

Az enyhe kognitív deficitben szenvedők differenciálása az egészséges idős populációtól neuropszichológiai tesztek segítségével

SIRÁLY ENIKŐ¹, SZITA BERNADETT^{1,2}, KOVÁCS VIVIENNE¹, CSIBRI ÉVA¹, HIDASI ZOLTÁN¹, SALACZ PÁL¹, SZABÓ ÁDÁM^{1,3}, MAROS VIKTOR⁴, HANÁK PÉTER⁴, PATAKI BÉLA⁵ ÉS CSUKLY GÁBOR¹

¹ Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest

⁴ Budapesti Műszaki Egyetem, Irányítástechnika és Informatika Tanszék, Budapest

⁵ Budapesti Műszaki Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

Célkitűzés: A Paired Associates Learning (PAL) teszt a vizuospeciális asszociációs tanulás mérésével az Alzheimer demenciára jellemző neuropatológiai elváltozások által legkorábban érintett agyi terület funkcióját méri. Jelen cikk az általunk fejlesztett Paired Associates Learning teszt enyhe kognitív zavar szűrésében való felhasználhatóságával foglalkozik. **Módszerek:** 63 vizsgálati alanyunkból 14-nél állítottuk fel az enyhe kognitív zavar diagnózisát a Petersen kritériumok alapján. A vizuospeciális tanulást a Paired Associates Learning teszt saját implementációjával mértük fel. A teszt differenciáló képességét az Addenbrook Kognitív Vizsgálattal és a Mini Mental State teszttel hasonlítottuk össze. **Eredmények:** A szűrés szempontjából szóba jövő neuropszichológiai tesztek eredményei szignifikánsan különböztek a két csoportban, azonban specifitás és szenzitivitás tekintetében jelentős különbségek voltak detektálhatók. A PAL teszt esetén az Addenbrook Kognitív Vizsgálathoz hasonló szenzitivitást és kevéssel alacsonyabb specifitást találtunk. A Mini Mental State szenzitivitás és specifitás tekintetében is jelentősen elmaradt a másik két tesztől. **Következtetés:** A saját fejlesztésű, asszociációs tanulást vizsgáló teszt alkalmas lehet az enyhe kognitív zavarban szenvedő és egészséges populáció elkülönítésére. A szűrés szempontjából fontosabb paraméter, a szenzitivitás tekintetében az Addenbrook Kognitív Vizsgálattal azonos hatékonyságú, felvétele azonban kevesebb időt és asszisztenciát igényel.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(3): 139-146*)

Kulcsszavak: enyhe kognitív zavar, szűrés, neuropszichológiai vizsgálat, asszociációs tanulás

A demenciák korai stádiumban való diagnózisának nehézségét az adja, hogy a tünetek a fiziológiai öregedés tüneteivel gyakran átfedést mutatnak. A demenciák megelőző állapotaként ismert enyhe kognitív zavarra (EKZ) jellemző memória- és egyébkénti funkció romlás, a vizuospeciális készségek és a kognitív flexibilitás csökkenése egészséges idősökben is megfigyelhető. A hangsúly a panaszok eloszlásán és a hanyatlás mértékén van (Petersen et al., 2004).

A modern képalkotó és a postmortem szövettani vizsgálatok révén ismeretes, hogy az Alzheimer betegségre jellemző neuropatológiai elváltozások évekkal a klinikai tünetek megjelenése előtt az entorhinális

kéregből 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 tárgyakról kapott információk konvergálnak (Jones et al., 1970; Maguire et al., 1998).

A fentiekhez kapcsolódóan számos tanulmány létezik, ami szerint az 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). Az enyhe kognitív zavar diagnózisa is ezekből az empirikus adatokból épült fel, ennek megfelelően nem etiológiai, hanem rizikópopulációt jelöl.

A rizikópopuláció szűrésének jelentőségét támasztják alá azok a szakirodalmi adatok, amelyek 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). Másrészt a szűrés aktualitását az az egész Európát érintő tendencia adja, ami alapján az idős korosztályba tartozók számának emelkedése prognosztizálható a következő évtizedekben.

Mivel a demenciák előfordulási aránya az életkorral rohamosan nő, az idősödő társadalmakban a betegek ellátása egyre komolyabb társadalmi, gazdasági problémát fog jelenteni. 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).

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.

MÓDSZEREK

Résztvevők

Vizsgálatunkba 63, 52 és 95 év közötti résztvevő került bevonásra, a férfi:nő arány 2:3 volt. A bevont 63 betegből 8 volt idősotthon állandó lakója, a többiek önálló életvitelt folytattak.

A Petersen kritériumok alapján 63 személyből 14 került az EKZ csoportba, 49 az egészséges kontroll csoportba. A vizsgálatba nem választottuk be azokat, akik az MMSE kor és edukáció illesztett standardizált adatai alapján demenciában szenvedtek, akiknek fejtraumájuk, epilepsziájuk, vagy akut fázisban lévő pszichiátriai betegségük volt.

Az EKZ meghatározása a Petersen-féle kritériumok (Petersen et al., 2009) szerint történt. A demencia kizárására a Mini Mentál Tesztet (MMSE) használtuk

(Crum et al., 1993; Folstein et al., 1975) a globális kognitív státusz megítélésére az Addenbrook Kognitív Vizsgálatot (AKV) vettük fel (Alexopoulos et al., 2010; Maturanath et al., 2000). A memóriefunkciók részletes vizsgálatára a Rey 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 memóriefunkcióját, egészségi állapotát, továbbá nyilatkoznia kellett szabadidős tevékenységeiről, számítógép- és internethasználatának gyakoriságáról, étkezési szokásairól, valamint az alkoholfogyasztásról és dohányzásról 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 vizuospaceális funkciók mérése a számos neuropszichológiai tesztcsomag által használt PAL teszt (Bartók et al., 2001; Robbins et al., 1994; Chen et al., 2009) saját implementációjával történt. A vizsgálat során a résztvevők a számítógéptől körülbelül fél méter távolságban kényelmesen elhelyezkedtek, és előzetes instrukciót követően egér használatával oldották meg a feladatokat. A teszt során a képernyőn hat ablak jelent meg, melyek random sorrendben való megnyílasával a nehézségi szinttől függően különböző számú (1, 2, 3, 6) absztrakt ábra vált láthatóvá. A teszt második részében ezeknek az ábráknak az előbbiekben megismert helyét kellett megmutatni abban a sorrendben, ahogy a képernyő közepén megjelentek.

A teszt nehézségi szintje két helyesen befejezett pálya után nő. Összesen négy különböző nehézségi szint teljesíthető. A teszt során megjelenő ablakok elrendezése aszimmetrikus és pályánként változik. A bemutatott ábráknak két variációját készítettük el. Az egyik nonfiguratív, egymástól eltérő színű ábrákat használ, a másik többszínű origami alakzatokat, amik többnyire jelentéssel bírnak. Az ábrák bemutatási ideje változtatható.

Vizsgálatunk során 3 másodpercenként megjelenő nonfiguratív ábrákkal dolgoztunk.

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.

EREDMÉNYEK

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) az 1. 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 (1. táblázat).

A kovariánsok közül a GDS pontszám mutatott negatív korrelációt 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 ($F(1,61)=15.2$, $p=0.0003$).

Neuropszichológiai tesztek eredményeinek elemzése ANCOVA módszerrel

A tesztek számszerű eredményeit az 1. 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 MCI-s betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek ($F(1,61)=4.6$, $p=0.04$), a kovariánsok közül a kor befolyásolta az időeredményt ($p<0.05$).

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 próbálkozásszámot, ami az adott játékos esetében szükséges lenne az összes pálya teljesítéséhez.

A kategorizáció eredményét az 1/A ábrán mutatjuk be (AUC=81%). A PAL teszt alapján (határérték=25 pont) 71.4%-os szenzitivitással és 91.8%-os specificitással lehet elkülöníteni az MCI-s csoportot a kontrolloktól ($\chi^2=11.9$, $n=63$, $p=0.0005$, 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 (Dudas et al., 2005).

DISZKUSSZIÓ

A demenciák korai diagnózisának szempontjából jó marker lehet a vizuális stimulus és a különböző térbeli

1. táblázat Rizikófaktorok és neuropszichológiai tesztek az egészséges és a kognitíven érintett csoportban

Demográfia	Kontroll Átlag (szórás)	Enyhe Kognitív Deficit 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	0.31
Vaszkuláris rizikófaktorok (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 korrigált 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) ^e	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) ^e	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

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.

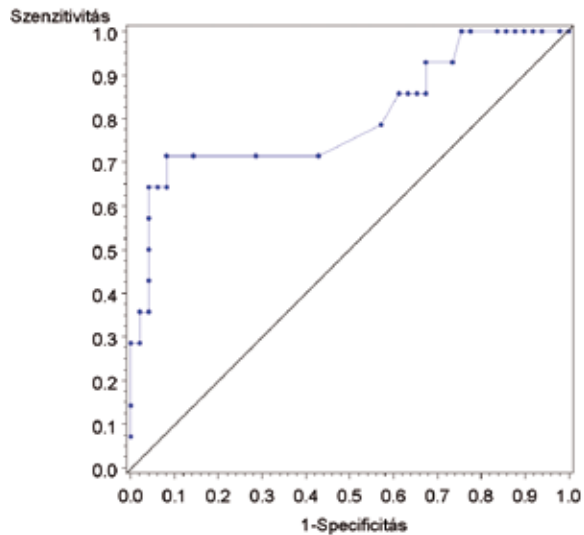
^e Az adott teszt pontozási skálája.

* 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 Depresszió Skála pontszám voltak a kovariánsok.

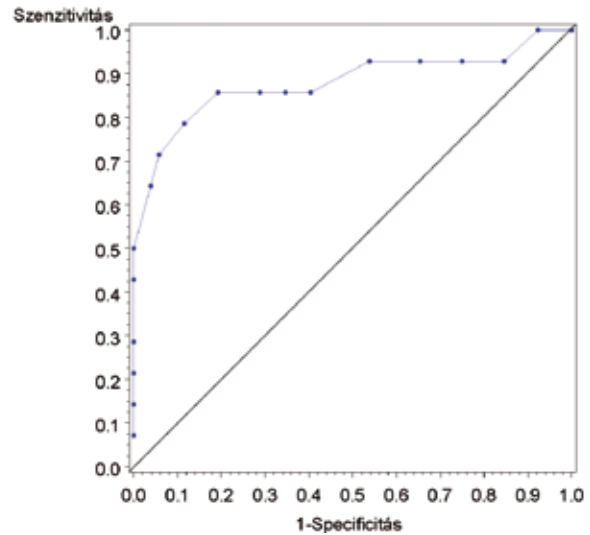
lokalizációk közti asszociációs tanulást vizsgáló PAL teszt (de Rover et al., 2011). Itt a sikeres eredményhez szükséges mind a frontális lebenyhez köthető stratégia kidolgozás, mind a mediális temporális lebeny memória folyamatai, amelyek demenciában elsők között érintett területek (Jones et al., 1970; Jakala et al., 1999).

Vizsgálatunkban a PAL teszt hatékonyságát mértük fel a demenciák megelőző állapotaként ismert enyhe kognitív zavar szűrésében. Eredményeinket olyan globális kognitív státuszt felmérő tesztek eredményeivel hasonlítottuk össze, mint a széles körben használt, rövid idő alatt felvehető Mini Mental State

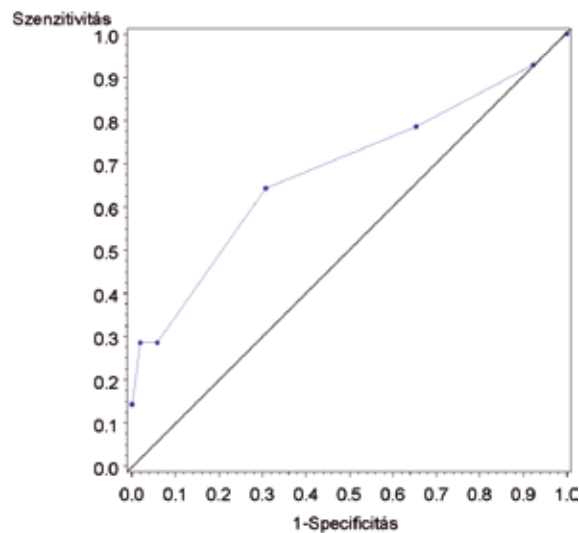
1/A. PAL teszt



1/B. AKV



1/C. MMSE



Examination és a főképp angolszász területen elterjedt Addenbrook Kognitív Vizsgálat.

Ahogy az az 1. táblázatban is látható, az enyhe kognitív zavarban szenvedők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a PAL teszten, mint az egészségesek. Hasonló szignifikáns különbséget mutatott a két cso-

port az AKV teszten elért eredmények tekintetében. A kovariánsok 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 MMSE-nél hatékonyabbnak bizonyult

(1. ábra). Specificitása az Addenbrook Kognitív Vizsgálatánál alacsonyabb, azonban a szűrés szempontjából fontos paraméter, a szenzitivitás tekintetében az AKV teszttel azonos értéket mutat. Fentiek alapján a saját fejlesztésű vizuospiaciális tanulást vizsgáló teszt a demencia szempontjából veszélyeztetett populáció szűrésére alkalmas lehet.

A rizikópopuláció szűrésére alkalmas teszt 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 (Kálmán et al., 2013).

Azt, hogy a szűrésében neuropszichológiai tesztek felhasználhatóak, jelen vizsgálat eredményei mellett számos szakirodalmi adat igazolja. Így az a longitudinális vizsgálat is, ami az Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) adatbázisa alapján készült. Ennek során 320 résztvevőnél értékelték olyan markerek konverziót, azaz demenciába való átfordulást előrelélő képességét, mint az MR vizsgálatmal megállapított lokális agyi kéregvastagság, neuropszichológiai tesztek, likvor amiloid β 1-42 és totál tau protein szint, illetve egyéni rizikófaktorok. Eredményeik szerint a neuropszichológiai teszteken mért teljesítményromlás volt a két éves 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.

A 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).

Arra vonatkozóan, hogy ki tartozhat a veszélyeztetett populációba, tehát kit érdemes szűrni egyértelmű ajánlások nincsenek, de a szakirodalom alapján a demenciák rizikófaktorai, mint például a magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, fejtrauma, vagy a szubjektív megélt memóriaromlás figyelmeztető jel lehet (Emery et al., 2011; de Rover et al., 2011). A memóriapanaszok kapcsán gondolni kell a pszeudodemencia lehetőségére is. Jelen vizsgálatban is szignifikáns volt az összefüggés a Geriátriai Depresszió Skálán elért pontszám és a saját memória-funkciók megítélése között. Ezen túlmenően a fenti rizikófaktorok és az enyhe kognitív zavar között szignifikáns összefüggést nem találtunk, amit a minta kis elemszáma is magyarázhat.

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

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 rizikópopuláció további részletes neuropszichológiai vizsgálata szükséges. Amennyiben az enyhe kognitív hanyatlás igazolódik, az érintettek edukációja, a rizikófaktorok eliminálása és kognitív tréning kezdése javasolt.

Utóbbi jelentőségét támasztja alá az a szisztematikus áttekintő tanulmány is, ami 10 korábbi vizsgálat 305 enyhe kognitív zavarban szenvedő alanyánál végzett kognitív tréning mellett mérsékelte a jelentős terjedő hasznot állapított meg a memória fenntartásában (Gates et al., 2011; Emery et al., 2011). A prevenció szempontjából hasznosak lehetnek az utóbbi években egyre elterjedtebb számítógépes fejlesztő programok is (Rosen et al., 2012).

A kognitív tréning esetén nem feltétlenül kell klinikai körülmények közt végzett gyakorlásra gondolni. Az otthoni olvasás, keresztrejtvényfejtés, illetve a rendszeres közösségbe járás, társasági élet sokat segíthet a hanyatlás lassításában (Verghese et al., 2003). Utóbbi segítségével lenne nagy szerepe az Európában széles körben elterjedt nyugdíjas kluboknak, melyek ezáltal a prevenció fontos szinterei lehetnének.

Konklúzió

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 rendelőkben nagyobb populáció előzetes szűrésére, ami a demenciák megelőzése szempontjából kiemelt jelentőségű.

Pénzügyi támogatás. A vizsgálathoz szükséges anyagi háttérrel az AAL 'Ambient Assisted Living Joint Programme – Call2' pályázat biztosította. (Project Identifier: AAL_08-1-2011-0005 M3W).

Köszönetnyilvánítás. Ezúton is szeretnénk köszönetet mondani a vizsgálatban részt vett személyeknek, valamint az M3W projekt minden tagjának.

Levezető szerző: Dr. Sirály Enikő, Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa J. u. 6. Tel.: 06-1-210-0330/51100
e-mail: esiraly@gmail.com

IRODALOM

- Alexopoulos, P., Ebert, A., Richter-Schmidinger, T., Schöll, E., Natale, B., Aquilar, C.A., Gourzis, P., Weih, M., Perneczky, R., Diehl-Schmid, J., Kneib, T., Förstl, H., Kurz, A., Danek, A., Kornhuber, J. (2010) Validation of the German revised AKV for detecting MCI/mild dementia in AD and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29:448-456.
- Alzheimer Europe (2009) EuroCoDe: prevalence of dementia in Europe/cost of dementia (www.alzheimer-europe.org).
- Bartók, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I. (2001) Validation of the computerized neurocognitive test battery (CANTAB) in Hungary. *Psychiatr Hung*, 16:125-133.
- Blackwell, A.D., Sahakian, B.J., Vesey, R., Semple, J.M., Robbins, T.W., Hodges, J.R. (2004) Detecting dementia: Novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Disord*, 17:42-48.
- Braak, H., Braak, E. (1991) "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes". *Acta Neuropathologica*, 4:239-259.
- Budd, D., Burns, L.C., Guo, Z., Litalien, G., Lapuerta, P. (2011) Impact of early intervention and disease modification in patients with predementia Alzheimer's disease: a Markov model simulation. *Clinicoecon Outcomes Res*, 3:189-195.
- Crum, R.M., Anthony, J.C., Bassett, S.S., Folstein, M.F. (1993) Population based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Am Med Assoc*, 269:2386-2391.
- Chen, K.H.M., Chuach, L.Y.M., Sim, S.K.Y., Chee, M.W.L. (2009) Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain and Cogn*, 72:400-407.
- de Rover, M., Pironti, V.A., McCabe, J.A., Acosta-Cabrero, J., Arana, F.S., Morein-Zamir, S., Hodges, J.R., Robbins, T.W., Fletcher, P.C., Nestor, P.J., Sahakian, B.J. (2011) Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: A functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia*, 49:2060-2070.
- Dudas, R.B., Berrios, G.E., Hodges, J.R. (2005) The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13:3.
- Emery V.O.B. Alzheimer disease: are we intervening too late? (2011) *J Neural Transm*, 118:1361-1378.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., Mc Hugh, P.R. (1975) „Mini-Mental State.” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psych Res*, 12:189-198.
- Gates, N.J., Sachdev, P.S., Fiatarone Singh, M., Valenzuela, M. (2011) Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 11:55.
- Geffen, G.M. Rey Auditory Verbal Learning Test In: Strauss, E., Sherman, M.S., Spreen, O. A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, Oxford, 2010. pp. 776-810.
- Gomar, J.J., Bobes-Bascaran, M.T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P., Goldberg, T.E. (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.
- Jakala, P., Sirvio, J., Riekkinen, M., Koivisto, E., Kejonen, K., Vanhanen, M. (1999) Guanfacine and clonidine, alpha-2 agonists, improve paired associates learning, but not delayed matching to sample, in humans. *Neuropsychopharmacology*, 20:119-130.
- Jones, E.G., Powell T.P. (1970) An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain*, 93:793-820.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A.P., Brand, M., Bullock, R. (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19:136-143.
- Kálmán, J., Pákási, M., Hoffmann, I., Drótos, G., Darvas, Gy., Boda, K., Bencsik, T., Gyimesi, A., Gulyás, Zs., Bálint, M., Sztalóczi, G., Papp, E. (2013) Korai mentális teszt: az enyhe kognitív zavar szűrőtesztjének fejlesztése. *Ideggyogy Sz*, 66:43-52.
- Maguire, E.A., Frith, C.D., Burgess, N., Donnett, J.G., O'Keefe, J. (1998) Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci*, 10:61-76.
- Maturanath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W., Hodges, J.R. (2000) A brief cognitive test battery of differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 11:1613-20.
- Morris, J.C. (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43:2412-2414.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, L., Cummings, J.L., Chertkow, H. (2005) The Montreal cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53:695-699.
- Petersen, R.C., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Roberts, R.O., Jack, Jr. C.R. (2009) Mild cognitive impairment: Ten years later. *Arch Neuro*, 66:1447-1455.
- Petersen, R.C. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256:183-194.
- Reitan, R.M. (1955) The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol*, 19:393-394.
- Rey, A. (1958) *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaire de France .
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Sahakian, B.J., McInnes, L., Rabbitt, P. (1994) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5:266-281.
- Rosen, A.C., Sugiura, L., Kramer, J.H., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli J.D. (2012) Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: A pilot study. *J Alzheimers Dis*, 26:349-357.
- Scharre, D.W., Chang, S.I., Murden, R.A., Lamb, J., Beversdorf, D.Q., Katakai, M., Nagaraja, H.N., Bornstein, R.A. (2010) Self-administered Gerocognitive Examination (SAGE). A brief cognitive assessment instrument for mild cognitive impairment (MCI) and early dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24:64-71.
- Tombaugh, T.N. (2004) Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 19:203-214.
- Vergheze, J., Lipton, R.B., Katz, M.J., Hall, C.B., Derby, C.A., Kuslansky, G., Ambrose, A.F., Sliwinski, M., Buschke, H. (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348:2508-2516 .
- Yesavage, J.A. (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*, 24:709.

Differentiation between mild cognitive impairment and healthy elderly population using neuropsychological tests

Objective: Paired Associates Learning (PAL) test assesses brain functions in those brain regions affected earliest by Alzheimer's dementia. The aim of the present study was to assess the usability of our implementation of the PAL test for screening mild cognitive impairment.

Methodology: Based on Petersen criteria, 14 out of the 63 subjects were diagnosed with mild cognitive impairment. Visuospatial learning was assessed by our implementation of PAL test. The ability of the PAL test to differentiate between study groups was compared to the Addenbrook Cognitive Examination (ACE) and to the Mini Mental State Examination (MMSE). Linear logistic regression was used for statistical analysis, and the results are presented as Receiver Operating Characteristics (ROC) curves. All analyses were performed by SAS 9.2.

Results: All the results of neuropsychological tests differed significantly between the study groups. However, considerable difference could be detected between the tests regarding specificity and sensitivity. The PAL test reached the sensitivity of the ACE, while its specificity was slightly under the ACE. **Discussion:** The PAL test developed in the framework of the present study is found to be able to differentiate between MCI and healthy controls. It outperformed the MMSE in terms of sensitivity and specificity, while it needs comparable time to perform. Its sensitivity, the important parameter for screening, is comparable to ACE, while it needs significantly shorter time and less assistance.

Keywords: mild cognitive impairment, screening, neuropsychological assessment, paired associates learning