenth Edition; LWW Philadelphia, PA 19103 USA
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. (2009) The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann. Neurol*, 66(2):200-8.
- Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. (2004) A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 22, 1060-1075.
- Shestyuk AY, Deldin PJ. (2010) Automatic and strategic representation of the self in major depression: trait and state abnormalities. *Am. J. Psychiatry* 167: 536–544

- Shah R. (2013) The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J. Am. Med. Dir. Assoc*,14(6):398-402.
- Siraly E, Szita B, Kovacs V, Csibri E, Hidasi Z, Salacz P, Szabo A, Maros V, Hanak P, Pataki B, Csukly G. (2013) Differentiation between mild cognitive impairment and healthy elderly population using neuropsychological tests. *Neuropsychopharmacol. Hung*,15(3):139-46.
- Siraly E, Szabo A, Szita B, Kovacs V, Fodor Z, Marosi C, Salacz P, Hidasi Z, Maros V, Hanak P, Csibri E, Csukly G. (2015) Monitoring the early signs of cognitive decline in elderly by computer games: an MRI study *PLOS ONE* 10:(2) Paper e0117918. 14 p.
- Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. (2015) 1-8 FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev*,1:CD010632.
- Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, Saxton J, Lopez OL, Dunn LO, Sink KM, DeKosky ST. (2009) Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA*, 302(24):2663-70.
- Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
- Strauss E, Sherman E, Spreen O. *A Compendium of neuropsychological tests*. Oxford University Press, 2006a.
- Strauss E, Sherman E, Spreen O. Mini Mental State Examination (MMSE). In: *Compendium of Neuropsychological tests*. Oxford University Press, 2006b: p. 168-188.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Andrieu S. (2012) Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 11(10):851-9.
- Vergheze J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med*,348(25):2508-16.

- Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, Buckner RL. (2006) Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J.Neurophysiol.* 96, 3517-3531.
- Vinogradov S, Fisher M, de Villers-Sidani E. (2012) Cognitive Training for Impaired Neural Systems in Neuropsychiatric Illness. *J. Neuropsychopharmacology Reviews* 37, 43–76
- Voss JL, Gonsalves BD. (2010) Time to go our separate ways: opposite effects of study duration on priming and recognition reveal distinct neural substrates. *Front Hum Neurosci* 4: 227. W
- Wenk GL. (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 9:7-10.
- Whitwell JL, Petersen RC, Negash S, Weigand SD, Kantarci K, Ivnik RJ, Knopman DS, Boeve BF, Smith GE, Jack CR Jr. (2007) Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.* 64, 1130-1138.
- Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. (2014) Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol*, 88(4):529-39.
- Yan R, Vassar R. (2014) Targeting the beta secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol*,13(3):319-29.
- Yang W, Zhu X, Wang X, Wu D, Yao S. (2011) Time course of affective processing bias in major depression: an ERP study. *Neurosci Lett* 487: 372–377.
- Yesavage JA. (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol.Bull.* 24, 709-711.
- Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. (2014) 11-C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev*,7:CD010386.

www.otvenentul.hu

<http://adni.loni.usc.edu/> Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

www.kognitiv.hu

<http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14395-2015-INIT/en/pdf> Supporting people living with dementia, Dec. 2015.

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/ WHO 2015, Fact sheet No. 362. 2015

www.voroskereszt.hu Alzheimer Világjelentés, 2014

www.alzheimereurope.org Alzheimer Europe, 2009

www.ksh.hu Központi Statisztikai Hivatal, 2014

www.kk.pte.hu/docs/protokollok/PSZIDemencia_IE.pdf

<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

<https://www.lumosity.com/>

<http://www.happy-neuron.com/brain-games>

www.m3w-project.eu

9 Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció alapját képező publikációk

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

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

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

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

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

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

A disszertáció témáján kívüli publikációk

20/10/13

Farkas K., Sirály E., Szily E., Csukly G., Réthelyi J.: Clinical Characteristic of 5 hospitalized 3-4 methylendioxyprovaleron (MDPV) users. (A designer drogok évtizede Magyarországon: Szintetikus katinonok, elsősorban a 3-4 methylenedioxyprovaleron (MDPV) használatával kapcsolatos klinikai tapasztalatok öt hospitalizált páciens esete kapcsán)

Psychiatria Hungarica (2013) PMID:24443577

IF: 5

10/09/14

Csukly G, Siraly E, Hidas Z, Salacz P, Szabo A, Csibri E.: Pharmacological and other options in preventing dementia: a literature review. *Pharmacological and other options in preventing dementia: a literature review*

Neuropsychopharmacol. Hung. 2014 Sep; 16(3):121-6.

IF:0,82

09/12/14

Polgár P, Fogd D, Unoka Z, Sirály E, Csukly G.: Altered social decision making in borderline personality disorder: an Ultimatum Game study. *Altered Social Decision Making in Borderline Personality Disorder: An Ultimatum Game Study*

J Pers Disord. 2014 Dec;28(6):841-52. doi: 10.1521/pedi_2014_28_142.

IF: 3,5

IF: 3,057

30/08/2016

Csukly G, Sirály E, Fodor Z, Horváth A, Salacz P, Hidas Z, Csibri É, Rudas G, Szabó: Á. Effectiveness of cognitive training in elderly population

/A cikk publikálása folyamatban./

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a munkámhoz nyújtott segítségéért

Dr. Csukly Gábornak

Dr. Fodor Zsuzsának

Dr. Szabó Ádámnak

Dr. Kovács Viviennek

Szita Bernadettnek

Dr. Csibri Évának

Dr. Hidasi Zoltánnak

Dr. Salacz Pálnak

Dr. Rudas Péternek

Dr. Zsigmond Ildikó

Dr. Marosi Csillának

Dr. Hanák Péternek

Maros Viktornak

Dr. Breuer Pálnak

Dr. Breuer Katalinnak

Dr. Pataki Bélának

A felsoroltakon kívül köszönettel tartozok az M3W project összes résztvevőjének, beleértve a vizsgálatba bevont személyeket is.

Függelék

Ábrajegyzék

1. ábra	19
2. ábra	20
3. ábra	65
4. ábra	66
5. ábra	68
6. ábra	69
7. ábra	70
8. ábra	72
9. ábra	73
10. ábra	76
11. ábra	80

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat.....	16
2. táblázat.....	17
3. táblázat.....	23
4. táblázat.....	24
5. táblázat.....	47
6. táblázat.....	47
7. táblázat.....	56
8. táblázat.....	56
9. táblázat.....	57
10. táblázat.....	59
11. táblázat.....	63
12. táblázat.....	68
13. táblázat.....	70
14. táblázat.....	74
15. táblázat.....	74
16. táblázat.....	77
17. táblázat.....	79