

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2867.

FODOR ZSUZSANNA

Pszichiátria
című program

Programvezető: Dr. Réthelyi János, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Csukly Gábor, egyetemi docens

A munkamemória-fenntartás elektrofiziológiai vizsgálata enyhe kognitív zavarban

Doktori értekezés

Dr. Fodor Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Csukly Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Balázs Nóra, Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Knakker Balázs, Ph.D., tudományos munkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Juhász Gabriella, az MTA doktora, egyetemi docens

Dr. Kelemen Anna, Ph.D. Med. Habil., neurológus, gyermekneurológus
főorvos

Budapest
2022

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)	7
1.1 Az Alzheimer-kór	8
1.2 Az enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment, MCI)	9
1.2.1 Az MCI és az Alzheimer-kór kockázati tényezői és prevenciója.....	16
1.2.2 Az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór tünetei.....	18
1.2.3 Az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór terápiája.....	19
1.2.4 A konverzió prediktorai.....	21
1.3 Az EEG szerepe az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór diagnosztizálásában	24
1.3.1 Kvantitatív EEG eltérések	25
1.3.2 Kiváltott válasz vizsgálatok.....	26
1.3.3 Eseményhez kötött spektrális változások	28
1.3.4 EEG funkcionális konnektivitás és hálózati eltérések	31
1.4 A munkamemória modelljei és neurobiológiai korrelátumai	35
2. CÉLKITŰZÉSEK	38
2.1 Az I. vizsgálat célkitűzése - Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban	38
2.2 A II. vizsgálat célkitűzése - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban	40
3. MÓDSZEREK	42
3.1 Etikai engedély	42
3.2 A két vizsgálat résztvevői.....	42
3.3 EEG rögzítés az I. és II. vizsgálat során	44
3.4 Az I. vizsgálatban alkalmazott további módszerek	44
3.4.1 Az I. vizsgálat EEG paradigmája	44
3.4.2 EEG feldolgozás és adatelemzés az I. vizsgálatban	46
3.4.3 EEG forráslokalizáció az I. vizsgálatban.....	48
3.4.4 MR képalkotás.....	49
3.4.5 Az I. vizsgálat statisztikai elemzése	49
3.5. A II. vizsgálatban alkalmazott további módszerek.....	50
3.5.1. A II. vizsgálat EEG paradigmája	50
3.5.2 EEG feldolgozás és adatelemzés a II. vizsgálatban.....	51
3.5.3 Gráfelméleti elemzés	53
3.5.4 Diffúzióval súlyozott MR képalkotás.....	59

3.5.5 A II. vizsgálat statisztikai elemzése.....	59
4. EREDMÉNYEK	61
4.1 Az I. vizsgálat eredményei - Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban	61
4.1.1 Demográfiai és neuropszichológiai jellemzők	61
4.1.2 Viselkedéses eredmények.....	61
4.1.3 Alfa szinkronizáció a késői tanulás/korai fenntartás során	63
4.1.4 Béta szinkronizáció a késői tanulás/korai fenntartás során	63
4.1.5 A késői tanulás/korai fenntartás során mért alfa és béta szinkronizáció összefüggése a neuropszichológiai tesztek eredményeivel és a medialis temporalis lebenyi atrófiával	65
4.1.6 A késői tanulás/korai fenntartás során mért alfa és béta szinkronizáció forráslokalizációja	65
4.1.7 Alfa és béta szinkronizáció a késői fenntartás során és a memóriaterhelés hatása	68
4.1.8 A késői fenntartás során mért béta szinkronizáció összefüggése a neuropszichológiai tesztek eredményeivel és a medialis temporalis lebenyi atrófiával.....	68
4.1.9 A béta szinkronizáció forráslokalizációja a késői fenntartás során.....	68
4.2 A II. vizsgálat eredményei - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban	74
4.2.1 Demográfiai és neuropszichológiai jellemzők	74
4.2.2 Viselkedéses eredmények.....	74
4.2.3 Funkcionális konnektivitás az alfa-frekvenciasávban	76
4.2.4 Funkcionális konnektivitás a béta-frekvenciasávban	78
4.2.5 Az alfa és béta funkcionális konnektivitás összefüggése a medialis temporalis lebenyi atrófiával és a hippocampus rostintegritásával	80
4.2.6 Spektrális elemzés	83
4.2.7 MST hálózati mutatók az alfa-frekvenciasávban	85
4.2.8 MST hálózati mutatók a béta-frekvenciasávban	85
5. MEGBESZÉLÉS	88
5.1 I. vizsgálat – Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban	88
5.1.1 Béta frekvenciatartomány.....	89
5.1.2 Alfa-frekvenciatartomány.....	91
5.1.3 Az I. vizsgálat limitációi.....	91

5.2 II. vizsgálat - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa- és béta-frekvenciatartományban munkamemória-feladat során enyhe kognitív zavarban.....	92
5.2.1 A II. vizsgálat limitációi	98
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	100
7. ÖSSZEFOGLALÁS	102
8. SUMMARY	103
9. IRODALOMJEGYZÉK	104
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	148
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	148
10.2 A disszertációtól független közlemények.....	148
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	149

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AEC-c: korrigált amplitúdó-burkológörbe korreláció (amplitude envelope correlation corrected version)

AK: Alzheimer-kór

AKV: Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat (Addenbrooke's Cognitive Examination)

BC: közöttiség-központiség (betweenness centrality)

BPSD: demenciákhoz társuló viselkedési és pszichés tünetek (behavioral and psychological symptoms in dementia)

CSF: cerebrospinalis folyadék, liquor

DALY: egészségkárosodással korrigált életevek (disability adjusted life years)

DSM 5: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition)

DTI: diffúziós tenzor képalkotás,(diffusion tensor imaging)

EEG: elektroencephalographia

eLORETA: exact low-resolution brain electromagnetic tomography

ERP: eseményhez kötött potenciál (event-related potential)

ERSP: eseményhez kötött spektrális perturbáció (event related spectral perturbation)

FA: frakcionált anizotrópia (fractional anisotropy)

fMRI: funkcionális mágneses magrezonancia képalkotás (functional MRI)

GDS: Geriátriai Depresszió Skála (Geriatric Depression Scale)

ICA: független komponens elemzés (independent component analysis)

IIR: végtelen impulzusválaszú (infinite impulse response) (filter)

IWG: International Working Group

MCI: enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment)

MD: átlagos diffuzivitás (mean diffusivity)

MEG: magnetoencephalographia

MMSE: Mini Mentál teszt (Mini Mental State Examination)

MR: mágneses magrezonancia

MST: minimális feszítőfa (minimum spanning tree)

NIA-AA: National Institute on Aging, Alzheimer's Association

PAL: Párosított Asszociációs Tanulási Teszt (Paired Associates Learning Test)

PLI: fázis késleltetési index (phase lag index)

RAVLT: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt (Rey Auditory Verbal Learning Test)

ROI: kijelölt vizsgálati terület, amelyen az adatkiértékelés történik (region of interest)

SD: standard deviáció

STAI: Spielberger Vonás- és Állapotszorongás kérdőív (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory)

Th: fa hierarchia (tree hierarchy)

TMT: Trail Making Teszt

1. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)

Idősödő társadalmunkban a major neurokognitív zavarok vagy demenciák, köztük a gyakoriságát tekintve kiemelt jelentőségű Alzheimer-kór (AK) egyre növekvő szociális, gazdasági és egészségügyi kihívást jelentenek. A legfrissebb adatok szerint jelenleg világszerte 55 millió beteget szenved demenciában, és számuk az előrejelzések szerint 2050-ig megháromszorozódik (1).

Mivel a demencia kialakulásának rizikója az életkor előrehaladtával nő (65 év felett 5 évente megduplázódik (2)), ezért Magyarországon a társadalom elöregedésével párhuzamosan hasonló növekedés várható (3): a Központi Statisztikai Hivatal becslése szerint 2020 és 2060 között például a 85 és 89 év közötti lakosság száma két és félszeresére fog nőni (4). Magyarországon a 60 év feletti lakosság körében a demencia prevalenciája 7,1% és 7,8% közé tehető nemzetközi epidemiológiai vizsgálatok adatai alapján (ez kb. 160-170 000 beteget jelent), ehhez hasonló az Alzheimer Europe becslése is (kb. 150 000) (5). Ugyanakkor hazánkban az érintettek pontos számának meghatározása nehézségekbe ütközik, mivel a demenciával élő betegekről nem folyik módszertanilag egységes adatgyűjtés, ezért különösen fontos lenne a hazai demenciaellátást felmérő országos demencia regiszter kialakítása (3, 5).

Bár a vezető halálokok között a demencia jelenleg a hetedik helyet foglalja el, azonban a tartós egészségkárosodáshoz és az életminőség csökkenéséhez vezető okok között az egyik legjelentősebb, főként krónikus progresszív lefolyása miatt (6). Magyarországon a 70 év feletti férfiak körében az AK-hoz köthető betegségteher (DALY = egészségkárosodással korrigált életevek (disability adjusted life years), évi 6113,85/100 000 fő) a hatodik, míg a nők esetében a harmadik legnagyobb (csak az ischaemiás szívbetegségek és a stroke előzik meg) (7). Mindemellert a betegek gondozásának feladata sok esetben a családtagokra hárul - különösen azokban az országokban, ahol hiányosak vagy korlátozottan hozzáférhetőek a betegek gondozását és támogatását biztosító szolgáltatások.

A betegek és a gondozók életminőségére és várható élettartamára gyakorolt káros hatásai mellett a demenciával élő betegek ellátása óriási anyagi terhet is ró a társadalomra: ezt 2019-ben világszerte évi 1,3 milliárd dollárra becsülték (világszerte a GDP 0,76%-a), de előrejelzések szerint 2030-ra elérheti az évi 2,8 milliárd dollárt,

melynek mintegy az 50%-át a családon belüli (informális) gondozás költségei teszik ki (8).

Az Alzheimer's Disease International (Nemzetközi Alzheimer Társaság) becslése szerint ugyanakkor a demenciával élők 75%-át nem diagnosztizálják (ez a közepes és alacsony jövedelmű országokban akár a 90%-ot is elérheti) (9).

1.1 Az Alzheimer-kór

A DSM-5 a demencia fogalma helyett a kevésbé stigmatizáló „major neurokognitív betegségek” fogalmat használja, és ebbe a csoportba számos különböző eredetű idegrendszeri betegséget sorol (10).

Az időskori (65 év felett kialakuló) kognitív hanyatlás hátterében az esetek 55-60%-ában az Alzheimer-kór (AK), 15-30%-ában vascularis demencia áll, a harmadik leggyakoribb kiváltó ok pedig a Lewy-testes demencia (11-13).

Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy a demencia tünetei mögött az esetek akár ötödében reverzibilis okok is állhatnak, többek között hormonális eltérések (pl. hypothyresosis) vitaminhiányos állapotok (pl. B12-vitaminhiány, folsavhiány), központi idegrendszeri traumás eltérések (pl. subduralis haematoma), toxikus ártalmak (pl. hepaticus encephalopathia), liquor keringési zavar (pl. normál nyomású hydrocephalus) (14-16).

Az esetek túlnyomó többségéért felelős AK progresszív neurodegeneratív betegség. Okai összetettek és nem pontosan tisztázottak, de a kórfejlődésért felelős molekuláris és celluláris folyamatok már évtizedekkel a kognitív hanyatlás első tüneteinek megjelenése előtt elkezdődnek (17). Kialakulásában szerepet játszhat többek között a neuroinflammáció a microgliák és astrocyták aktivációja révén, az agyi perfúzió károsodása, a koleszterin-lipid anyagcsere zavara, az amyloid-eltávolítás (clearance) sérülése, valamint a bazális előagyi kolinerg neuronok elégtelen működése (18-21). Bár az AK patomechanizmusának számos kiindulópontja lehet, közös jellemző, hogy a fenti folyamatokkal párhuzamosan megindul két fehérje (β -amyloid és hiperfoszforilált tau) zárványtestekben való felhalmozódása. A betegség korai fázisában β -amyloid fehérjéből álló (szenilis) plakkok jelennek meg az idegsejtek körül, először az entorhinalis kéregben, a hippocampusban, a limbikus és a basalis előagyi régiókban, majd a progresszió során a teljes neocortex és legvégül a kisagy területén (22). Fontos

megjegyezni azonban, hogy a β -amyloid plakkok jelenléte önmagában nem igazolja az AK diagnózisát, és nem feltétlenül jár együtt kognitív tünetek megjelenésével (23). Későbbi stádiumban az idegsejteken belül hiperfoszforilált tauprotein-tartalmú neurofibrilláris kötegek (NFT) jelennek meg, kezdetben a trasentorhinalis, majd a limbikus régiókban, végül pedig a teljes agykéreg területén (24, 25). A szenilis plakkokkal ellentétben a tau-lerakódás mértéke összefüggést mutat a kognitív deficittel (26) és előre jelzi a későbbi hanyatlás (27) és atrophia mértékét is (28).

A kóros, megváltozott konformációjú fehérjék toxikus hatással bírnak és végül az idegsejtek degenerációjához vezethetnek, emellett az AK prion-hipotézisének feltételezése szerint képesek lehetnek a prionokhoz hasonló módon az ép szerkezetű fehérjék átalakítására, majd kiszabadulva a neuronokból sejtről-sejtre haladva az anatómiai pályák mentén terjedni (29, 30). A tau patológia medialis temporalis lebenyi területeken kívülre történő propagációját feltehetően éppen a β -amyloid plakkok segítik elő (31, 32). Bár neuropatológiailag az AK diagnózisának feltétele a kétféle zárványtest együttes jelenlétének kimutatása, így az teljes biztonsággal csak post mortem állapítható meg (33), ma már rendelkezésünkre állnak olyan eszközök, melyek az in vivo diagnosztikát segítik. A legszélesebb körben validált képalkotó biomarkerek közé tartozik az amyloid-PET-tel kimutatott kortikális β -amyloid lerakódás, az MR vizsgálattal igazolt, neurodegenerációt jelző medialis temporalis lebenyi atrophia és az FDG-PET-tel kimutatott posterior cingularis és temporoparietalis hypometabolismus (17).

Bár jelenleg is számos kutatás zajlik, de sajnos az AK gyógykezelésére jelenleg még nem áll rendelkezésünkre hatékony terápiás módszer. Talán részben ez is magyarázza, hogy az utóbbi években számos kutatás inkább a potenciális rizikótenyezők felismerésével és a prevencióval, a progresszió lassításával, valamint a kognitív hanyatlás minél korábbi felismerésével foglalkozik. Így került az utóbbi időben a kutatások fókuszába a „demencia előszobájaként” azonosított enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) is.

1.2 Az enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment, MCI)

A demencia kritériumait el nem érő, de észlelhető kognitív károsodással járó állapotok jellemzésére az évtizedek során számos diagnosztikus koncepció látott napvilágot:

többek között a jóindulatú időskori feledékenység (benign senescent forgetfulness) (34), a korfüggő emlékezetkárosodás (age-associated memory impairment) (35), az enyhe kognitív hanyatlás (mild cognitive decline) (36), az enyhe neurokognitív zavar (mild neurocognitive decline) (37), és az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) (38). Bár az egyes kategóriák által meghatározott csoportok nem mindig különülnek el élesen egymástól és a diagnosztikai kritériumok időről időre bírálatok és felülvizsgálatok tárgyai, a kognitív hanyatlás korai diagnosztizálása a későbbi demencia kialakulásának rizikóbecslése, valamint a terápiás beavatkozások időben történő bevezetése szempontjából esszenciális lehet (38).

Az MCI pontos definíciója az idők során jelentős átalakuláson ment keresztül (**1. ábra**), de az alapvető cél mindvégig a betegek egy olyan csoportjának azonosítása volt, akik a kognitív hanyatlás tüneti súlyossága tekintetében az egészséges öregedés és a demencia közötti határon helyezkednek el és fokozott rizikónak vannak kitéve a későbbi progresszió szempontjából (39, 40). Az MCI prevalenciája különböző nemzetközi vizsgálatok adatai szerint a 60 évnél idősebbek körében 15-20% köré tehető (41-43). Az esetek kétharmadában az elsődleges tünet a memória hanyatlása (amnesztikus MCI) (44). Az amnesztikus és a többkomponensű (a memória mellett más kognitív domén funkciócsökkenésével járó) MCI progressziója során leggyakrabban AK alakul ki (38), melynek előrejelzését az AK jellemző biomarkereinek és kockázati tényezőinek kimutatása is segítheti (pozitív β -amyloid és tau PET, kóros liquor β -amyloid és tau, illetve apolipoprotein E ϵ 4 allél hordozása) (41). Ugyanakkor nem minden esetben kezdődő AK áll az MCI háttérében: afázia vagy magatartási tünetek frontotemporalis demenciára (FTD), korai visuospiaciális tünetek Lewy-testes demenciára utalhatnak, kifejezett cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte esetén felmerülhet kezdődő vascularis vagy kevert (vascularis és primer neurodegeneratív) etiológiájú demencia is (41).

Az MCI-t kezdetben a Reisberg-féle Globális Deteriorizációs Skála (Global Deterioration Scale) demenciát megelőző stádiumaként (3 pont) definiálták (1: nincs hanyatlás, 7: demencia miatti vegetatív állapot) (45). Petersen és munkatársai az MCI fogalmát átvették és a neurodegeneratív betegségek egy olyan szakaszaként határozták meg, melynél a kognitív funkciók már objektívizálható módon csökkennek a kortól elvárható teljesítménytől, ugyanakkor a betegek mindennapi funkcionalitása és

aktivitása megtartott, így a károsodás a demencia mértékét nem éri el. Fő céljuk az AK legkorábbi tüneteit mutató betegek azonosítása volt, ezért a diagnosztikai kritériumok elsősorban a memóriazavarra fókuszáltak (38, 40). Ezek a következők voltak: [1] szubjektív memória panaszok (heteroanamnézis útján is megerősítve), [2] objektív memóriakárosodás, korhoz és iskolázottághoz képest csökkent memória funkció, [3] megtartott globális kognitív funkció, [4] megtartott mindennapi aktivitás, [5] demencia kizárható (38).

Petersen és Morris később kibővítették az MCI fogalomkörét, felismerve, hogy bizonyos esetekben a tüneti képet nem a memóriazavar, hanem valamely más kognitív domén zavara dominálja (nem-amnesztikus MCI), illetve, hogy több kognitív funkció is érintett lehet (46). Úgy vélték, hogy az amnesztikus, illetve nem-amnesztikus formák különböző etiológiájúak, így progressziójuk esetén eltérő típusú demenciákba konvergálnak: az amnesztikus forma elsősorban AK-ba, a nem-amnesztikus pedig főleg más típusú demenciákba. Így a kategória némiképp átalakult olyan klinikailag heterogén betegcsoporttá, mely nagyobb kockázatot jelent bármilyen demencia kialakulására (47). Az ekkor meghatározott, és azóta is a klinikai diagnosztika sarokkövét képező kritériumrendszer a következő volt (**1. ábra**):

Kibővített Petersen kritériumok (46, 48):

- *a kognitív képességek szubjektív romlása a korábbi teljesítményhez képest (heteroanamnézis útján is megerősítve)*
- *objektív kognitív károsodás, a korhoz és iskolázottághoz képest elmaradó teljesítmény*
- *alapvetően megtartott globális kognitív funkció*
- *megtartott mindennapi aktivitás, független életvitel megőrzött*
- *demencia kizárható*

Ezt követően 2011-ben a National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) a teljes AK spektrumra vonatkozó diagnosztikai kritériumokat adott ki (49). Ebben az MCI-t egy vagy több kognitív domént érintő állapotként határozzák meg, és nem tesznek különbséget amnesztikus és nem-amnesztikus MCI között. Emellett javaslatot tettek további kritériumokra a típusos AK miatti MCI elkülönítéséhez. Ezek a

következők: [1] kimutatható memóriazavar [2] a kognitív funkciók hónapokon-éveken át tartó progresszív romlása [3] parkinsonismus és vizuális hallucinációk hiánya [4] kifejezett cerebrovascularis elváltozások és vascularis kockázati tényezők hiánya [5] prominens magatartási vagy nyelvi károsodás hiánya (49).

Emellett kiadtak egy kutatási célú kritériumrendszert is, melyben a klinikai tünetek mellett az amyloid patológiát és a neurodegenációt igazoló biomarkerek szerepét hangsúlyozták ki az etiológia és így a jövőbeli kimenetel előrejelzésében, de ezek használatát a rutin klinikai diagnosztikában egyelőre nem javasolták.

A DSM-5 a neurokognitív zavarokon belül a minor neurokognitív zavar fogalmát használja a demenciát el nem érő tünetsúlyosságú állapot meghatározására. A DSM-5 több kognitív domént vizsgál, a diagnózisban a memóriakárosodás prioritása csökken, emellett a kognitív károsodás mellett a viselkedéses tünetekre is kitér. A tüneti besorolás mellett itt is kiemelik, hogy biomarkerek bevonásával az etiológiai osztályozást is pontosítani lehetne. Emellett a DSM-5 is megkülönbözteti az „enyhe neurokognitív zavar AK következtében” kategóriáját, mely nagy átfedést mutat a NIA-AA hasonló csoportjával.

Az enyhe neurokognitív zavar diagnosztikai DSM-5 kritériumai (50):

A. Bizonyíték áll fenn egy, vagy több kognitív területen a korábbi teljesítmény színvonalához képest mérsékelt kognitív hanyatlással kapcsolatban az alábbiak alapján:

1. A személy, vagy megfelelő információval rendelkező hozzátartozó, vagy a klinikus aggodalma a kognitív funkció enyhe csökkenésével kapcsolatban; és

2. A kognitív teljesítmény mérsékelt károsodása, lehetőleg standardizált neuropszichológiai tesztek, vagy ennek hiányában más kvantifikált klinikai mérőeszköz alapján

B. A kognitív deficitek 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 válhat szükségessé)

C. A kognitív deficitek nem kizárólag delíriummal összefüggésben jelentkeznek

D. A kognitív deficitek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (pl. major depresszív zavar, szkizofrénia).

Az európai International Working Group (IWG) kritériumai szintén kutatási körülmények között javasolják biomarkerek használatát. Ebben a kritériumrendszerben az MCI helyett a prodromális AK fogalmát használják, arra építve, hogy az amyloid vagy az amyloid és tau biomarkerek együttes jelenléte az amnesztikus MCI tüneteivel társulva az AK legkorábbi szakaszának felel meg (51, 52).

Látható tehát, hogy az AK és az MCI korábbi, alapvetően kliniko-patológiai megközelítése mellett (vagyis, hogy a tipikus amnesztikus tüneteket mutató betegeknél post mortem nagy valószínűséggel AK-ra jellemző neuropatológiai változásokat találunk) megjelent a klinikai-biomarker megközelítés. Ezt a szemléletet tükrözi a NIA-AA 2011-es, a DSM-5 2013-as és az IWG-2 2014-es kritériumrendszere, ahol a tüneteket mutató személyeknél a biomarkerek jelenléte támogatja az AK miatti MCI diagnózisát, de az nem független a klinikai tünetektől.

Ezzel szemben a NIA-AA által 2018-ban kutatási célra létrehozott AT(N) klasszifikáció az Alzheimer kontinuum biológiai (patológiai) diagnózisát definiálja, melyet kóros amyloid lerakódás és a kóros tau-biomarkerek jellemeznek, a neurodegeneráció mértékétől függetlenül, így azt teljes mértékben a biomarkerekre alapozza és függetleníti azt a klinikai tünetektől (53). Az osztályozás a biomarkereket 3 csoportba sorolja: A (β -amyloid), T (tau) és N (neurodegeneráció). Amennyiben csak az amyloid státusz pozitív (A+T-(N)-) AK-hoz köthető patológiai eltérés, amennyiben pedig amyloid-pozitivitás mellett a neurodegeneráció biomarkerei megjelennek, de kóros tau nem detektálható (A+T-(N)+) AK és ezt kísérő nem-AK-hoz köthető patológiai eltérés állapítható meg (**1. táblázat**).

Összefoglalva látható, hogy a különböző osztályozási rendszerek tüneti diagnózis tekintetében alapvetően a Petersen-kritériumokból indulnak ki, emellett - főleg kutatási körülmények között - egyre nagyobb szerepet kapnak a biomarkerek a tünetek háttérében álló patofiziológiai folyamat azonosítása érdekében.

A szellemi hanyatlást és az MCI-t vizsgáló kutatások esetében az egyik leggyakoribb limitáció az alacsony elemszámok mellett a betegcsoport heterogenitása. Bár erre a kérdésre megoldásul szolgálhat a biomarker-alapú betegségdefiníció, mely többek között az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában már ma is alapvetően döntően része a diagnosztikai folyamatnak, kérdés azonban, hogy Magyarországon mikor tud a mindennapi klinikai gyakorlat részévé válni a biomarkereken alapuló diagnosztizálás.

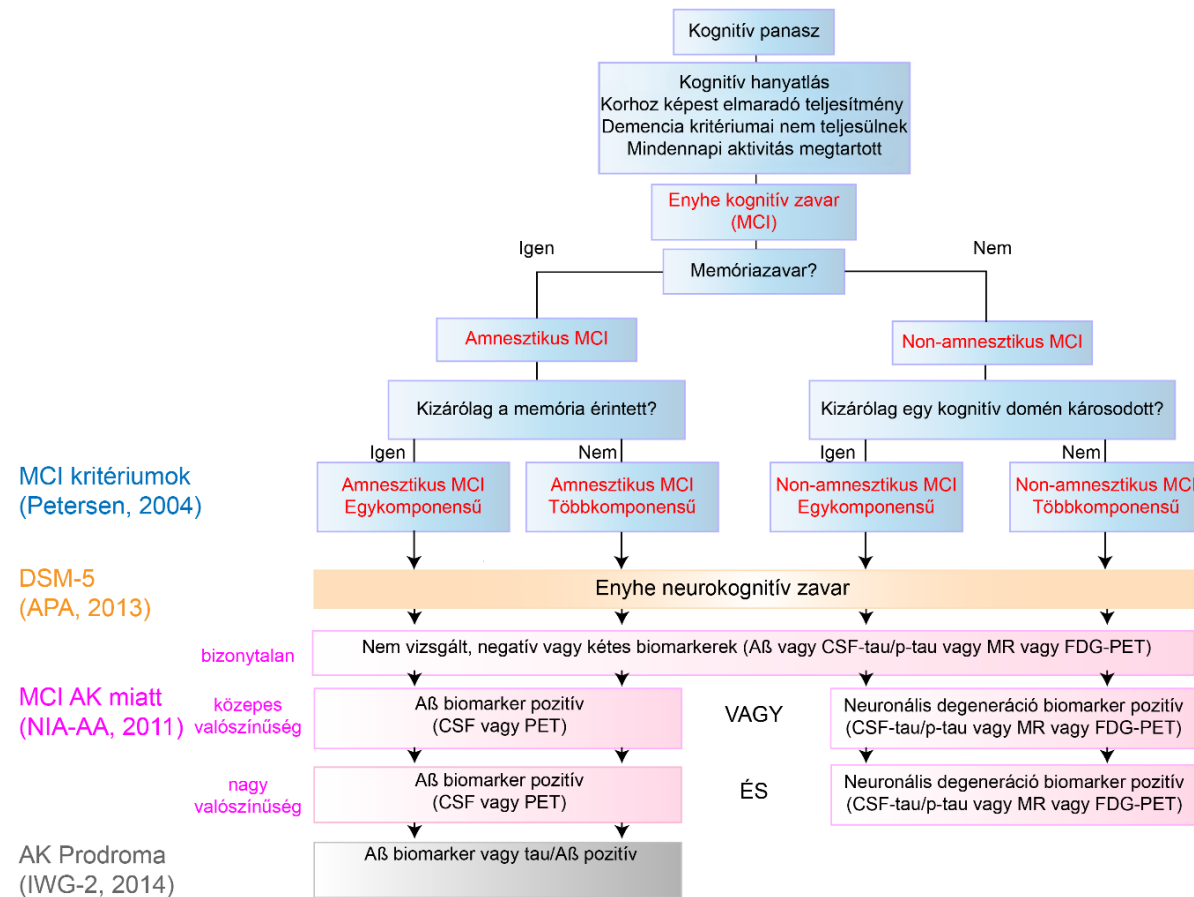
Ennek széles körű elterjedéséhez mindenképpen szükséges lenne, hogy a nehezen hozzáférhető és drága liquor, MR és PET vizsgálatok mellett rendelkezésre álljanak megbízható és olcsó, minimálisan invazív biomarkerek (pl. vérből vagy nyálból kimutathatók). Ezek jelenleg még kutatás tárgyai, bár az előzetes eredmények ígéretesnek tűnnek (54, 55).

Emellett fontos hozzátenni, hogy bár csoportszinten a biomarkerek már a szubjektív kognitív hanyatlás stádiumában előre jelzik a későbbi demencia kialakulását, ugyanakkor az egyénre szabott kockázatmodellezés továbbra is kihívást jelent (56).

1. táblázat Az AT(N) klasszifikáció (forrás: Jack és mtsai 2018) (53)

CSF: cerebrospinalis folyadék, PET: pozitron emissziós tomográfia, MR: mágneses magrezonancia, FDG: fluorodeoxi-glükóz

AT(N) profil			Biomarker-kategória	
A: β -amyloid	T: tau	(N): neurodegeneráció		
<i>CSF Aβ42 vagy Aβ42/Aβ40 arány vagy Amyloid PET</i>	<i>CSF foszforilált tau vagy Tau PET</i>	<i>MR vagy FDG PET vagy CSF össztau</i>		
A-	T-	(N)-	Normál AK biomarkerek	
A+	T-	(N)-	Alzheimer patológiai eltérés	Alzheimer kontinuum
A+	T+	(N)-	AK	
A+	T+	(N)+	AK	
A+	T-	(N)+	AK és egyidejű feltételezett nem-AK eltérés	
A-	T+	(N)-	Nem-AK patológiai eltérés	
A-	T-	(N)+	Nem-AK patológiai eltérés	
A-	T+	(N)+	Nem-AK patológiai eltérés	



1. ábra Az enyhe kognitív zavar (MCI) és a prodromális Alzheimer-kór kritériumainak időbeli alakulása (forrás: Petersen 2016)

(41) *DSM 5: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition)*, *NIA-AA: National Institute on Aging-Alzheimer's Association*, *IWG-2: International Working Group*, *AK: Alzheimer-kór*, *CSF: cerebrospinalis folyadék*, *PET: pozitron emissziós tomográfia*, *MR: mágneses magrezonancia*, *Aβ: β-amyloid*, *p-tau: foszforilált tau*,

1.2.1 Az MCI és az Alzheimer-kór kockázati tényezői és prevenciója

Az MCI és az AK legjelentősebb kockázati tényezője az életkor. Az AK gyakorisága 60 éves kor után körülbelül 10 évente megduplázódik (57). Hasonlóképpen az MCI esetében is az életkor az egyik fő rizikótényező: míg 60-65 év között a prevalencia 6,7%, addig 80-85 év között 25,2% (58). Az MCI gyakrabban érint férfiakat (59), ezzel szemben a AK-os betegek többsége nő, ennek hátterében többek között a magasabb várható élettartam, illetve az alacsonyabb iskolai végzettség is állhat (60).

A genetikai rizikótényezők szerepe az esetek kb. 1-5%-át kitevő korai kezdetű AK kialakulásában kifejezettebb, ennek hátterében leggyakrabban az amyloid prekursor protein, a preszenilin1, illetve a preszenilin2 mutációja áll (61). Az esetek túlnyomó többségét adó, késői kezdetű MCI és AK esetén a kérdés összetettebb, és valószínűleg genetikai, környezeti és életmódi tényezők együttes hatásaként alakul ki a betegség (62). A késői AK és az MCI legismertebb genetikai kockázati tényezője a lipidek metabolizmusában szerepet játszó apolipoprotein E ϵ 4 allél hordozása (63), ugyanakkor közelmúltban végzett nagymintás genom-szintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) több, mint 40 rizikóallélt azonosítottak, melyek hordozása az AK kialakulásának megnövekedett kockázatával jár (64).

Mindemellett azonban egyre több bizonyítékunk van arra nézve, hogy a kognitív hanyatlásnak számos olyan rizikótényezője van, melyek életmódi változtatásokkal módosíthatóak. A demenciák megelőzésével foglalkozó Lancet bizottság 2020-as jelentésében 12 olyan rizikófaktort azonosított, melyek együttesen a demencia kockázatának akár 40%-át teszik ki, ezeket korosztályos bontásban közölték, a szükséges intervenciók időpontjának megfelelően (65).

A fiatalkor (45 éves kor alatt) fontos védőtényezője az oktatásban eltöltött idő, mely az élet későbbi szakaszában rendelkezésre álló kognitív tartalékot befolyásolja (66). A megtartott kognitív tartalék (rezerv) fontos neurobiológiai jelei közé tartozik többek között a megőrzött funkcionális konnektivitás, különösen a frontális és temporális agyterületek között (67-69).

A középkor (45 – 65 év között) rizikófaktorai közé tartozik a magas vérnyomás, kóros mértékű alkoholfogyasztás (>21 egység/hét), az elhízás (30 feletti BMI), a traumás agysérülés, valamint a kezeletlen halláskárosodás (65). Bár ez utóbbi esetében az

etiológia további tisztázásra szorul, korábbi kutatások szerint a halláskárosodás összefüggést mutat a hippocampus és a temporalis lebeny atrófiájával.

Az időskor (65 év fölött) legfontosabb rizikótényezői: a dohányzás, a szociális izoláció, a fizikai inaktivitás, a diabetes és a légszennyezettségnek való kitettség. Ezen kívül ide sorolják még a depressziót is (70, 71), bár itt az összefüggés feltehetően két irányú, ugyanis a depresszió a demencia prodroma részét is képezheti (72, 73). A dohányzás toxikus és az érrendszerre gyakorolt hatásán keresztül növelheti a demencia rizikóját (74) és feltehetően a légszennyezés is hasonló mechanizmuson keresztül hathat (75).

Más kutatások ezeken kívül fontos rizikófaktorként azonosították az obstruktív alvási apnoe-t, mely 25 százalékkal is növelheti a demencia kialakulásának valószínűségét (76, 77). Ezen kívül korábbi szívbetegség vagy stroke elsősorban a nem-amnesztikus MCI és a vascularis demencia kialakulásának kockázatát növeli (78).

Megemlítendő, hogy szintén emeli az MCI és az AK rizikóját bizonyos gyógyszerek krónikus használata, amelyek közül kiemelendők az antikolinerg szerek (79), míg a benzodiazepinekkal (80-82) valamint a protonpumpa-gátlókkal kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények (83-85). A fentiek közül számos kockázati tényező potenciálisan módosítható, így a prevencióban alapvető szerepet játszhat (86, 87).

A védőtényezők közé tartozik a rendszeres testmozgás, mely elősegíti az egészséges testsúly elérését és hosszú távú fenntartását, csökkenti a cukorbetegség kialakulásának kockázatát, javítja a szív- és érrendszer állapotát, valamint a hippocampalis neurogenezist is elősegítheti. (88, 89). Emellett a mediterrán diéta rizikócsökkentő hatását is megerősítették (90). Nagy várakozások voltak a kognitív tréningek védőhatásával kapcsolatban, és bár több vizsgálatban sikerült a kognitív teljesítmény rövid távú javulását elérni, ez számos esetben csupán átmeneti volt, így ezek hosszú távú hatékonysága megkérdőjeleződött az utóbbi időben (91, 92).

A prevenció népegészségügyi jelentőségét jól jelzi, hogy számos nagy vizsgálat foglalkozik ezzel a kérdéskörrel. Ezek közé tartozik a FINGER study is (Finnish Geriatric Intervention Study), melyben a korábban kevésbé sikeresnek bizonyult, egy területen alkalmazott intervenció helyett multimodális, több területre kiterjedő prevenció megközelítést használtak. Ennek során enyhe kognitív tüneteket mutató, 60 év felettek körében gyógyszerelési és életmódbeli változtatásoknak (táplálkozási tanácsadás, fizikai aktivitás, kognitív tréning, szociális aktivitás) köszönhetően a

kognitív teljesítmény szignifikáns javulását érték el a kétéves követési időszak során. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a kockázati tényezők csökkentése már rövidtávon is képes lehet a demencia kialakulásának rizikóját mérsékelni (86, 93).

1.2.2 Az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór tünetei

Tipikus kórlefolyás esetén a tünetek jellemzően időskorban, 65 éves kor felett jelentkeznek. Egy nagymintás multicentrikus vizsgálat adatai és becslései alapján egy 70 éves, preklinikai stádiumú AK beteg esetében (akinél megtartott kognitív teljesítmény mellett β -amyloid akkumuláció igazolható) a preklinikai szakasz becsült időtartama 10 év, az ezt követő prodromális szakasz 4 évig tart, majd a demencia szakasza 6 évet ölel fel, vagyis összességében a betegség lefolyása akár 20 évig is tarthat (94), ugyanakkor a kórlefolyást számos tényező befolyásolhatja, többek között az életkor, a nem, illetve az egyéb társbetegségek (95, 96).

A neuropatológiai változások a tipikus klinikai tünetek megjelenésénél akár évtizedekkel korábban kezdődhetnek (53). Mivel ebben a preklinikai fázisban memóriapanaszok még nem jelentkeznek, ezért a korai felismerésben a biomarkerek szerepe elengedhetetlen (97). Ezt követően a prodromális szakasz korai jele lehet az alvászavar (98) vagy a szaglás romlása (99), de depressziós tünetek is jelentkezhetnek (100).

Ezt követően, az MCI stádiumban jellemzően már a beteg, illetve közeli hozzátartozói is érzékelik a kognitív funkciók hanyatlását, mely neuropszichológiai tesztekkel is objektivizálható mértékű. Ekkor a beteg tüneteit gyakran még kompenzálni tudja, így a mindennapos életvitelben azok nem okoznak jelentős zavart, a beteg önállósága megőrzött. Jellemzően a rövid távú memória és az implicit tanulás károsodik először, emellett jelentkezhet szótalálási nehézség, az összetett figyelem vagy a végrehajtó funkciók zavara, a szintéziskészség romlása, de a percepció, mozgás, a nyelvi funkciók, és a szociális kogníció zavara is előfordulhat, összetett, bonyolult feladatok megoldása nehézséget jelenthet.

Emellett a memóriapanaszok gyakran hangulatzavarral is együtt járhatnak. A korai stádiumú demencia és a depresszió elkülönítése sokszor nehéz, mivel a demencia korai szakaszában sokszor dominánsak a hangulati tünetek (pszeudodepresszió) és idős korban depresszió esetén pedig gyakran előfordulnak kognitív tünetek

(pszeudodemencia) (101). Nem egységes annak megítélése, hogy a depresszió a demencia rizikófaktora vagy pedig a már említett prodroma része. Valószínűleg a fiatalabb korban kezdődő depresszió az AK független rizikófaktora, míg az időskor elején, a demencia kialakulása előtti 1 éves időtartamon belül jelentkező depressziós tünetek inkább a demencia prodroma részei (100). Akárcsak a demenciával érintett betegek, úgy az MCI betegek körében is gyakrabban fordulnak elő hangulatzavarok, mint az átlagnépességben: körükben a depresszió prevalenciája 25-40% között mozog (102, 103) és az érintetteknél a későbbi kognitív hanyatlás általában súlyosabb mértékű (104). Emellett egyéb, a demenciához társuló viselkedési és pszichés tünetek (behavioral and psychological symptoms in dementia, BPSD) is gyakoriak, mint például apátia, szorongás, ingerlékenység (105).

Az AK korai stádiumában a hippocampushoz köthető deklaratív epizodikus memória érintett legnagyobb mértékben, emellett gyakran tájékozódási zavar is felléphet. Ezt követi közepsúlyos stádiumban a végrehajtó funkciók és a szemantikus memória hanyatlása. Ezen kívül súlyosbodnak a viselkedéses és pszichés tünetek (pl. apátia, agitáció, agresszió, zavartság, hallucinációk, deluzív tünetek). Sok esetben végül ezen tünetek jelentkezése eredményezi a beteg orvosi vizsgálatát, hospitalizációját. Súlyos stádiumban érintetté válik az összes kognitív domén, károsodnak a motoros és vegetatív funkciók, a beteg végül elveszíti öngondoskodási képességét (96, 106).

1.2.3 Az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór terápiája

Annak ellenére, hogy számos kutatás irányul az AK megfelelő kezelésére, jelenleg nem áll rendelkezésünkre a betegség lefolyását módosítani képes gyógykezelési módszer. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy megfelelő terápiával a tünetek és az életminőség javítása lehetséges, de ehhez elengedhetetlen a betegség minél korábbi felismerése. Sajnos az MCI és az AK világszerte és Magyarországon is aluldiagnosztizált (5). A farmakoterápia alapvető célja a kognitív tünetek javítása és a betegség progressziójának lassítása, valamint a viselkedéses és pszichés tünetek kezelése.

Szubjektív kognitív hanyatlásban, illetve MCI-ben a kognitív tünetek javítására adhatók ún. nootrop szerek, melyek javítják a mikrocirkulációt valamint az idegsejtek anyagcseréjére és kommunikációjára kedvező hatással bírnak. Ezek közül a kognitív tünetek javításában hatásosnak bizonyult az EGb 761 ginkgo biloba készítmény (107,

108), valamint a nicergolin (109). Ez utóbbi azonban Magyarországon 2013 óta mellékhatása (ergotizmus) miatt MCI-ben nem alkalmazható (110). A vinpocetin és a piracetam hatékonyságával kapcsolatban jelenleg még nem áll rendelkezésünkre elég bizonyíték (12, 110). Bár a nootropikumok alkalmazása a hazai klinikai gyakorlatban elterjedt, hozzá kell tenni, hogy azok az Alzheimer-kór kezelését definiáló nemzetközi irányelvekben nem szerepelnek.

Az AK enyhe és közepsúlyos formájában alkalmazhatók a centralis acetilkolinészteráz-gátló készítmények (pl. donepezil, rivastigmin), melyek mind a kognitív, mind a magatartási tünetekre kedvező hatással bírnak (111). Közepes súlyossági szinttől kezdve a terápia kiegészíthető az NMDA receptor antagonistá memantinnal (112). Ezek a szerek bár képesek a tünetek enyhítésére, a degeneratív folyamat megállítására nem alkalmasak, és MCI kezelésében nem törzskönyveztettek (113-115).

Sokszor kihívást jelent a nem-kognitív (BPSD) tünetek megfelelő kezelése is, melyek rendkívül gyakoriak: az agitáció például a betegek akár 70%-ánál is előfordulhat (116). Az acetilkolinészteráz-gátlók ezek kezelésében is jótékony hatásúak lehetnek: a donepezil a depressziós tüneteket, az apátiát és a szorongást javítja, míg a rivastigmin az irritabilitás, az agitáció és az agresszió mérséklésében hatékony (110, 117). A memantin-kezelés szintén csökkenti az irritabilitás, az agitáció, az agresszivitás, előfordulását, emellett a deluzív tünetek kezelésében is hatékony (12, 118).

Bár számos vizsgálat alapján a demenciához társuló depresszió kezelésben a szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló (SSRI), a monoaminooxidáz gátló, illetve a kombinált hatásmechanizmusú készítmények (venlafaxine, mirtazapine) hatékonyak bizonyulnak, azok a magyarországi ajánlások szerint a demencia-szindrómákhoz társuló BPSD tünetek terápiajában nem indikálhatók (110, 119).

Az antipszichotikumok alkalmazása idős korban fokozott óvatosságot igényel, az atípusos szerek közül leginkább a risperidon és a tiaprid használata terjedt el, emellett a haloperidol is alkalmazható például az agresszivitás enyhítésére (120). Vizsgálatok tárgyát képezi, de a jelenleg Parkinson-kóros betegek körében használt pimavanserin AK-ban is hatékonyak tűnik a pszichotikus tünetek kezelésében (121).

A kumulálódó hosszú hatású benzodiazepinek alkalmazása, illetve általában a benzodiazepinek tartós használata mindenképpen kerülendő (122), így az alvászavar kezelésekor is elsősorban nem farmakológiai módszerek javasoltak (120).

Bár az elmúlt évtizedekben számos kísérlet volt a betegség lefolyását módosító kezelések kifejlesztésére, sajnos ezek a fázis III. vizsgálatok során nem bizonyultak hatásosnak (123). Sikertelennek bizonyultak a tau aggregációt és hiperfoszforilációt gátló hatóanyagok, valamint az anti-amyloid kezelési stratégiák is: az aktív immunizáció után a passzív immunizációs gyógyszervizsgálatok közül is számosat is leállították eredménytelenség miatt (124).

Az első elfogadott, a betegség lefolyását módosító anti-amyloid gyógyszer az aducanumab, melyet az FDA gyorsított eljárás során hagyott jóvá 2021 júniusában, ez azonban nagy vihart kavart és éles viták övezik a mai napig is (125). Az aducanumab egy humán monoklonális antitest, amely szelektíven kötődik a β -amyloidhoz. Bár így sok év után végre rendelkezünk betegségmódosító kezeléssel, sokak szerint a klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményeket mutattak és gyógyszer hatásosságára nincs kellő bizonyíték. Emellett mellékhatásai sem elhanyagolhatóak, ugyanis a kezelt betegek 40%-ánál „amyloidhoz kötött képalkotó abnormalitást” (amyloid related imaging abnormality), átmeneti agyödémát, illetve mikrovérzéseket észleltek (126). Az Európai Gyógyszerügynökség legutóbbi döntése szerint az aducanumab forgalomba hozatali engedélyének elutasítását javasolta (127).

1.2.4 A konverzió prediktorai

Az MCI felismerésének jelentőségét elsősorban az adja, hogy a betegcsoport rizikópopulációnak tekinthető: míg az egészséges idősök körében a demencia incidenciája 1-4%, addig az MCI betegek demenciába történő konverziós rátája akár évi 8-15% is lehet (39, 40). MCI betegek körében háromszor nagyobb a kockázata 2-5 éven belül a demencia kialakulásának az életkorban illesztett kontrollokhoz képest (58). Bár a progresszió jellemzően két-három éven belül bekövetkezik, azonban az MCI felismerését követően a konverzió előtt hosszabb idő, akár nyolc év is eltelhet (128). Emellett fontos megjegyezni, hogy nem minden MCI beteg mutat progressziót, sőt, egy részük (14-56%-uk) állapota 1-3 éven belül javulást mutathat, különösen akkor, ha a tünetek háttérben kezelhető okot azonosítottak (58, 129).

Bár az MCI heterogén csoportot takar, azonban az állapot felismerésének és elkülönítésének klinikai jelentőségét a betegek megnövekedett rizikója adja, emellett a diagnózis rövid távú instabilitása (eltérő kimenetele) ellenére végül a betegek

többségénél demencia alakul ki (130, 131). Emellett épp ez a klinikai heterogenitás motivál számos kutatást olyan biomarkerek felderítésére, melyek segítségével azonosíthatóak a később konverziót mutató betegek.

A progresszió legfontosabb és elsődleges prediktora az életkor, melynek előrehaladtával egyre nagyobb a valószínűsége a demencia kialakulásának (132-134).

A neuropszichológiai tesztek fontos és megbízható eszközei a fokozott rizikójú MCI betegek szűrésének. Ezek közül a korai diagnosztizálásban kiemelt szerepe van a tér-vizuális memóriát és a késleltetett felidézést vizsgáló teszteknek, melyek a legérzékenyebbek bizonyultak (135-137). A súlyosabb érintettség (nagyobb mértékű és/vagy több területet érintő deficit) - különösen amnesztikus tünetek dominanciája esetén – rosszabb prognózist vetít előre (138, 139). Az egyén saját korábbi teljesítményéhez viszonyított romlása még érzékenyebben képes előre jelezni a progresszió veszélyét, ezért különösen fontos a betegek tartós gondozása, követése (140). Ugyanakkor a neuropszichológiai tesztek érzékenységet csökkenti, hogy a gyakorlási hatás még akár egy-két évvel később is befolyásolja az eredményeket, mely használhatóságukat korlátozza (141).

Bár a komorbid neuropszichiátriai tünetek gyakoriak MCI betegeknél, prediktív szerepükkel kapcsolatban az eredmények egyelőre ellentmondásosak (142, 143).

Az apolipoprotein E ϵ 4 hordozói státusz az átlagpopulációban az MCI és AK jól megalapozott rizikófaktora (144), ugyanakkor MCI betegek konverziójának előrejelzésében a kutatások vegyes eredményeket hoztak: voltak, melyek erős rizikófaktoroként azonosították (63, 145, 146), mások egyáltalán nem, vagy csak marginális mértékű összefüggést találtak (147, 148). Összességében úgy tűnik MCI betegeknél az APOE ϵ 4 hordozói státusz mérsékelt összefüggést mutat az AK-ba történő progresszióval (149).

Ezen kívül a cerebrovasculáris betegségek, valamint a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok megléte (hypertonia, elhízás, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, dohányzás) a későbbi AK-ba vagy vascularis demenciába történő konverzió nagyobb rizikójával jár (150, 151).

A β -amyloid és tau felszaporodásának in vivo biomarkerei egyre növekvő szerepet töltenek be a korai diagnosztizálásban és különösen kombinációban használva a legpontosabb diagnosztikai lehetőséget jelentik (152). A β -amyloid 42 (A β 42) a szenilis

plakkok kialakulásával párhuzamosan kisebb mértékben választódik ki a liquorba, így csökkent szintje, az alacsony A β 42/A β 40 arány, illetve az alacsony A β 42/tau arány kórjelző értékű lehet (153-155). A neurofibrilláris kötegek in vivo biomarkere a tau és a foszforilált tau (p-tau) emelkedett szintje a liquorban (156). Bár a liquor biomarkerek érzékenyek és egyértelműen jelzik a patológiai folyamat megindulását, invazivitásuk miatt kérdéses mennyire alkalmazhatók a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Éppen ezért nagy várakozások vannak a vérplazma alapú biomarkerek fejlesztésével kapcsolatban. Ezek esetében a legnagyobb kihívást az jelenti, hogy a liquorral összehasonlítva a β -amyloid és a foszforilált tau sokkal alacsonyabb koncentrációban vannak jelen a vérben (156). A technológia fejlődésének köszönhetően azonban ma már rendelkezésre állnak olyan mérési technikák (immuno-magnetic reduction, single-molecule array), melyek segítségével ezek érzékenyen kimutathatók (157). A potenciális plazma biomarkerek közé tartoznak az amyloid és a tau patológia ismert eltérései (A β 42/40, p-tau) (158-160), a neurofilamentum könnyű lánc fehérje (NFL), mely a neuronális sérüléseket érzékenyen jelző axonális fehérje (158, 159), illetve a neuroinflammáció különböző, gliasejtekhez köthető biomarkerei (GFAP, YLK40, sTREM2) (161, 162). Bár a közelmúlt kutatásai rendkívül ígéretes előzetes eredményeket mutattak kísérleti körülmények között, a módszerek standardizálása még kezdeti fázisban tart (55).

Az AK képző biomarkerei közül a legmegalapozottabb a medialis temporalis lebeny strukturális MR-rel igazolt atrófiája (52, 163). A temporalis lebenyi atrophia amnesztikus MCI-ben is korán megjelenik és specifikus marker, ugyanakkor az MCI nem-amnesztikus típusában sok esetben nem jellemző (164-166). A medialis temporalis lebeny és a hippocampus atrófiájának és progressziójának mértéke korrelál a demenciába átalakulás valószínűségével nemcsak az MCI betegeknél, de megtartott kognitív teljesítmény esetén is (136, 164, 167-169). Az eltérések már egy-két évvel a kognitív hanyatlást megelőzően kimutathatók és a későbbi progresszió előrejelzésében hatékonyságuk elérheti, sőt bizonyos vizsgálatok szerint akár meg is haladhatja a liquor biomarkerekéét (167, 170). Kizárólag MR paraméterek alapján az AK 80% illetve afölötti szenzitivitással és specificitással azonosítható, azonban az MCI esetében vegyesebb kép rajzolódik ki ~50% és 90% közötti szenzitivitási és specificitási értékekkel (171)

Az agyban felszaporodó β -amyloid kimutatása lehetséges PET vizsgálat során amyloid PET nyomjelzők segítségével. MCI betegeknél a fokozott kontrasztanyag-megkötés (pozitív lelet) a jövőbeli progressziót valószínűsíti (172, 173). Eddigi adataink alapján az amyloid PET vizsgálat az egyik leghasznosabb eszköz lehet a klinikai kimenetel előrejelzésében, különösen más biomarkerekkel kombinálva (174). Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy patológiás amyloidlerakódás egészséges időseknél is előfordulhat, különösen az életkor előrehaladtával (175). Az amyloid mellett a tau-fehérje PET vizsgálattal történő kimutatása is elérhetővé vált, mióta az FDA 2020 májusában engedélyezte a F-18 flortaucipir tau-nyomjelzőt. Bár további vizsgálatokra van szükség a klinikai hatékonyság vizsgálatához, de a kezdeti eredmények biztatóak (176).

Ezenkívül az MCI progressziójának fokozott rizikóját jelezheti a szaglászavar (177, 178), illetve a kognitív panaszok mellett megjelenő járáslassulás is, melyet motoros kognitív kockázat szindrómaként (motoric cognitive risk syndrome) azonosítottak (179, 180).

1.3 Az EEG szerepe az enyhe kognitív zavar és az Alzheimer-kór diagnosztizálásában

A kognitív hanyatlás diagnosztizálásában és a rizikóbecslésében használt és a korábbi fejezetekben részletezett vizsgálóeljárások közül számos magas költségekkel jár és nehezen hozzáférhető, ezért nagy szükség volna költséghatékonyabb és jobban elérhető eszközökre a korai és minél szélesebb körű diagnosztizálás érdekében. Az EEG potenciálisan betöltheti ezt a szerepet, alacsonyabb költségei, hordozhatósága, non-invazivitása és szélesebb körű hozzáférhetősége révén (181, 182).

Az AK során megjelenő kóros β -amyloid és tau depozitumok a pre- és posztzinaptikus potenciálok zavarához, a szinaptikus plaszticitás csökkenéséhez, az idegsejtek pusztulásához, így a neuronális hálózatok funkcionális és strukturális károsodásához vezet, melyek az EEG-n megváltozott ritmusmintaként jelennek meg (183-185). Mivel az EEG lehetővé teszi az idegrendszeri aktiváció kiemelkedő időbeli felbontású, milliszekundumos pontossággal történő mérését, ezért már azelőtt képes lehet kimutatni a betegség által okozott neurofiziológiai eltéréseket (pl. a kortikális területek közti abnormális szinkronizációt), mielőtt még bekövetkezne a kortikális atrophia (vagy MR-rel kimutatható lenne), ezért vannak, akik úgy gondolják, hogy az EEG a betegség korai

szakaszának érzékelésében akár a strukturális MR érzékenységét is meghaladhatja (186, 187).

1.3.1 Kvantitatív EEG eltérések

A klinikai elektrofiziológiai gyakorlatban az AK legszembetűnőbb jele az EEG diffúz lassulása és a koponya hátsó régiói felett jelentkező alfa-ritmus eltűnése (188-191). A diffúz lassulás kifejezettebb a korai kezdetű AK betegeknél, mint a késői (65 éves kor után) kezdetű AK esetén, emellett korai betegségkezdetnél sokszor több fokális és diffúz abnormalitás is megjelenik (191, 192). Ezek az EEG-n szabad szemmel is látható eltérések a későbbiekben súlyosabb tüneti képet és gyorsabb progressziót vetítenek előre, ugyanakkor MCI-ben még nem feltétlenül jelennek meg, különösen időskori tünetkezdet esetén (191-193).

Ezért a korai diagnosztizálásban különösen fontos szerepe lehet a kvantitatív EEG-nek. Korábbi vizsgálatok egybehangzó eredményei alapján AK-ban számos spektrális változás történik: a betegség korai szakaszában először a relatív théta-teljesítmény növekszik meg és a béta-teljesítmény csökken, ezt követi a csúcsfrekvencia és a relatív alfa-teljesítmény csökkenése, végül a relatív delta-teljesítmény növekedése: összegződve ezek adják a tipikus diffúz lassulás képét az EEG-n (181, 188, 189, 194) A gamma oszcillációkkal kapcsolatos kutatások ellentmondásos eredményeket mutattak (189, 195, 196).

Követéses vizsgálatok eredményei alapján a delta és théta teljesítmény növekedése és az alfa- és béta-teljesítmény csökkenése már a később progressziót mutató MCI betegeknél is bekövetkezik, mely felveti annak lehetőségét, hogy ezek a konverzió predikcióját is elősegíthetik (197-199). Kimutatták azt is, hogy a spektrális eltérések topológiai eloszlása követi a β -amyloid és a tau-lerakódás terjedését (24, 200, 201), így indirekt módon a neuropatológiai progresszióról is információt nyújthatnak (188, 202).

Emellett fontos kiemelni, hogy a spektrális EEG-eltérések korrelációt mutatnak számos neuropszichológiai teszt eredményeivel (Mini Mentál Teszt (MMSE), Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat (AKV), Globális Deteriorizációs Skála (GDS), Alzheimer's Dementia Assessment Scale kognitív alszála (ADAS-Cog)) valamint a strukturális károsodás markereivel, így a hippocampus és a temporalis valamint occipitalis lebenyi atrophia mértékével (202-207).

1.3.2 Kiváltott válasz vizsgálatok

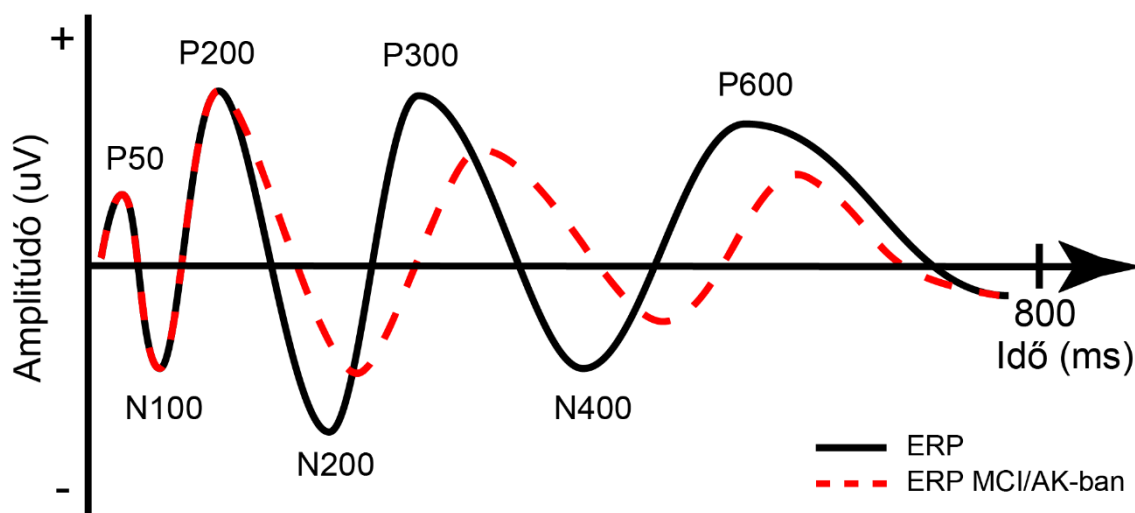
Az eseményhez kötött kiváltott válaszok (ERP) a szenzoros, kognitív vagy motoros események által generált elektromos potenciálok, melyek neurobiológiailag a kortikális piramissejtek serkentő és gátló (excitatorikus és inhibitoros) posztszinaptikus potenciáljainak szummációjából származnak és segítségével az információfeldolgozás és a magasabb rendű kognitív funkciók idegrendszeri korrelátumai vizsgálhatóak (208).

A korai szenzoros folyamatokhoz köthető, az inger megjelenését követő nagyjából kétszáz milliszekundumon belül megjelenő ERP komponensek (P50, N100 és P200) esetében jellemzően nem találtak szignifikáns eltéréseket AK-ban (209), ugyanakkor MCI betegeknél a repetitív stimulusra bekövetkező, a szenzoros kapuzáshoz köthető P50 amplitúdó szuppresszió csökkenését és a P200 latencianövekedését írták le, mely a figyelem és az irreleváns ingerek kiszűrésének zavarát jelezheti (210).

Bár voltak olyan vizsgálatok, melyek AK-ban és később progressziót mutató MCI betegeknél leírták az akaratlagos figyelmi folyamatokhoz, az ingerek automatikus értékeléséhez (célinger – nem célinger) és kognitív kontrollhoz köthető N200 komponens amplitúdócsökkenését és latencianövekedését (211, 212), azonban egy közelmúltban megjelent áttekintő tanulmány alapján a témában eddig végzett kutatások többsége nem talált szignifikáns eltéréseket (213).

A demenciakutatásban a legszélesebb körben vizsgált kiváltott válasz a P300 komponens, mely az új ingerek felismerésével, a munkamemória kontextusfüggő frissítésével, a gátlási (inhibitoros) kontrollal és a szelektív figyelmi folyamatokkal mutat összefüggést (208, 214). Számos korábbi vizsgálat egybehangzó eredményei szerint AK-ban a P300 komponens amplitúdója csökken és latenciája nő (215-217) és ezek a változások szoros korrelációt mutatnak a tünetek súlyosságával is (213, 218, 219). A P300 latenciájának követése emellett hasznos lehet a gyógyszeres kezelés hatékonyságának monitorozásában is, kolinészteráz-inhibitorral történő kezelés esetén ugyanis a kognitív tünetek változásával párhuzamos dinamikát követ: kezdeti javulást (csökkenést) követően platófázisba ér, majd a kezelés kezdetét követő 6-12 hónappal kezdődően ismét megnyúlik (220-222). Bár MCI-ben is találtak hasonló eltéréseket (210, 212), sőt arra nézve is vannak eredmények, hogy P300 változásai a későbbi progressziót is előre jelezhetik (223), ugyanakkor MCI betegek és egészséges idősök között az eddigi vizsgálatok többsége nem talált szignifikáns különbséget (213).

Az N400 komponens a kontextusfeldolgozás elektrofiziológiai markere, mely az új és szemantikailag inkongruens ingerekhez, a szemantikai és nyelvi feldolgozáshoz, valamint a felismerési emlékezethez kapcsolódik (224), a P600 vagy késői pozitív komponens (late positive component) pedig az epizodikus és a deklaratív memória kódolási és felidézési folyamataival mutat összefüggést (225). Az N400 és a P600 komponenseket Olinchey és munkatársai kombinált szóismétlési és szemantikai kategorizálási feladattal vizsgálták és AK-ban csökkent N400 és P600 effektust találtak egészséges kontrollokkal-összehasonlítva (226). Emellett eredményeik szerint az N400 és a P600 eltérések MCI-ben összefüggést mutattak a progresszió valószínűségével (225).



2. ábra A legfontosabb ERP eltérések sematikus áttekintése MCI-ben és AK-ban.

Korábbi vizsgálatok elsősorban a késői komponensek eltéréseit írták le MCI-ben és AK-ban: az N200, P300, N400 és P600 komponens amplitúdócsökkenését és latencianövedését.

Összességében a kirajzolódó kép azt mutatja, hogy a korai, szenzoros kiváltott potenciálok kevésbé érintettek AK-ban és MCI-ben, ugyanakkor a magasabb rendű kognitív folyamatokat tükröző, időben később megjelenő potenciálok változásai (P300, N400, P600 amplitúdócsökkenése, valamint az N200, P300 és N400 latencianövekedése) az AK ígéretes korai markerei lehetnek, illetve hasonló eltérések kevésbé robusztusan, de MCI-ben is megjelennek (2. ábra) (189, 213). Hozzá kell

tennünk azonban, hogy hasonló eltéréseket más neuropszichiátriai kórképekben (Parkinson-kór, szkizofrénia, depresszió) is leírtak, így ezek nem tekinthetők specifikus markereknek (189, 227-229). Ezenkívül fontos látnunk, hogy a kiváltott válaszok eltérései – különösen az MCI betegcsoport esetében – jellemzően akkor voltak kimutathatóak, amikor ezeket komplex, a figyelmet és a végrehajtó funkciókat jobban igénybe vevő feladatok közben vizsgálták (pl. n-vissza, Sternberg-teszt), és kevésbé jelentek meg az egyszerűbb, alacsonyabb rendű kognitív funkciókat igénybe vevő vagy passzív feladatok során (pl. kakukktojás-paradigma) (213, 230). Erre tekintettel, saját vizsgálatainkban összetett munkamemória-paradigmákat alkalmaztunk (Sternberg-teszt, illetve Párosított Asszociációs Tanulási teszt (Paired Associates Learning Test, PAL)), melyek feltételezésünk szerint alkalmasak lehetnek a kognitív hanyatlás korai elektrofiziológiai eltéréseinek kimutatására.

1.3.3 Eseményhez kötött spektrális változások

Bár korábbi vizsgálatok számos MCI-hez köthető ERP-eltérést azonosítottak (210), az események által kiváltott idegrendszeri válaszok nem csak időbeli változásokat mutatnak, hanem frekvencia-specifikus különbségek is köthetőek hozzájuk. A különböző frekvenciatartományok jelerősségének időbeli változásának elemzését teszi lehetővé az eseményhez kötött spektrális perturbáció (event-related spectral perturbation, ERSP), mely a spektrális teljesítmény alapvonalától számított relatív változásait méri (231). Az ERSP kutatásokban alkalmazott nevezéktan szerint egy adott frekvenciasávban az eseményhez kapcsolódó teljesítménynövekedést eseményhez kötött szinkronizációnak (ERS), a teljesítmény csökkenését pedig eseményhez kötött deszinkronizációnak (ERD) nevezzük.

Fontos különbség a klasszikus ERP vizsgálatokhoz képest, hogy az ERSP a kiváltott válaszok mellett az időben később megjelenő, indukált aktivitást is képes megragadni. Ez a kiváltott válaszoktól eltérően, nem az inger által meghatározott, rövid időszámban jelenik meg, ezért a kiváltott potenciálok feldolgozása során kiátlagolódik, és kevésbé, vagy egyáltalán nem jelenik meg az ERP görbéken. Ennek különösen nagy jelentősége van a magasabb rendű, időben elhúzódó kognitív folyamatok - így többek között a munkamemória vagy a végrehajtó funkciók – vizsgálata esetében. Emellett korábbi

kutatások is megerősítették, hogy az ERSP segítségével az MCI-ben megjelenő eltérések érzékenyebben kimutathatóak, mint a klasszikus ERP analízissel (232).

A delta-frekvenciasáv kiváltott oszcillációit (event-related oscillation) auditoros és vizuális kakukktójas-paradigmák során vizsgálták: a célinger által kiváltott delta-válasz csökkenését írták le AK-ban (233) és MCI betegeknél (234, 235), valamint korrelációt mutattak ki az MCI betegek frontális delta ERS csökkenése és frontális lebenyi atrófiája között (236).

Az théta ERS elsősorban a frontális-centralis középvonali területeken figyelhető meg különböző kognitív paradigmák, így például munkamemória-feladatok során (237-240).

A théta-aktivitás a munkamemória-feladatok fenntartási szakasza során a memóriaterheléssel párhuzamosan nő (240, 241) és összefüggést mutat az új információk sikeres kódolásával és a kognitív kontrollal (237, 242, 243). AK-ban és MCI-ben a théta ERS csökkenését mutatták ki figyelmi és munkamemória-feladatok során (244-247), mely a felülről lefele irányuló (top-down) figyelmi kontroll zavarát jelezheti (245, 247). Ezen kívül MCI betegeknél az n-vissza feladat során mért indukált théta-válasz csökkenése a későbbi progresszióval is összefüggést mutatott (245).

Az alfa oszcillatorikus aktivitást a figyelem felülről lefelé irányuló (top-down) modulációjával (248, 249) és az irreleváns információk szűrésével hozták összefüggésbe (250-253). Klimesch gátlásmélete szerint az alfa-oszcilláció a kortikális excitabilitást szabályozza, és így a feladat szempontjából irreleváns neuronpopulációk gátlásán keresztül vesz részt a releváns információk felülről lefelé irányuló (top-down) kapuzásában (250, 253), bár bizonyos eredmények szerint az alfa oszcillációk inkább a releváns ingerek felerősítésében játszhatnak szerepet (254).

A munkamemóriát és a végrehajtó funkciókat érintő feladatok során MCI-ben és AK-ban számos korábbi vizsgálat eredménye szerint az alfa-aktivitás csökkent modulációja jellemző. Csökkent alfa ERD-t mértek MCI és AD betegeknél go/no go feladat során (247) munkamemória-feladatok tanulási/kódolási (232) és felidézési szakaszában (255), és csökkent alfa ERS-t az irreleváns ingerek kiszűrése során (256), valamint munkamemória-feladatok fenntartási szakaszában (257). Ehhez hasonlóan, a figyelemmel összefüggő alfa teljesítménymoduláció beszűkülését írták le MCI-ben (258). Ezzel szemben Deiber és munkatársai eltérő eredményre jutottak: követéses vizsgálatukban figyelmi és munkamemória-feladat (n-vissza) során az MCI betegek és a

később kognitív hanyatlást mutató kontroll alanyok megnövekedett alfa és béta reaktivitást (ERD-t) mutattak. Ezt kompenzatorikus mechanizmusként értelmezték (ti. a figyelem megfelelő működéséhez több erőforrást kell mobilizálniuk az MCI és a progrediáló kontroll alanyoknak). Sajnos vizsgálatukban csak a kontroll résztvevőket követték, így nincs arról információnk, hogy ezek az eltérések előrejelzik-e MCI-ben a demenciába történő konverziót (246).

A béta frekvenciasáv aktivitását kezdetben főként a szenzoros-motoros funkciókkal, a motoros képzelettel és az akaratlagos mozgásokkal összefüggésben vizsgálták. Az utóbbi években végzett kutatások azonban azt mutatták, hogy a béta oszcillációk a kognitív és a munkamemória feladatok során is fontos szerepet játszanak (259-261), mind a figyelmi modulációban (260), mind a feladat sikeres teljesítéséhez szükséges új információk aktív fenntartásában a memóriafenntartás során (262-264).

Számos korábbi vizsgálat során csökkent béta ERS-t mutattak ki MCI betegeknél figyelmi és munkamemória-feladatok során (246, 257, 260, 265), mely a későbbi progresszióval is összefüggést mutatott (265). Ezen kívül egy magnetoencefalográfias (MEG) vizsgálat során AK-ban csökkent indukált béta ERD-t mértek munkamemória-feladat során (266).

Irodalmi adatok szerint a kiváltott és indukált gamma-aktivitás is fontos szerepet játszik a szenzoros, a figyelmi és memóriafeladatokban (267), és egyes kutatások vizsgálták is a gamma-frekvenciasáv eltéréseit AK-ban (268). Ugyanakkor a feladatokhoz kötött gamma-aktivitás vizsgálatát rendkívül nehezíti az, hogy a skalpról elvezetett EEG feldolgozásánál különösen körültekintően kell eljárni, hiszen az esetleges (főleg izommozgás-eredetű) műtermékek legnagyobb mértékben a gamma-frekvenciasávot kontaminálhatják (269).

Összefoglalóan a korábbi vizsgálatok eredményeiből kirajzolódó kép azt mutatja, hogy MCI-ben és AK-ban az oszcillatorikus reaktivitás csökkenése jellemző, különösen a figyelmet, a végrehajtó funkciókat, illetve a munkamemóriát igénybe vevő feladatok során, mely a feladat szempontjából releváns agyterületek aktiválásának zavarát tükrözheti (232, 257, 270, 271).

Saját vizsgálatunkban a dinamikus oszcillatorikus változásokat az alfa és béta frekvenciasávban vizsgáltuk, melyek a figyelmi, a végrehajtó funkciók, valamint a

munkamemória megfelelő működésében rendkívül fontos szerepet játszanak (250, 253, 272).

Az alfa- és béta-teljesítmény a munkamemória-feladatok egyes szakaszai (tanulási/kódolási, fenntartási, felidézési) során dinamikus változást mutat. A tanulási/kódolási fázisban megjelenő deszinkronizációt a fenntartási szakasz során szinkronizáció, majd a felidézés során ismét deszinkronizáció követi (237, 248, 251, 263, 273-275). A fenntartási szakasz során mindkét frekvenciasáv teljesítménynövekedése érzékenyen tükrözi a memóriaterhelés, és így a kognitív igénybevétel növekedését (251, 264, 274, 276).

1.3.4 EEG funkcionális konnektivitás és hálózati eltérések

A funkcionális konnektivitást, valamint az agyi hálózatokat vizsgáló kutatásokat többek között az a felismerés motiválta, hogy a lokális idegrendszeri aktivitások tanulmányozása csak korlátozott betekintést enged a magasabb rendű agyi funkciók működésébe. A magasabb rendű kognitív funkciók ugyanis a különböző, specializált, funkcionálisan összekapcsolt agyi területek közötti kommunikációra és összehangolt működésére támaszkodnak, melynek koordinációjában a neuronális oszcillációk szinkronizációja kulcsszerepet játszik (277-279). Mindez számos, a neuronális szinkronizáció mérését lehetővé tevő elektrofiziológiai módszer kifejlesztéséhez vezetett. Ezek egy része a kapcsolatok erősségének meghatározásakor az elvezetett jelek amplitúdójára, másik része azok fázisára fókuszál.

Az EEG jelek funkcionális kapcsoltságának meghatározásánál mindkét megközelítés (amplitúdó-, vagy fázisalapú) esetében kihívást jelent, hogy az idegszövetben kialakuló elektromos potenciálok nem maradnak lokálisak, hanem a térfogatvezetésnek köszönhetően a térben terjednek, emiatt egy közös forrás aktivitása több csatornán is megjelenhet, amely hamis konnektivitási eredményekhez vezethet (280). Rendelkezésre állnak azonban olyan funkcionális konnektivitási paraméterek, melyekkel kiküszöbölhető a térfogatvezetés torzító hatása, ezek közé tartozik többek között a fázisalapú fázis késleltetési index (phase lag index, PLI) vagy az amplitúdó-alapú korrigált amplitúdóburkológörbe-korreláció (amplitude envelope correlation corrected version, AEC-c) (281, 282).

Számos korábbi kutatás egybehangzó eredménye szerint az MCI és AK-os betegeket megnövekedett théta (283-285) és csökkent nyugalmi (resting-state) funkcionális konnektivitás jellemzi az alfa- és béta-frekvenciatartományban (189, 279, 285-289), míg a delta-frekvenciasáv esetében ellentmondásosak ez eredmények (285, 288, 290). Ugyanakkor a kognitív (elsősorban memória) feladatokhoz kötött funkcionális konnektivitással kapcsolatban jóval kevesebb adat áll rendelkezésünkre, és az eddigi kutatások is vegyes eredményeket hoztak (291-293).

Az ellentmondásokat részben magyarázhatja, hogy egyes vizsgálatokban olyan funkcionális konnektivitási paramétereket használtak, melyek nem korrigálták a térfogatvezetés hatását és ez befolyásolhatta a korábbi eredményeket (294, 295). Saját vizsgálatunkban ennek kiküszöbölése érdekében a funkcionális konnektivitást az AEC-c-vel mértük, mely nem érzékeny a térfogatvezetés hatására és az AK betegcsoportban más konnektivitási paraméterekkel összehasonlítva a legmegbízhatóbbnak bizonyult (285).

A megfelelő funkcionalitáshoz azonban az egyes agyi régiók közötti kapcsolatokon túl a az agyi hálózatok optimális szervezettsége is szükséges (296), mely lehetővé teszi a helyi információfeldolgozást (szegregáció) és az információk hosszú távú (long-range) integrációját (279, 297). Korábbi kutatások alapján az egészséges agyi hálózatok költséghatékony optimális kis világ-hálózatokként írhatóak le, melyek az erős lokális összekapcsoltságot a hatékony hosszú távú kapcsolatokkal ötvözik (298).

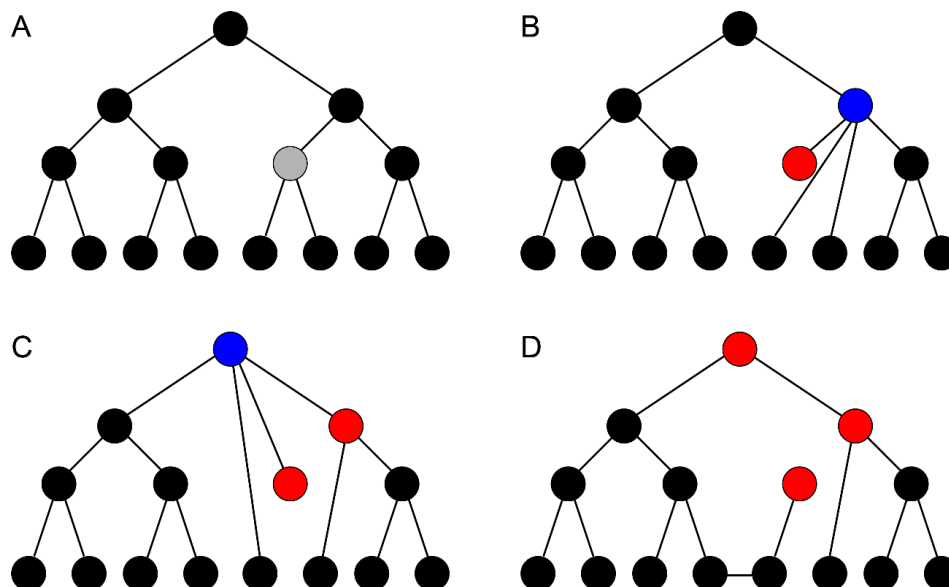
Az MCI és az AK kutatásában a hálózati topológia vizsgálata azért lehet különösen fontos, hiszen az AK-hoz köthető neuropatológiai folyamatok a szinaptikus transzmisszió zavarához és a hálózati kapcsolatok sérüléséhez vezetnek, így azt diszkonnekciós szindrómaként azonosították (299). A hálózati elemzés emellett integratív megközelítés nyújthat, mely segíthet megérteni, hogy a kortikális atrophia és a funkcionális zavarok hogyan kapcsolódnak egymáshoz a kórfejlődés során, valamint új korai diagnosztikai és prediktív neurofiziológiai markerek felderítéséhez vezethet (189, 279, 296, 300, 301).

Korábbi kutatások alapján az MCI-ben és AK-ban kimutatható hálózati zavarok kulcsszereplői a hubok (279). Ezek a csomópontok a hálózatok középpontjai, melyekből nagyszámú kapcsolat indul ki, és melyeket magas relatív fontossági paraméterek (pl. fokszám, közöttség-központiság) jellemeznek és elősegítik az optimális

információáramlást, ezáltal központi szerepet töltenek be az egészséges agyi hálózatok szervezésében (279, 302). AK-ban a hub-régiók kifejezett sérülékenységet mutatnak (279, 301, 303-307), és feltételezések szerint a globális hálózati károsodás hátterében is elsősorban a hub-csomópontok károsodása áll (279, 306).

A betegség progressziója során a hálózati károsodás egyes szakaszait a „hub túlterhelődés és meghibásodás” foglalja össze (279). Az idegi aktivitás, a funkcionális konnektivitás és a hub-aktivitás fordított U-alakú összefüggést követ: kezdetben, az MCI korai szakaszában növekszik, majd a késői MCI-ben és AK-ban csökkenést mutat (306). Ezzel párhuzamosan a hub-csomópontok kezdeti zavarának következtében a hálózat információáramlása a nagyobb központiságú hub-csomópontok felé irányul, ami azok túlterhelődéséhez és végül meghibásodásához vezethet (279). A „hub-túlterhelődés és meghibásodás” fázisai a **3. ábrán** láthatók.

Végül a neuropatológiai folyamatok, és így a betegség előrehaladásával párhuzamosan az agyi hálózatok szervezettsége is károsodik, a moduláris felépítés széttöredezik, a hálózati topológia pedig az optimális kis világ struktúrától véletlenszerűbb elrendeződés felé mozdul el, mely az információátvitel hatékonyságának csökkenéséhez vezet mind nyugalmi (resting-state) (279, 301, 305, 308), mind kognitív feladatokhoz kötött aktivitás során (308, 309). A hálózati eltérések mértéke korrelál a strukturális károsodás mértékével, a klinikai tünetek súlyosságával és a betegség időtartamával is (279, 310), és a változások a betegség korai stádiumában először az alfa frekvenciatartomány hálózatait érintik (301).



3. ábra Hub-túlterhelődés és meghibásodás (Stam 2014 alapján) (279)

A: A normál agyi hálózatok sematikus hierarchikus faként ábrázolhatóak. A legalacsonyabb szinten lévő csomópontok az elsődleges szenzoros és motoros régióknak feleltethetők meg, míg a magasabb szinten levő csomópontok, illetve hubok a magasabb szintű asszociációs régiókat reprezentálják. Az egyes csomópontok központisága alulról felfelé növekszik. A példában szürkével jelöltük azt a csomópontot, ahonnan a károsodás kiindulhat.

B: A csomópont meghibásodása: akut fázis. Az a hálózati forgalom, amely a meghibásodott csomóponthoz (piros) futna be, a hierarchia magasabb szintjein lévő csomóponthoz (kék) kerül átirányításra.

C: Amikor az ábra B részén kékkel jelölt csomópont is meghibásodik (most pirossal látható), a bejövő forgalom egy része - beleértve a kezdeti sérült csomópontból származó forgalmat - átirányításra kerül a hierarchia még magasabb szintjére, a hálózat központi csomópontjához (hub, kék). Ennek a hierarchia csúcsán álló csomópontnak a központisága és forgalmi terhelése ez által megnövekszik, mely végül a hub „túlterhelődéséhez” vezet.

D: Krónikus fázis. Ha a túlzott forgalmi terhelés miatt a hierarchia csúcsán levő csomópont megsérül, az alsóbb szinteken lévő csomópontok forgalma csak lokálisan tud átirányításra kerülni. Így a központi csomópont hálózati forgalma és központisága csökken, de mindeközben a hierarchikus felépítés sérül és a hálózaton belüli kommunikáció hatékonysága romlik. Ez a „hub-meghibásodás” fázisa.

1.4 A munkamemória modelljei és neurobiológiai korrelátumai

Kutatásunk során az elektrofiziológiai aktivitást munkamemória-feladatok során vizsgáltuk. A munkamemória dinamikus rendszer, mely az információ rövid ideig tartó átmeneti tárolását és feldolgozását, manipulálását biztosítja (311, 312).

Számos különböző munkamemória-modell látott napvilágot, ezek közül a legismertebb Baddeley és Hitch többkomponensű modellje, mely szerint a munkamemória rendszere a központi végrehajtóból, a fonológiai hurokból, a téri-vizuális vázlattömbből és az epizodikus pufferből áll (313). A központi végrehajtó szerepe elsősorban az alrendszerek irányításában van, a figyelem alokációjáért és a különböző érzékszervek felől jövő információk összehangolásáért és feldolgozásáért felel. A fonológiai hurok vagy verbális munkamemória feladata a beszéden alapuló információ feldolgozása és kezelése. Két része különíthető el: a fonológiai tár, mely az információ rövid távú tárolásáért felel és az artikulációs hurok, mely a felidézésben játszik szerepet. A téri-vizuális vázlattömb a fonológiai huroktól független (azzal párhuzamosan működő) alrendszer, mely a téri és vizuális információk tárolásáért és feldolgozásáért felel és a téri tájékozódásban és a téri feladatok tervezésében és végrehajtásában játszik fontos szerepet. A modell később egy további komponenssel, az epizodikus pufferral egészült ki, mely a munkamemória komponensei és a hosszú távú memória közti kapcsolatot biztosítja (313).

Baddeley és Hitch többkomponensű modellje mellett azonban az utóbbi időkben egyre inkább előtérbe kerültek a munkamemória ún. „állapot alapú” (state-based) modelljei (312). Ezek alapvetően azt hangsúlyozzák, hogy a munkamemória feladatok során az információk rövid távú fenntartása a figyelem belső reprezentációk felé fordításával magyarázható – legyen szó szemantikai hosszú távú emlékezetéről, szenzoros vagy motoros ingerekről. Így a munkamemória korlátozott kapacitása, illetve az irreleváns ingerek proaktív interferenciája is a figyelmi prioritizálás következményeként értelmezhető. Az ide tartozó elméletek közé tartozik az aktivált hosszú távú memória (vagy beágyazott folyamat) modell, illetve a szenzoros toborzás (sensory recruitment) modell.

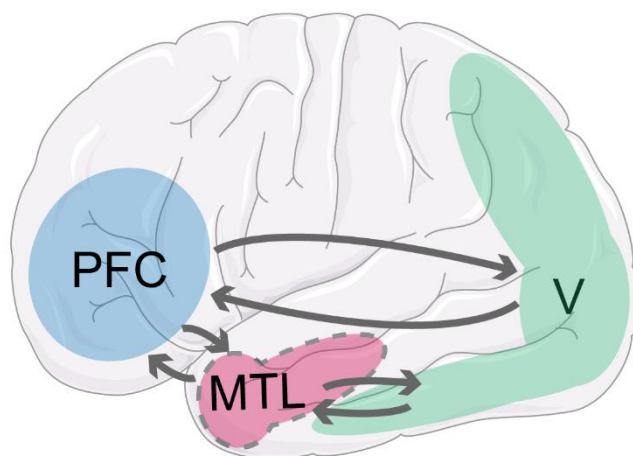
Cowan beágyazott folyamat modellje három egymásba ágyazott emlékezeti rendszert különít el: ezek közül a legszűkebb a figyelmi fókusz, mely az aktivált információnak az a része, amelyre éppen tudatosan figyelünk, ennek kapacitása négy információegység.

Ennél tágabb a hosszú távú memóriának az az aktivált része, mely az elvégzendő feladat szempontjából releváns információkat tartalmazza a legtágabb szint pedig maga a hosszú távú memória (314). Oberauer modellje ehhez nagyon hasonló felépítésű: ebben elkülöníti a szűk figyelmi fókuszot (melybe csak egy információegység fér), a direkt hozzáférés területét (ez a figyelmi fókuszra felel meg) és a hosszú távú emlékezet aktivált részét (315).

A munkamemória szenzoros toborzási (sensory recruitment) modellje azon alapul, hogy az információ rövid távú megőrzését és fenntartását ugyanazok a neurális struktúrák és rendszerek támogatják, melyek a kódolás során a percepcióban vesznek részt (**4. ábra**) (316). Ez utóbbi hipotézis azért is került az utóbbi időben előtérbe, mert a képalkotó vizsgálatok technikai fejlődésének köszönhetően egyre több direkt bizonyíték áll rendelkezésünkre (leginkább a vizuális munkamemória területén), hogy a munkamemória során megőrzött és fenntartott reprezentációk azon kérgi területeken tárolódnak, melyek ezek feldolgozásában a munkamemóriától függetlenül is részt vesznek. Többváltozós mintázatelemzés (multivariate pattern analysis) segítségével számos funkcionális mágneses magrezonancia (fMRI) vizsgálatban kimutathatóak voltak a tárolt vizuális ingerek reprezentációi munkamemória-feladatok során az elsődleges látókéregben, az occipitalis, a ventralis occipitotemporalis és a parietalis kéregben (317-321). Emellett a szenzoros kéregbeli reprezentációk precizitása összefüggést mutatott a memóriateljesítménnyel (322).

A prefrontalis lebeny perzisztens aktivitása munkamemória-feladatok során régóta ismert (323), azonban szerepe valószínűleg kevésbé az információk tárolásában, sokkal inkább a feladatspecifikus, az ingerek feldolgozásában és tárolásában részt vevő kérgi területek aktiválásában, modulálásában és a felülről lefelé irányuló (top-down) kontrollban van (317, 324, 325), mely elősegítheti a feladat szempontjából irreleváns információk kiszűrését, illetve a releváns ingerek felerősítését (312). A prefrontalis kéreg mellett fontos szabályozó szerepe lehet a medialis temporalis lebenynek is, mely a tárolt reprezentációk előhívását támogathatja (326). A felülről lefelé irányuló hatások közvetítésében elsősorban a prefrontalis lebeny és az alfa és béta funkcionális konnektivitás szerepét hangsúlyozzák (327-330), bár ennek pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert (331).

Összefoglalva, a szenzoros toborzás hipotézise szerint a munkamemória folyamatok az ingerek reprezentációinak feldolgozásáért felelős kortikális régiók, a prefrontális kéreg, valamint a medialis temporalis lebeny fenntartott aktivitására és összehangolt működésére támaszkodnak (332-334). Eredményeinket a későbbiekben ennek az elméleti keretnek (szenzoros toborzási hipotézis) megfelelően értelmeztük.



4. Ábra: A vizuális munkamemória szenzoros toborzási modellje (saját ábra)

A munkamemória megfelelő működéséhez a prefrontális kéreg, a medialis temporalis kéreg és a reprezentációk feldolgozásáért felelős kortikális régiók fenntartott aktivitása és összehangolt működése szükséges. A hosszú távú kapcsolatok fenntartásában az oszcillatorikus szinkronizációnak fontos szerepe lehet (326, 330, 334).

PFC: prefrontális cortex, MTL: medialis temporalis lebeny, V: vizuális információfeldolgozásért felelős területek. Az ábrához a Servier Medical Art grafikáját használtuk fel (<http://smart.servier.com>).

2. CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozatban bemutatott munka során a munkamemória-fenntartás elektrofiziológiai eltéréseit vizsgáltuk MCI-ben. A disszertáció célja a kutatás eredményeinek bemutatása, valamint a legfrissebb irodalmi adatokkal való összevetése. A disszertációban bemutatott két vizsgálat célja olyan funkcionális neurobiológiai markerek vizsgálata volt, melyek elősegítik az időskori kognitív hanyatlás, és ezen belül kiemelten a munkamemória zavara mögött álló alapvető pszichofiziológiai és idegéletteni mechanizmusok azonosítását. Feltevésünk szerint a vizsgálatban alkalmazott EEG módszer jelentős mértékben elősegítheti az MCI háttérében álló neurális folyamatok pontos körvonalazását, mivel a sűrű elektródás, 128 csatornás mérőrendszer az elektrofiziológiai folyamatok nagy felbontású idő- és térbeli lokalizációját teszi lehetővé.

A korábbi vizsgálatok fókuszában elsősorban a nyugalmi (resting-state) aktivitás állt, ezzel szemben jóval kevesebb adat áll rendelkezésünkre arról, milyen EEG eltérések jellemzik a feladatokhoz – így például a munkamemória működéséhez - kötött aktivitást (335).

A munkamemória és a téri-vizuális memória zavara az MCI legkorábbi jelei közé tartozik (336-339), ezért az ezen területek felmérését segítő feladatok, mint amilyen a Sternberg-teszt és a Párosított Asszociációs Teszt (PAL), különösen alkalmasak a kognitív hanyatlás korai észlelésére, valamint a későbbi demencia kialakulásának magasabb kockázatának előrejelzésére (336, 338, 340). Emellett korábbi vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a memóriefeladatok során mért EEG paraméterek alapján az MCI betegek pontosabban különíthetők el az egészséges résztvevőktől, mert a csoportok közötti különbségek kifejezettebben jelennek meg, mint a nyugalmi EEG-n (255, 341). Ezért kutatásunkban memóriefeladatok során vizsgáltuk a résztvevőket.

2.1 Az I. vizsgálat célkitűzése - Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban

Elsődleges célunk az enyhe kognitív zavarban a munkamemória fenntartási szakaszát kísérő spektrális eltérések idő- és térbeli mintázatának vizsgálata, illetve az oszcillatorikus aktivitáskülönbségek háttérében álló források azonosítása volt az alfa és

béta frekvenciatartományban. A korábbi kutatások többsége az alfa- és a béta-frekvenciasáv csökkent reaktivitását írta le MCI-ben és AK-ban munkamemóriát és a végrehajtó funkciókat érintő feladatok során (271), így csökkent alfa és béta ERD-t tanulás és felidézés során (232, 255, 257, 342, 343), és csökkent ERS-t a fenntartási szakasz során (257, 265). Voltak ugyanakkor olyan vizsgálatok, mely során MCI-ben megnövekedett reaktivitást mértek, ennek háttérében értelmezésük szerint az állhat, hogy a feladat teljesítéséhez a betegeknek nagyobb kognitív erőforrás-mobilizációra van szükségük, mely az EEG-n megnövekedett reaktivitásként jelenhet meg (246).

Egészséges alanyok esetében kimutatták, hogy az alfa és a béta-aktivitás a memóriaterhelés mértékével párhuzamosan nő, így érzékenyen tükrözi a kognitív igénybevételt (237, 252, 264, 274, 276). Ugyanakkor a korábbi kutatások eddig nem vizsgálták, hogy MCI betegeknél ez a feladat nehézségéhez alkalmazkodó (adaptív) moduláció megőrzött-e.

Emellett, bár a korábbi EEG-kutatások számos, a munkamemóriához kötött spektrális eltérést azonosítottak, nem vizsgálták, hogy ezek háttérében mely agyi struktúrák aktivitáskülönbsége áll. Irodalmi adatok alapján a munkamemória szenzoros toborzási modelljének megfelelően azt valószínűsítettük, hogy az oszcillatorikus eltérések elsősorban azon agyi területeket érintik, melyek a vizuális információfenntartásban részt vesznek, így az occipitalis, temporalis és parietalis régiót (334, 344, 345).

Ezenkívül megvizsgáltuk, hogy a kiváltott oszcillációk eltérései korrelálnak-e a kognitív hanyatlás egyéb ismert korai markereivel, így például a neuropszichológiai teszteken elért teljesítménnyel, valamint a medialis temporalis lebenyi atrófiával. Fő célunk olyan elektrofiziológiai markerek azonosítása volt, amelyek a munkamemória-fenntartás zavarát jelezhetik MCI-ben.

Összefoglalva a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

1. Megfigyelhető-e eltérés munkamemória-fenntartás során az alfa- és béta-szinkronizáció mértékében MCI betegek és kontroll személyek között?
2. Megtartott-e MCI betegek körében az alfa- és béta-szinkronizáció kognitív terhelésfüggő modulációja?
3. Mely agyi struktúrák aktivitáskülönbsége áll a szinkronizáció feltételezett eltérései háttérében?

4. Összefüggést mutatnak-e a szinkronizáció feltételezett eltérései a kognitív hanyatlás korai strukturális markereivel, valamint a neuropszichológiai teszteken elért teljesítménnyel?

2.2 A II. vizsgálat célkitűzése - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban

Második vizsgálatunk célja az MCI-ben a munkamemória-fenntartáshoz kapcsolódó EEG funkcionális konnektivitási és hálózati topológiai eltérések elemzése volt az alfa- és a béta-frekvenciasávban. MCI betegek esetében a téri-vizuális memória vizsgálatában a hálózati szemlélet különösen informatív lehet, mivel az AK neuropatológiai folyamatai a kapcsolódó agyi hálózatokat nagy mértékben érintik, különösen a frontoparietális és frontotemporalis kapcsolatokat (288, 346).

A korábbi kutatások AK-ban és MCI-ben a nyugalmi (resting-state) funkcionális konnektivitás csökkenését írták le az alfa és a béta-frekvenciasávokban (189, 279, 285-289). Ezzel szemben a munkamemória feladatokhoz kötött funkcionális konnektivitás változásairól jóval kevesebbet tudunk, emellett az eddigi kutatások vegyes eredményeket hoztak: bizonyos vizsgálatok nem találtak különbséget (347), sőt, voltak, melyek során MCI-ben megnövekedett konnektivitást mértek, melyet kompenzációs mechanizmusnak tartottak (292, 293, 348).

Egészséges alanyok körében a kognitív terhelés növekedésével összefüggően a funkcionális konnektivitás növekedéséről számoltak be (330), ugyanakkor nem ismert, hogy ez a moduláció MCI betegeknél is megjelenik-e. Azt feltételeztük, hogy az MCI betegeknél a rendelkezésre álló kognitív kapacitás csökkenése miatt a globális funkcionális konnektivitás memóriaterheléssel összefüggő modulációja kevésbé kifejezetten fog megjelenni a kontroll alanyokéhoz képest.

Emellett megvizsgáltuk, hogy a funkcionális konnektivitás összefüggést mutat-e a strukturális károsodás korai markereivel, így a medialis temporalis lebenyi atrófiával és a hippocampus rostintegritásával.

Korábbi hálózati elemzések eredményei a „hub-túlterhelődés és meghibásodás” elméletet igazolták: eszerint az az AK kórfejlődése során kezdetben a hálózati integráció növekedése jellemző, mely a kezdeti neurális károsodásokat kompenzálni

hivatott. Azonban minél centralizáltabb egy hálózat, a hub-csomópontok annál nagyobb forgalomterhelésnek vannak kitéve, ami ezeknek a fontos központi csomópontoknak a túlterheléséhez, végül meghibásodásához, a centralizáció csökkenéséhez és végső soron a hálózat moduláris szerkezetének megsérüléséhez vezethet (279, 349-351). Ezt a késői decentralizációt több korábbi EEG vizsgálat eredményei alátámasztották AK-ban (309, 352, 353), ugyanakkor a hálózati integráció növekedését korábban még nem igazolták MCI-ben.

Feltételezésünk szerint a hálózati topológia átalakulásában az MCI az átmeneti „hub-túlterhelődés” fázisnak feleltethető meg, melynek során a hálózati integráció növekedése az agyi hálózatok fokozott sebezhetőségét tükrözheti.

Összefoglalva a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

1. Megfigyelhető-e eltérés munkamemória-fenntartás során az átlagos alfa és béta funkcionális konnektivitás mértékében MCI betegek és kontroll személyek között?
2. Megfigyelhető-e MCI betegek körében az alfa és béta funkcionális konnektivitás kognitív terhelésfüggő modulációja?
3. Összefüggést mutatnak-e a funkcionális konnektivitás feltételezett eltérései a kognitív hanyatlás korai strukturális markereivel?
4. Megfigyelhető-e eltérés az agyi hálózati topológiában MCI betegek és kontroll személyek között?

3. MÓDSZEREK

3.1 Etikai engedély

A vizsgálatokat a Helsinki Deklarációval és minden nemzetközi és nemzeti etikai követelménnyel összhangban végeztük. A kutatás az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) jóváhagyásával zajlott (ügyiratszám: 25312-1/2012/EKU (443/PI/12)). Minden vizsgálatra csak a résztvevők írásos beleegyező nyilatkozata után került sor és a vizsgálati alanyokat nem ért hátrányos megkülönböztetés abban az esetben, ha nem kívántak részt venni a kutatás valamelyik részében.

3.2 A két vizsgálat résztvevői

A disszertációban bemutatott két vizsgálat egy nagyobb klinikai kutatás keretében történt (ClinicalTrials.gov azonosító: NCT02310620), melyet háziorvosok körében, valamint a Gaudiopolis Békásmegyeri Evangélikus Szeretetházban hirdettünk meg.

Ennek keretében a szubjektív memóriapanaszokról beszámoló idős résztvevők egy részletes pszichiátriai és neuropszichológiai kivizsgáláson, több memóriafeladatból álló EEG vizsgálaton, MR vizsgálaton és egy négy hétig tartó online kognitív tréningen vettek részt, melyek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján zajlottak.

A két vizsgálatba összesen bevont 18 MCI beteg és 25 egészséges kontroll résztvevő közül technikai okok – az egyes feladatok során rögzített EEG regisztrátum minősége – miatt első vizsgálatunkban 17 MCI beteg és 21 egészséges kontroll, míg a második vizsgálatunkban 17 MCI beteg és 20 egészséges kontroll EEG adatait használtuk fel a dolgozatban bemutatott elemzések során (16 MCI beteg és 16 egészséges kontroll esetében mindkét memóriaparadigma során rögzített EEG felvételt fel tudtuk használni a kutatás során). A két vizsgálatban résztvevők között egy ambidexter személy volt (a kontroll csoportban), a többiek jobbkezesek voltak. A válaszadáshoz mindegyik résztvevő a jobb kezét használta.

Az első vizsgálat elemzésébe bevont résztvevők közül 13 MCI beteg és 15 egészséges kontroll résztvevő strukturális MR adatai, míg a második vizsgálat esetében 13 MCI beteg és 13 egészséges kontroll résztvevő strukturális MR adatai és 10 MCI beteg és 17 kontroll alany diffúzióval súlyozott MR adatai voltak elérhetőek (10 MCI beteg és 13

egészséges kontroll esetében mind a strukturális, mind a diffúzióval súlyozott MR adatok rendelkezésre álltak).

Az esetleges kizárást jelentő komorbiditás felmérése érdekében minden résztvevő esetében részletes pszichiátriai vizsgálatra került sor. Ezt követően a kognitív funkciók felmérése neuropszichológiai tesztek segítségével történt. A vizsgálati alanyok részvételükért cserébe nem részesültek anyagi ellentételezésben, de részletes írásos visszajelzést kaptak a neuropszichológiai teszteken elért teljesítményükről.

Az MCI diagnózisát a Petersen kritériumok alapján állítottuk fel (48). A memóriazavar részletes felméréséhez a Rey Auditoros Verbális Tanulási Tesztet (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) használtuk. A figyelmet, a végrehajtó funkciókat és a kognitív rugalmasságot a Trail Making teszt (TMT) A és B részével vizsgáltuk, a globális kognitív teljesítményt az Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat (AKV) segítségével mértük fel (354-356).

A két vizsgálati csoport elkülönítéséhez, illetve a kognitív károsodás objektív megállapításához az életkorra és nem/iskolázottság szerint standardizált átlagpontszámhoz viszonyított 1 standard deviáció (SD) levágási határt használtunk. Azok a résztvevők kerültek az MCI csoportba, akik ezen küszöbérték alatti pontszámot értek el a Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszten vagy annak késleltetett felidézés részén vagy a Trail Making Teszt B részén vagy az Addenbrooke's Kognitív Vizsgálaton. Azok a résztvevők, akik esetében a mindennapi funkcionalitás jelentős mértékben károsodott, illetve a Mini Mentál teszt (MMSE) életkorra és iskolai végzettségre standardizált pontszámait tekintve a demencia kritériumait elérték, kizárásra kerültek a vizsgálatból (356).

Az esetleges pszeudodemencia kiszűrése érdekében a depressziós tünetek felméréséhez a Geriátriai Depresszió Skálát (GDS) használtuk (357), míg a szorongásos tünetek vizsgálatához a Spielberger Vonás- és Állapotszorongás kérdőívet (STAI) alkalmaztuk (358).

Ezenkívül kizárási kritérium volt mindkét csoport esetében a kórelőzményben szereplő eszméletvesztéssel járó fejsérülés, epilepsziás roham, klinikailag jelentős agyi léziók (stroke, súlyos periventrikuláris fehérállományi sérülés, klinikailag jelentős fehérállományi infarktuszok), szklerózis multiplex vagy más demyelinizáló betegség, hydrocephalus, központi idegrendszeri fertőzés, kezeletlen B12-vitaminhiány,

kezeletlen hypothyreosis, szifilisz vagy HIV-fertőzés, mentális retardáció, súlyos depresszió, szkizofrénia, egyéb akut pszichiátriai betegség, korábbi elektrokonvulzív terápia, veseelégtelenség, májbetegség, egyéb klinikailag jelentős szomatikus betegség, alkohol- illetve egyéb szerfüggőség. Az MCI csoport viszonylag alacsony elemszámára tekintettel az egyes altípusokat (amnesztikus, nem-amnesztikus) nem különítettük el, ugyanakkor korábbi irodalmi adatok szerint a munkamemória és a végrehajtó funkciók deficitje mindkét altípusra jellemző (270) ezért ez eredményeink interpretálhatóságát érdemben nem befolyásolja.

3.3 EEG rögzítés az I. és II. vizsgálat során

Az EEG vizsgálatra hétköznaponként délelőtt 10 óra és délután 4 óra között került sor a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának félhomályos, csendes EEG vizsgálóhelyiségében. Valamennyi résztvevő látása normális vagy megfelelően korrigált volt.

Az EEG felvételeket nagy felbontású, 128-csatornás BioSemi ActiveTwo (Biosemi Inc., Amszterdam, Hollandia) erősítő berendezéssel regisztráltuk, 100 Hz-es aluláteresztő sávszűréssel (359). A regisztrációhoz használt elektródák egymástól egyenlő távolságra elhelyezkedve, a skalp teljes felületét befedve vezették el a jelet. A szemmozgások monitorozása céljából elektro-okulogramot rögzítettünk. A mintavételezés 1024 Hz-es frekvenciával történt. Az offline adatelemzéshez a MATLAB fejlesztői környezet (MathWorks, Natick, MA) beépített és saját fejlesztésű funkcióit, valamint a EEGLAB szoftver szabadon hozzáférhető eszköztárát használtuk (360).

3.4 Az I. vizsgálatban alkalmazott további módszerek

3.4.1 Az I. vizsgálat EEG paradigmája

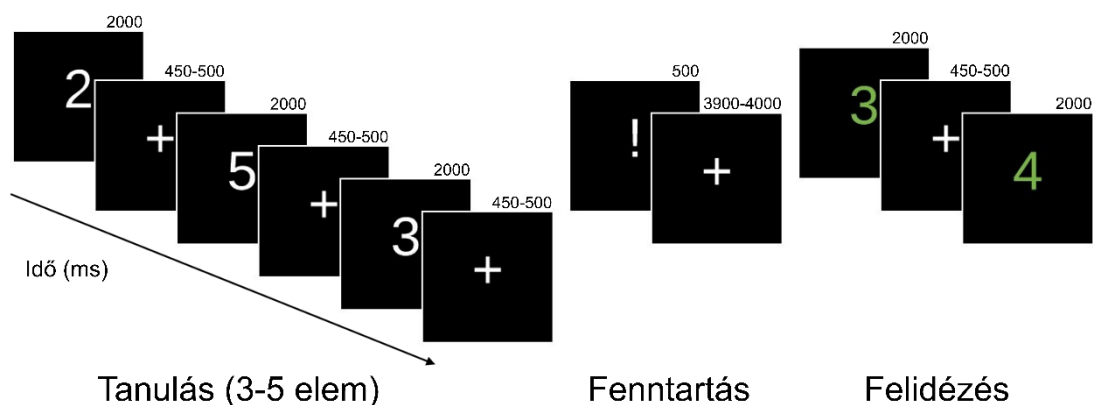
A korábbi munkamemóriát vizsgáló idő-frekvencia elemzések többsége az n-vissza paradigmát alkalmazta, mellyel azonban nem választható szét egyértelműen a kódolási, fenntartási és felidézési szakasz (245, 246, 265, 361). A munkamemória fenntartási szakaszának elkülönített elemzése érdekében ezért olyan paradigmát kerestünk, mely ezt lehetővé teszi, ezért első vizsgálatunkban a Sternberg-tesztet használtuk (362). A paradigmában használt vizuális ingerek fehér színű karakterek 215 mm magasságúak voltak (60 pont méret, Arial betűtípus) (vertikális látószög: 2° 27' 0.80"), melyeket a

számítógép képernyőjén (22 inch képernyőátmérőjű Samsung SyncMaster 2233RZ monitor, felbontás: 1680 x 1050 px), 50 centiméteres látótávolságból mutattuk be a résztvevők számára, Presentation 13.0 szoftver segítségével (Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA).

Minden kör (trial) elején egymást követően három, négy vagy öt véletlenszerűen kiválasztott fehér egyjegyű számot mutattunk be képernyő közepén 2000 ms-ig, melyeket fixációs kereszt választott el (450-500 ms-ig). A tanulási sorozat végét felkiáltójel jelezte, melyet 500 ms-ig mutattunk. A tanulási sorozat hossza kiegyensúlyozott volt a 126 kör során. A fenntartási szakasz során 3900-4000 ms időtartamig fixációs kereszt jelent meg. A felidézési kondícióban két zöld színű szám jelent meg 2000 ms-ig, melyeket fixációs kereszt választott el (450-500 ms-ig) (5. ábra).

A résztvevők feladata az volt, hogy az egér gombjainak lenyomásával (igen – jobb / nem - bal) jelezzék, hogy a felidézési fázisban bemutatott szám szerepelt-e a megelőző memóriasorozatban. A válaszkiosztás kiegyensúlyozott volt a feladat során. A feladat teljesítésének eredményességét a válaszadás pontosságával mértük.

A vizsgálat megkezdése előtt megbizonyosodtunk róla, hogy a résztvevők megértették az instrukciókat, éberségüket pedig folyamatosan ellenőriztük, hogy elkerüljük az esetlegesen hosszabb ideig tartó szemcsukás torzító hatását az EEG aktivitásra, különösen az alfa-frekvenciatartományban (363). Ugyanezen célból a résztvevők hat egyenlő részben, 3 perces pihenőidővel elválasztva teljesítették a feladatot.



5. ábra A Sternberg munkamemória feladat (saját ábra)

3.4.2 EEG feldolgozás és adatelemzés az I. vizsgálatban

Az egyes regisztrátumokat manuálisan is áttekintettük. A műterméket tartalmazó, vagy technikailag nem megfelelő elvezetéseket kiválogattuk, és a környező elektródák adatai segítségével interpoláltuk. Az EEG görbéket offline újreferáltuk a skalp elektródák közös átlagához, majd 0,5 Hz-es felüláteresztő (−6 dB cut-off 0,38 Hz-nél, másodfokú szűrő), és 45 Hz-es aluláteresztő (−6 dB cut-off 59 Hz-nél, másodfokú szűrő) zéró fáziseltolású IIR Butterworth-szűrőt illesztettünk az adatokra.

Ezt követően a folyamatos regisztrátumból az inger megelőző -500 ms-tól kezdődő és a tanulási kondíció estén 2000 ms-ig, a fenntartási szakasz esetén 3500 ms-ig tartó szakaszokat (epochokat) emeltünk ki és alapvonal-korrekción végeztünk.

A pislogásból eredő és egyéb, szemmozgáshoz és izomaktivitáshoz kapcsolódó műtermékek eltávolítását a független komponens analízisen (ICA) alapuló automatikus műtermék érzékelő ADJUST szoftverrel (364) végeztük. Azokat az epochokat, melyeknél a detektált jel bármelyik csatornán a meghaladta a $\pm 100\mu\text{V}$ -ot, kizártuk a későbbi elemzésből.

A műtermékek eltávolítását követően átlagosan a tanulási kondícióban a kontroll csoport esetében 478,1 (SD = 40,2), az MCI-csoport esetében 414,6 (SD = 66,8) epoch, míg a fenntartási szakaszban a kontroll csoport esetében 119,4 (SD = 13,3), az MCI-csoport esetében 103,8 (SD = 19,2) epoch került bele az elemzésbe. A részletes analízishez a 128 csatornát 11 skalprégióra osztottuk (három frontális, három centralis, három parieto-occipitalis és két temporalis).

Az ingerhez kötött alfa (7-14 Hz) és béta (14-25 Hz) aktivitás változásának vizsgálatához az eseményhez kötött spektrális perturbáció (event related spectral perturbation, ERSP) módszerét használtuk, mely az alapvonal teljesítményhez viszonyított spektrális teljesítmény (dB-ben kifejezett) átlagos változásának kétdimenziós reprezentációja (365).

Az alfa sáv vizsgálatok célunk volt az alacsony és magas alfa frekvenciatartomány elemzése is, hiszen a vizuális ingerfeldolgozáshoz és a kognitív feladatokhoz kapcsolódóan korábban széleskörű (~ 7-14 Hz) dinamikus teljesítménymodulációt írtak le (366-370). A béta sáv meghatározásakor részben a korábbi vizsgálatokat vettük alapul: ezek kognitív feladatok során MCI-ben és AK-ban a 14–25 Hz tartományban találtak eltérést (246, 257, 260). Emellett fontos szempont volt, hogy az esetleges

mozgási eredetű műtermékek a magasabb frekvenciatartományokat kontaminálhatják, erre való tekintettel a 25 Hz feletti frekvenciatartományt nem vizsgáltuk (269).

A hagyományos eseményhez kötött elemzési megközelítésekkel szemben az ERSP képes érzékelni mind a korai, az eseményhez fáziskötött, mind a késői, nem fáziskötött (indukált) oszcillatorikus aktivitásváltozásokat. Mivel a munkamemória-fenntartás komplex, időben elhúzódó és egymástól távoli agyi struktúrák koordinált együttműködésén alapuló folyamat, ezért az indukált aktivitás kimutatásának kiemelt jelentősége van, ezért elemzésünkben az ERSP megközelítést alkalmaztuk.

Az ERSP meghatározásának első lépése az eseményt közvetlenül megelőző EEG-szakasz alapvonali teljesítményének kiszámítása. Ezt követően az epochot rövid, egymással átfedő ablakokra osztjuk és az amplitúdó-spektrum mozgó átlagát hozzuk létre. Végül a spektrálisan átalakított epochokat saját átlagos alapvonali spektrumukkal elosztva normalizáljuk. Az egyes vizsgálati kondíciókhoz tartozó átalakított és normalizált szakaszokat átlagolva kapjuk meg az ERSP középértékét a relatív spektrális amplitúdó logaritmusaként (365).

Az elemzést a tanulási kondícióban a memóriasorozat elemeinek (az egyes számjegyek) megjelenését megelőző -500 ms-tól azok megjelenését követő 2000 ms-ig, míg a fenntartási kondícióban a felkiáltójel megjelenését megelőző -500 ms-tól annak megjelenését követő 3500 ms-ig tartó szakaszokon végeztük el az 1,5 – 30 Hz-es frekvenciatartományban. A szakaszokra 400 ms szélességű mozgó ablakot illesztettünk 200-szor, átlagosan 6 ms-os lépésekkel, nulla párnázás (zero padding) nélkül. Az elemzett időintervallum így a számjegyek (tanulási kondíció), illetve a felkiáltójel (fenntartási szakasz) megjelenését megelőző -300 ms-tól azok megjelenését követő 1800 ms-ig (a tanulási kondícióban), illetve 3300 ms-ig (a fenntartási szakaszban) tartott. Az ingerbemutató előtti -500 ms és -200 ms közötti szakaszainak átlagos teljesítmény értékeit használtuk az ERSP idő-frekvencia mátrixainak alapvonalkorrektúrájához. Ezt követően az egyes kondíciókhoz tartozó epochok ERSP értékeit átlagoltuk (371, 372). A további zajcsökkentés érdekében az egyes skalprégiókhoz tartozó elektródák ERSP értékeit összeátlagoltuk.

Korábbi eredményekre építve (265), valamint az ingerek kezdeti kódolását jelző deszinkronizáció végéhez igazítva a tanulási kondíció esetében az ingert követő 800 ms

– 1500 ms közötti (az alfa-frekvenciasávban), valamint az ingert követő 800 ms – 1700 ms közötti (a béta-frekvenciasávban) időablakot használtuk a további elemzéshez.

A memóriaterheléshez kötött spektrális moduláció elemzéséhez a fenntartási szakaszhoz tartozó epochokat a megelőző tanulási sorozat hosszának függvényében alacsony (háromelemű sorozat) és magas (négy- vagy ötelemű sorozat) memóriaterhelési kategóriákba soroltuk. A fenntartási kondíció elemzését az ingert követő 600 ms – 1000 ms időablakban végeztük el.

3.4.3 EEG forráslokalizáció az I. vizsgálatban

A kortikális áramforrás-sűrűség (current source density, Amper/m²) három dimenziós eloszlását a skalpról elvezetett feszültség eloszlása alapján az eLORETA (exact low-resolution brain electromagnetic tomography) kutatási célra szabadon hozzáférhető (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>) szoftver segítségével számítottuk ki, melyet MCI-s betegek nyugalmi aktivitás és kiváltott válasz forráselemzése során már sikeresen alkalmaztak, ugyanakkor a korábbi kutatások az indukált aktivitás forrásait nem vizsgálták (373, 374). Az eLORETA módszer a forráslokalizáció inverz problémájának diszkrét, háromdimenziós eloszlású, lineáris, súlyozott minimális norma alapú megoldása, mely során a szoftver az intracerebrális térfogat 6239 darab voxelből álló terében oldja meg az inverz problémát, 5 mm-es felbontással, azzal az alapfeltételezéssel (peremfeltétellel) hogy tetszőlegesen kis környezetben a kérgi neuronok szinkronizáltak, egymást erősítve aktiválódnak (375-377). A forráslokalizációhoz a műtermékektől előzetesen megtisztított EEG felvételek mintavételezési frekvenciáját 256 Hz-re csökkentettük. Az eLORETA szoftverben először az epochok időben változó kereszt spektrumát (time-varying cross spectrum) számítottuk ki, melyhez 400 ms széles Hamming-ablakot használtunk. Ezt követően meghatároztuk az alfa- és béta-frekvenciatartományok áramforrás-sűrűségét az idő függvényében minden egyes voxelre. Végül a csoportok összehasonlításához az időben változó kereszt spektrális sűrűség (cross-spectral density) kortikális vetületeinek különbségeit számítottuk ki.

3.4.4 MR képalkotás

A dolgozatban tárgyalt elemzések során felhasznált strukturális MR adatok vizsgálatunk korábban publikált részéből származnak (166, 378). A résztvevők rutin agyi MR vizsgálaton vettek részt. A nagy felbontású felvételek a Semmelweis Egyetem MR Központjában készültek 3 Tesla-s Philips Achieva MR szkennelrel 8 csatornás SENSE fejtekeres segítségével. A teljes agy anatómiai leképezése során T1 súlyozott felvételeket használtunk. Az MR képalkotás, valamint az MR adatok feldolgozásainak további részleteit illetően korábbi közleményeinkre utalunk (166, 378).

3.4.5 Az I. vizsgálat statisztikai elemzése

A demográfiai mutatók, a neuropszichológiai teszteredmények és a Sternberg-teszten elért teljesítmények összehasonlításához független mintás t-tesztet, Mann-Whitney U tesztet, illetve χ^2 tesztet használtunk. A változók normál eloszlását Kolmogorov – Smirnov teszttel ellenőriztük.

A tanulási kondícióban a vizsgálati csoport (egészséges kontroll, MCI) \times régió ERSP-re gyakorolt eltérő hatását kétutas ismétléses kovarianciaanalízissel (ANCOVA) vizsgáltuk. A fenntartási kondícióban a memóriaterhelés (háromelemű vs. négy- vagy ötelemű sorozat) \times vizsgálati csoport \times régió ERSP-re gyakorolt hatásának vizsgálatához háromutas ANCOVA modellt használtunk. Az ANCOVA modellekbe a főhatások, valamint a kétutas és háromutas interakciók mellett az életkort vontuk be kovariánsként.

Az interakciók vizsgálatához páronként post-hoc elemzést végeztünk. Mivel az összehasonlítást tizenegy régióban végeztük, a post-hoc analízis során a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrekciónak használtuk (379, 380). A különbségek nagyságát a hatáserősség (Cohen's d) értékével jellemeztük. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ szinten határoztuk meg.

A neuropszichológiai teszteken elért eredmények, a medialis temporalis lebeny struktúrák mérete és az ERSP értékek közötti összefüggéseket életkorra korrigált részleges Pearson korrelációval vizsgáltuk azokban a régiókban, melyekben nagy csoportok közti különbséget találtunk a tanulási kondícióban (Cohen d $> 0,8$), vagy nagy memóriaterheléssel összefüggő modulációt mértünk a fenntartási szakaszban (Cohen d

>1,0) (381). Azon változók esetében, melyek a normál eloszlástól nagymértékben eltértek, életkorra korrigált részleges Spearman-korrelációt használtunk.

A strukturális MR adatok vizsgálatunk korábban publikált részéből származnak (166, 382). A korrelációs elemzéseknél vizsgálati terület kijelölés- (ROI) alapú megközelítést követtünk; az alfa és béta- ERSP és a korai stádiumú medialis temporalis lebenyi atrophia összefüggését vizsgáltuk, mivel ezt az MCI fontos korai markere és korábbi eredményeink szerint az MCI betegek és az egészséges kontrollok elkülönítése leghatékonyabban a medialis temporalis lebenyi struktúrák mérete alapján volt lehetséges (166, 382, 383).

A forráslokalizáció eredményeinek elemzését az eLORETA szoftverrel végeztük. A tanulási és a fenntartási szakasz korábban már meghatározott időablakaiban (tanulás - alfa: 800–1500 ms, béta: 800–1700 ms, fenntartás – alfa, béta: 600-1000 ms) az alanyonként korrigált MCI és kontroll csoport voxelenkénti összehasonlításához független mintás t-tesztet használtunk (alapvonal korrigált kontroll vs. alapvonal korrigált MCI). A statisztikailag szignifikáns különbségek meghatározása nonparametrikus permutációs teszttel történt (5000 iterációval), mely a többszörös összehasonlítás korrekcióját is biztosította (384).

3.5. A II. vizsgálatban alkalmazott további módszerek

3.5.1. A II. vizsgálat EEG paradigmája

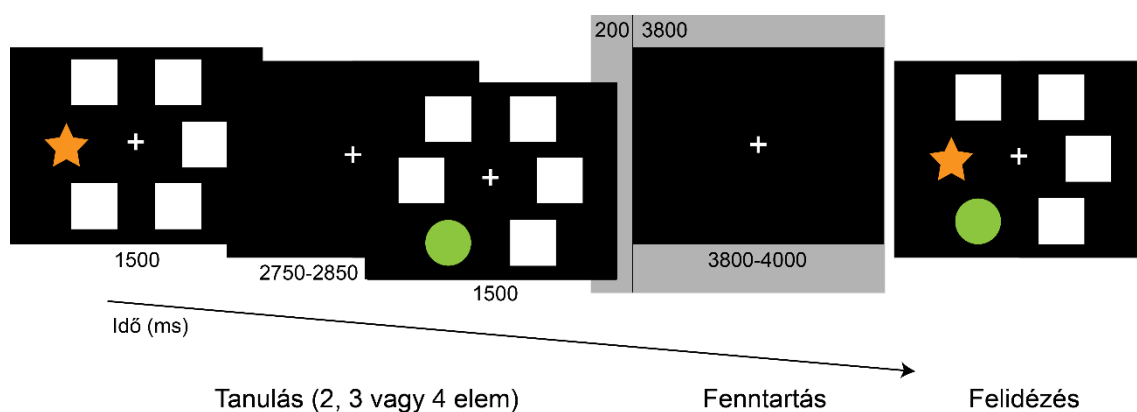
Az EEG vizsgálat során a téri-vizuális memória felmérése a Párosított Asszociációs Tanulási (PAL) teszttel történt, mely számos neuropszichológiai tesztcsomag részét képezi (340). A paradigmában használt vizuális ingerek 2,65 cm × 2,65 cm méretű fehér ablakok és színes formák voltak (látószög: 3° 2' 0.16"), melyeket a számítógép képernyőjén (22 inch képernyőátmérőjű Samsung SyncMaster 2233RZ monitor, felbontás: 1680 x 1050 px), 50 centiméteres látótávolságból mutattuk be a résztvevők számára, Presentation 13.0 szoftver segítségével (Neurobehavioral Systems, Inc.; Albany, CA).

Minden kör (trial) elején nyolc üres ablak jelent meg a képernyőn 1500 ms-ig. Ezután egymást követően véletlenszerűen kiválasztott ablakok megnyílásával nehézségi szinttől függően kettő, három vagy négy különböző absztrakt ábra vált láthatóvá 1500 ms-ig, melyeket fixációs kereszt választott el (450-500 ms-ig). Az ábrák bemutatása közben a

többi ablak üres maradt. A fenntartási szakasz során egy fixációs kereszt jelent meg 3800-4000 ms időtartamig. A felidézési kondícióban ismét megjelentek az ablakokban a korábban bemutatott ábrák. A résztvevők feladata az volt, hogy az egér gombjainak lenyomásával (igen – jobb / nem - bal) jelezzék, hogy az ábrák ugyanabban az ablakban jelentek-e meg, ahol korábban látták azokat (**6. ábra**).

A teszt összesen 72 körből állt (32 kételemű, 24 háromelemű, 16 négyelemű sorozat) A válaszkiosztás kiegyensúlyozott volt a feladat során. A feladat teljesítésének eredményességét a válaszadás pontosságával mértük.

A vizsgálat megkezdése előtt megbizonyosodtunk róla, hogy a résztvevők értették az instrukciókat, éberségüket pedig folyamatosan ellenőriztük, hogy elkerüljük az esetlegesen hosszabb ideig tartó szemcsukás torzító hatását az EEG aktivitásra (363). Ugyanezen célból a résztvevők három részben, 3 perces pihenőidővel elválasztva teljesítették a feladatot.



6. ábra A Párosított Asszociációs Tanulási (PAL) teszt (saját ábra)

A résztvevők feladata annak megállapítása volt, hogy az ábrák a felidézési szakaszban ugyanabban a pozícióban jelentek-e meg, ahol korábban, a tanulási periódus során bemutatottuk azokat. A további elemzést a fenntartási időszak 4000 ms időtartamú szakaszain (epochjain) végeztük el (az ingert megelőző 200 ms-től az inger követő 3800 ms-ig, szürkével kiemelve).

3.5.2 EEG feldolgozás és adatelemzés a II. vizsgálatban

Az EEG görbéket offline újrareferáltuk a skalp elektródák közös átlagához, majd 0,5 Hz-es felüláteresztő (-6 dB cut-off 0,38 Hz-nél, másodfokú szűrő), és 45 Hz-es

aluláteresztő (-6 dB cut-off 59 Hz-nél, másodfokú szűrő) zéró fáziseltolású IIR Butterworth-szűrőt illesztettünk az adatokra.

Az egyes regisztrátumokat manuálisan is áttekintettük. Négy csatornát (P2, FT7h, P7, P9) több alany esetében is különösen zajosnak ítéltünk meg. Mivel az interpoláció alkalmazása torzító hatással lehet a funkcionális konnektivitási és hálózati paraméterekre (385), ezért ezeket a csatornákat minden résztvevő felvételéből eltávolítottuk és a további elemzésbe nem kerültek bele. Ezt követően a folyamatos regisztrátumból a fenntartási szakaszhoz tartozó fixációs keresztet megelőző -200 ms-tól kezdődő és 3800 ms-ig tartó epochokat emeltünk ki és alapvonal-korrekciót végeztünk.

A pislogásból eredő és egyéb, szemmozgáshoz és izomaktivitáshoz kapcsolódó műtermékek eltávolítását a független komponens analízisen (ICA) alapuló gépi tanulási algoritmus (Multiple Artefact Rejection Algorithm - MARA) (386, 387) segítségével végeztük. Azokat az epochokat, melyeknél a detektált jel bármelyik csatornán a meghaladta a $\pm 100\mu\text{V}$ -ot, kizártuk a későbbi elemzésből. A műtermékek eltávolítását követően átlagosan a kontroll csoport esetében 71,7 (SD = 0,7), míg az MCI csoport esetében 71,1 (SD = 2,3) epoch került bele az elemzésbe.

A műtermékek eltávolítását követően az elemzést a fenntartási kondícióhoz tartozó 4000 ms hosszúságú (ingerek megjelenését megelőző -200 ms-tól az inger megjelenését követő 3800 ms, mintavételi frekvencia: 1024 Hz, összesen 4096 adatpont) szakaszain végeztük el, mely korábbi vizsgálatok alapján megfelelő hosszúságú az alfa- és béta-frekvenciatartomány vizsgálatához (388).

Az EEG konnektivitási elemzéseket a BrainWave nyílt hozzáférésű szoftverrel végeztük (0.9.152.12.26 verzió; elérhető a <http://home.kpn.nl/stam7883/brainwave.html> címen). Tekintettel arra, hogy a BrainWave szoftverben az egyes frekvenciasávok határai előre meghatározottak, így elemzésünk során ezeket alkalmaztuk (alfa: 8-13 Hz, béta: 13-30 Hz). Sávszűrést követően az EEG-csatornák közötti funkcionális kapcsoltság erősségének jellemzéséhez kiszámítottuk az egyes epochokhoz tartozó AEC-c-t.

Az AEC a sávszűrésen átesett és Hilbert-transzformált jelek burkológörbéi közötti lineáris összefüggéseket méri (389). Az AEC számítása előtt páronkénti szimmetrikus ortogonalizációs eljárás segítségével a térfogatvezetéshez kapcsolható (közös forrásból származó, több elektródán is detektálható jelek közötti hamis konnektivitás) nulla

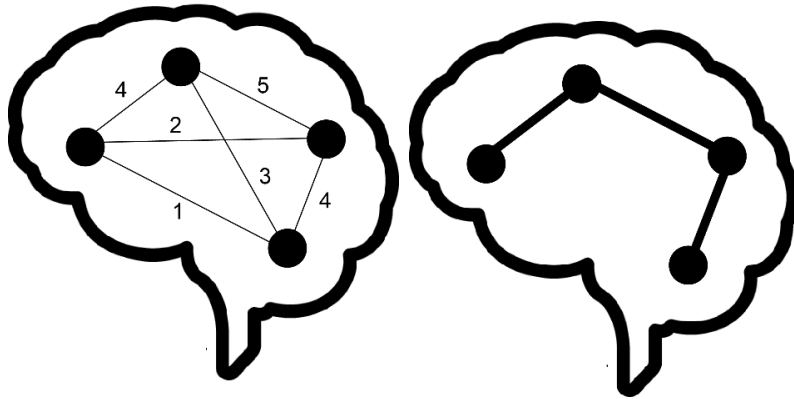
fáziskésésű (zero phase lag) korrelációk kiküszöbölhetők, így kapjuk meg az AEC térfogatvezetés–korigált változatát (282). Számos korábbi vizsgálat eredménye szerint ezért az AEC-c a megbízható információt ad a valódi funkcionális konnektivitásról (285, 390, 391). Az epochonként kapott AEC-c értékeket vizsgálati alanyonként átlagoltuk, majd az egyes elektródákhoz tartozó eredmények átlagával jellemeztük a globális funkcionális konnektivitást.

Emellett spektrális elemzést is végeztünk annak felmérése érdekében, hogy a detektált hatásokat kizárólag a csoportok közti spektrális teljesítménykülönbség vagy a két csoport esetlegesen eltérő csúcsfrekvencia értékei vezérelték-e. Az alfa- és a béta-frekvenciasávban mért relatív teljesítményt és a csúcsfrekvenciát (Hz; domináns frekvencia 4–13 Hz között) a BrainWave szoftverrel számoltuk ki Fast Fourier transzformáció segítségével.

3.5.3 Gráfelméleti elemzés

A funkcionális konnektivitási mátrix gráfelméleti leképezéséhez a Minimális Feszítőfa (Minimum Spanning Tree, MST) módszert alkalmaztuk, mely a törzshálózat egyszerűsített ábrázolását teszi lehetővé, ugyanakkor tartalmazza a legerősebb és legfontosabb „gerinc”-kapcsolatokat (392, 393) és érzékenyen követi a hálózat topológiai változásait (392).

Mivel a gráfelméleti mutatók nem függetlenek a hálózat méretétől és sűrűségétől, ezért a hagyományos hálózati elemzési módszerekkel a különböző csoportok és kondíciók összehasonlítása sokszor kihívást jelent (393-395). Az MST kiszámításával további normalizációs lépés nélkül hidalhatók át ezek a torzító hatások: meghatározása során a hálózat összes csomópontját rögzített számú (csomópontok száma - 1) éllel kötjük össze a legerősebb kapcsolatok felhasználásával anélkül, hogy hurkokat képeznénk: az így létrejött aciklikus alhálózat a minimális feszítőfa (**7. ábra**).



7. ábra Minimális feszítőfa (Minimum Spanning Tree, MST) sematikus ábrázolása (saját ábra)

Az ábrán látható négy csomópontból álló hálózat (bal) minden csomópontját a legerősebb kapcsolatok mentén összekötő alhálózata a minimális feszítőfa (jobb), mely a hálózat gerincét képezi.

Az egyes elektródapárokra kapott AEC-c értékekből összeállított teljes kapcsolati mátrixokból kiindulva meghatároztuk a fenntartási szakaszhoz tartozó epochok MST gráfjait az alfa- és béta-frekvenciasávokban, majd az MST hálózati paramétereket vizsgálati alanyonként összeátlagoltuk.

A minimális feszítőfák topológiáját tekintve két szélsőséges esetet különböztethetünk meg: a vonalszerű és a csillagszerű alakot. Vonalszerű topológiánál az összes csomópont pontosan két másik csomóponthoz kapcsolódik a fa végein lévő két csomópont kivételével, melyek egy kapcsolattal rendelkeznek: ezek a fa levelei. Ezzel szemben csillag alakzat esetén egy kivételével az összes csomópont egy központi csomóponthoz kapcsolódik (393). Természetesen e két szélsőséges eseten kívül az MST számos különböző mértékben hierarchizált konfigurációt vehet fel (**8. ábra**).

A fokszám az egy csomóponthoz kapcsolódó élek számát jelenti, míg a pontosan egy kapcsolattal rendelkező csomópontok hányadát a hálózaton belül a levelek aránya adja meg. A fa átmérője alatt a hálózaton belül bármely két csomópontot összekötő legtöbb élből álló utat értjük. A közöttiség-központiség (betweenness centrality, BC) az adott csomóponton keresztülmenő, gráfban fellelhető legrövidebb utak arányát jelöli, valamint jellemzi, hogy mennyire tölt be központi szerepet az adott csúcs a gráfon belül: a nagy forgalmú, hub-csomópontokat magas BC érték jellemzi.

Egy csomópont excentricitása a hozzá képest legmesszebb eső másik csomópontba jutás útjának hosszát adja meg. A fokszám-divergencia (κ) a fokszámok eloszlásának szélességét jelenti, értéke magas olyan hálózatokban, melyekben nagy fokszámú hubok lelhetők fel, valamint a hálózat támadásokkal szembeni ellenálló képességével is összefüggést mutat.

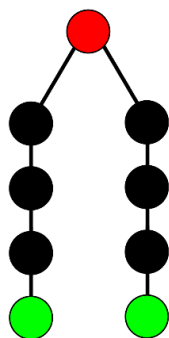
Az MST-n belül a leghatékonyabb kommunikáció a csillagszerű alakzatban tud megvalósulni, mivel ebben az esetben a lehető legrövidebb két tetszőlegesen kiválasztott csomópont között az átlagos úthosszúság, azonban ez azzal a veszéllyel jár, hogy a központi csomópont könnyen túlterhelődhet. Ezen két faktor (a hálózat nagymértékű integrációja és a központi csomópontok túlterhelése) közötti érzékeny egyensúlyt ragadja meg a fa hierarchiája (tree hierarchy, Th). Optimális MST topológia esetén a hatékony információáramlás a csomópontok közötti egyenletes terheléselosztással párosul.

A teljes hálózatra vonatkozó és a csomópont-specifikus gráfelméleti paramétereket a Brainwave szoftverrel számoltuk ki, korábbi vizsgálatok módszereit követve (392, 393) ezek ismertetését az **2. táblázat** tartalmazza.

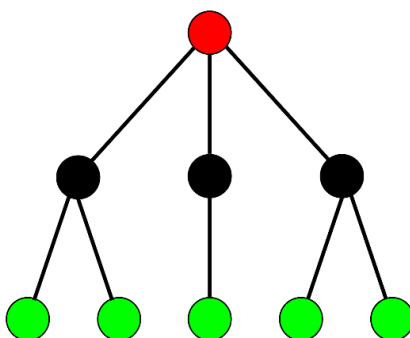
A fokszámot, a közöttség-központiságot és az excentricitást minden egyes csomópont esetében kiszámoltuk, a statisztikai elemzésbe pedig a maximális fokszámot, a maximális BC értéket és az átlagos excentricitást vontuk be változóként, mint a hálózatot jellemző globális paraméterek. Az egyes epochokhoz tartozó MST hálózati paramétereket vizsgálati alanyonként átlagoltuk.

Minimális feszítőfa

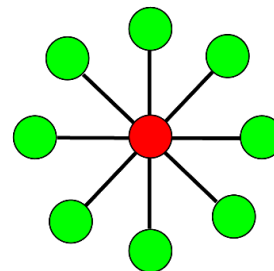
● Levél ● Központi csomópont



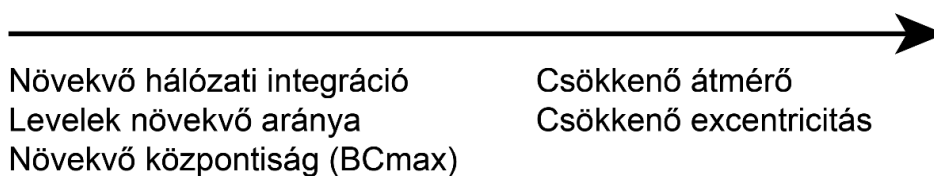
Vonalszerű fa



Hierarchikus fa



Csillagszerű fa



8. ábra Minimális feszítőfa (MST) topológia (Van Dellen és mtsai, valamint Van Lutterveld és mtsai közleményei alapján) (396, 397)

A minimális feszítőfák topológiája a vonalszerű fától (azaz a minimálisan integrált hálózattól) a csillagszerű fáig (azaz a maximálisan integrált hálózattig) terjedhet. A zöld csomópontok a leveleket (vagyis a gráf végcsomópontjait) képviselik, míg központi csomópontokat piros színnel jelöltük. A hierarchikus fa a viszonylag kis átmérőt ötvözi viszonylag alacsony központisági (BCmax) értékekkel, megakadályozza a központi csomópont túlterhelődését, így ez jelenti az optimális struktúrát (398).

2. táblázat Hálózatelméleti fogalmak és paraméterek (forrás: Tewarie és mtsai 2015, Van Dellen és mtsai 2015) (392, 399)

Paraméter	Magyarázat
Csomópontok (N)	Csomópontok száma
Kapcsolatok/élek (M)	A kapcsolatok száma / levelek maximális száma
Fokszám (k)	$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$ <p>Egy adott csomópont kapcsolatainak száma. A magas fokszámú csomópontokat huboknak tekintjük. A hálózat legfontosabb csomópontjának erősségének jellemzéséhez a maximális fokszámot használtuk.</p>
Levelek aránya (L_f)	$L_f = L/M$ <p>A levelek (L) aránya a MST-ben. Levélnek tekintjük azokat a csomópontokat, melyek csak egy kapcsolattal rendelkeznek. A hálózat centralizáltságának mértékét mutatja meg: a levelek nagy aránya azt jelzi, hogy a hálózaton belüli kommunikáció nagy mértékben a hub-csomópontokra támaszkodik.</p>
Átmérő (D)	$D = d/M$ <p>Az MST bármely két csomópontja közötti legnagyobb távolság (d), normalizálva a hálózat összes kapcsolatának számával. Egy kis átmérőjű hálózatban hatékony az információfeldolgozás a távoli csomópontok – agyi régiók - között. Az átmérő és a levélszám fordítottan arányos egymással.</p>
Excentricitás	Egy referencia-csomóponttól az MST bármely más csomópontjáig tartó legrövidebb út. Az excentricitás alacsony, ha a referencia-csomópont a fa központjában helyezkedik el. A hálózat excentricitása leírja, hogy a legkevésbé központi csomópontból mennyire hatékony a kommunikáció és az információáramlás a hálózat más

régiói felé.

**Közöttiség-
központiság
(Betweenness
centrality, BC)**

$$BC_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}^{(i)}}{\rho_{hj}}$$

ρ_{hj} a h és j közötti legrövidebb utak száma, $\rho_{hj}^{(i)}$ pedig h és j közötti azon legrövidebb utak száma, amelyek áthaladnak i-n

Egy adott csomóponton áthaladó legrövidebb utak hányada. A BC értéke 0 (levél csomópont esetén) és 1 (csillag-szerű hálózat központi csomópontja) között mozog. A magas BC-vel rendelkező csomópontokat hub-csomópontoknak tekintjük, a hálózat globális kommunikációjában játszott fontos szerepük alapján. A hálózatot a maximális BC értékkel jellemeztük, amely a legközpontibb csomópont hálózaton belüli jelentőségét jellemzi, egyben a hálózat centralizált szerveződésének mérőszáma.

**Fokszám divergencia
(κ)**

$$\kappa = \frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle}$$

A fokszámok eloszlásának szélessége. A hálózat támadásokkal szembeni ellenálló képességével és az összetett hálózatok szinkronizálhatóságával mutat összefüggést.

Fa hierarchia (T_h)

$$T_H = \frac{L}{2MBC_{max}}$$

Számszerűsíti az MST-ben történő nagymértékű integráció és a központi csomópontok túlterhelése közötti egyensúlyt. Az agyi hálózatszerveződés feltételezett optimális topológiáját jellemzi, ahol az információ továbbítása a lehető legkevesebb lépésben történik meg, ugyanakkor nem jön létre a központi agyi régiók túlterhelődése.

3.5.4 Diffúzióval súlyozott MR képalkotás

Az elemzésben felhasznált strukturális és diffúzióval súlyozott MR adatok vizsgálatunk korábban publikált részéből származnak (166, 378). A nagy felbontású felvételek a Semmelweis Egyetem MR Központjában készültek. A képalkotás, valamint a tenzorillesztés és a DTI skaláris számítások további részleteit illetően utalunk kutatócsoportunk korábbi közleményére (378).

3.5.5 A II. vizsgálat statisztikai elemzése

A demográfiai mutatók, a neuropszichológiai teszteredmények és a PAL teszten elért teljesítmény összehasonlításához független mintás t-tesztet, Mann-Whitney U tesztet, illetve χ^2 tesztet használtunk. A változók normál eloszlását Kolmogorov – Smirnov teszttel vizsgáltuk.

A globális funkcionális konnektivitást és az MST paramétereket a feladat három különböző nehézségi szintjénél (két-, három-, négyelemű) elemeztük, míg a korrelációs elemzéseknél a három kondíció átlagát használtuk a funkcionális konnektivitás és a képalkotó paraméterek összefüggésének vizsgálatához.

A vizsgálati csoport (egészséges kontroll, MCI) \times memóriaterhelés (két-, három-, négyelemű sorozat) funkcionális konnektivitásra és hálózati paraméterekre gyakorolt eltérő hatását kétutas kovarianciaanalízissel (ANCOVA) vizsgáltuk. Az ANCOVA modellekbe a főhatások, valamint a kétutas interakciók mellett az életkort vontuk be kovariánsként. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ szinten határoztuk meg.

Az interakciók vizsgálatához páronként post-hoc elemzést végeztünk. Mivel a post hoc összehasonlításnál három nehézségi szintet vizsgáltunk, a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrekciónak használtuk (379, 380). A különbségek nagyságát a hatáserősség (Cohen's d) értékével jellemeztük (400).

A strukturális és diffúzió-súlyozott MR adatok vizsgálatunk korábban publikált részéből származnak (166, 378, 382). A korrelációs elemzéseknél ROI-alapú megközelítést követtünk; a funkcionális konnektivitás és a korai stádiumú medialis temporalis lebenyi atrophia valamint a hippocampus rostintegritás-csökkenésének összefüggését vizsgáltuk, mivel ezek az MCI fontos korai markerei (383). Mivel egyes résztvevők MR-eredményei kiugró értékeket adtak, az elemzések során életkorra korrigált részleges

Spearman-korrelációt használtunk, amely robusztus a kiugró értékek torzító hatásával szemben.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Az I. vizsgálat eredményei - Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban

4.1.1 Demográfiai és neuropszichológiai jellemzők

Összesen 17 MCI beteget (*átlagéletkor* = $69,2 \pm 7$ év; 8 nő) és 21 egészséges kontroll résztvevőt (*átlagéletkor* = $64,9 \pm 5,2$ év; 14 nő) vontunk be vizsgálatunkba. A csoportok között nemi megoszlás, iskolai végzettség, depressziós tünetek (GDS-pontszám) és szorongásos tünetek (STAI-pontszám) tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az MCI betegek azonban idősebbek voltak, mint a kontroll csoport tagjai, ezért a statisztikai tesztek során az életkort kovariánsként bevontuk az analízisbe. Emellett az MCI betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a neuropszichológiai teszteken (AKV, MMSE, RAVLT, TMT), mint a kontroll alanyok. A demográfiai és neuropszichológiai adatokat a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

4.1.2 Viselkedéses eredmények

A Sternberg-feladat során az MCI csoport tagjai szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a kontroll csoporttal összehasonlítva (MCI: *átlag* = 82,3%, *SD* = 19,7, kontroll: *átlag* 91,7%, *SD* = 8,5, *U* = 111, *p* = 0,049).

3. táblázat Az I. vizsgálat demográfiai és neuropszichológiai adatai

MCI: Enyhe kognitív zavar, RAVLT: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt, AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat, GDS: Geriátriai Depresszió Skála, STAI: Spielberger Állapot-Vonás Szorongás Kérdőív, a: Oktatásban eltöltött évek száma: kevesebb, mint 12 / 12 / több, mint 12 b: Az első öt részben szerzett pontok (szavak) összege (maximum:75) c: Maximum 15 d: Maximum 100 e: VL/OM: a verbális fluencia és a nyelvi feladatokon kapott pontszám / orientáció és a késleltetett felidézés aránya az AKV alapján határozható meg. A 2,2 alatti eredmény a frontotemporalis demenciára utal, 3,2 feletti eredmény AK-t jelez. f: Maximum 30 g: A feladat teljesítéséhez szükséges idő másodpercben h: Maximum 15 i: Maximum 80 j: Válaszadási pontosság a Sternberg teszten, n.s. (nem szignifikáns) = $p > 0,05$

	Kontroll (n=21)	MCI (n=17)	p érték
Kor (átlag(SD))	64,9 (5,2)	69,2 (7)	p = 0,04
Iskolázottság (%)^a	19/19/62	18/18/65	n.s. (0,98)
Nem (Nő)	66,70%	47%	n.s. (0,22)
RAVLT 1-5 rész összpontszám^b (átlag(SD))	54,3 (6,4)	40,4 (10,8)	p <0,0001
RAVLT késleltetett felidézés^c (átlag(SD)) (MCI: n = 14)	10,9 (2,4)	7 (4,3)	p = 0,002
AKV Összpontszám^d (átlag(SD))	94,5 (2,9)	87 (7,7)	p = 0,0002
AKV VL/OM-arány^e (átlag(SD))	2,6 (0,4)	2,7 (0,5)	n.s. (0,55)
Mini Mentál Teszt Összpontszám^f (átlag(SD))	29 (1,2)	28,1 (1,2)	p = 0,04
Trail Making Teszt A^g (átlag(SD))	34,4 (8,5)	70,2 (52,8)	p <0,0001
Trail Making Teszt B^g (átlag(SD)) (MCI: n = 16)	63,1 (16)	142,5 (68,4)	p <0,0001
GDS Pontszám^h (átlag(SD)) (kontroll: n = 20)	4,4 (3,2)	4,2 (3,5)	n.s. (0,98)
STAI Pontszámⁱ (átlag(SD))	40,8 (11,4)	35,9 (9,4)	n.s. (0,20)
Sternberg-teszt^j (átlag(SD))	91,7% (8,5)	82,3% (19,7)	p = 0,049

4.1.3 Alfa szinkronizáció a késői tanulás/korai fenntartás során

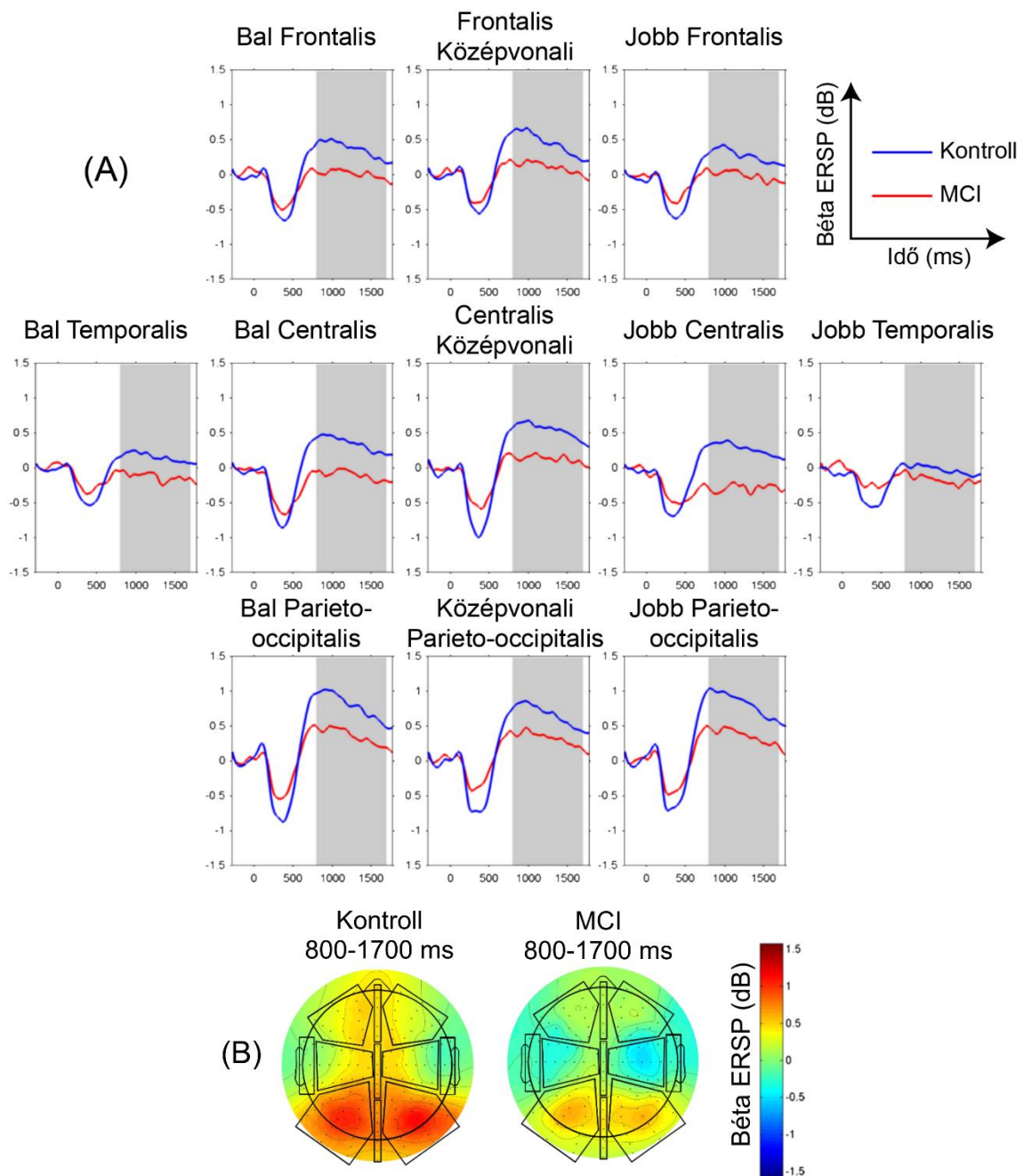
A tanulási kondíció 800-1500 ms közötti időablakában az alfa-frekvenciatartományban a kontroll csoport mindegyik skalp-régióban szignifikáns eseményhez kötött szinkronizációt (ERS) mutatott (a nullától való eltérés szignifikáns volt *korrigált p* <0,05 szinten), míg az MCI csoportban egyik régióban sem detektáltunk szignifikáns ERS-t (*korrigált p* >0,05).

Az MCI csoportban a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent alfa ERS-t mértünk ($F(1,34) = 4,44, p = 0,04$). Az életkornak nem volt szignifikáns főhatása az alfa ERSP-re ($p >0,05$), míg a vizsgálati csoport és a régió interakciója szignifikáns volt ($F(10,34) = 4,75, p = 0,0003$). A post-hoc elemzés eredményei szerint a hatásereőség (*Cohens's d*) értékek alapján a csoportok közti legnagyobb különbségek a jobb centralis (*Cohen's d* = 1,1) és a bal temporalis régióban (*Cohen's d* = 0,9) jelentek meg. A jobb centralis régióban látott csökkenés a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikáns maradt ($t = 3,47, df = 34, p = 0,001$).

4.1.4 Béta szinkronizáció a késői tanulás/korai fenntartás során

A tanulási kondíció 800-1700 ms közötti időablakában a béta-frekvenciatartományban a kontroll csoport mindegyik frontalis, középvonali és parieto-occipitalis régióban szignifikáns eseményhez kötött szinkronizációt (ERS) mutatott. Ezzel szemben az MCI csoportnál ebben az időablakban csak a bal parieto-occipitalis és a középvonali régióban detektáltunk szignifikáns béta ERS-t (*korrigált p* <0,05) (**9. ábra**).

Az MCI csoportban a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent béta ERS-t mértünk ($F(1,34) = 6,69, p = 0,01$). Az életkornak nem volt szignifikáns főhatása a béta ERSP-re ($p >0,05$), míg a vizsgálati csoport és a régió interakciója szignifikáns volt ($F(10,34) = 3,13, p = 0,006$). A hatásereőség (*Cohens's d*) értékek alapján nagy csoportok közti különbséget detektáltunk a középvonali (frontalis: 0,9 centralis: 1,0 parieto-occipitalis: 0,9), a pariteo-occipitalis (bal: 1,0 jobb: 0,9) és a bal frontalis (0,9) régiókban. A középvonali centralis régióban látott csökkenés a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikáns maradt ($t = 3,04, df = 34, p = 0,0045$).



9. ábra Béta ERSP a késői tanulási / korai fenntartási kondíció során (A) Béta eseményhez kötött spektrális perturbáció (ERSP) a vizsgálat csoportokban (800-1700 ms időablak kiemelve) (B) A béta ERSP skalposzlása a vizsgálati csoportokban a 800-1700 ms időablakban

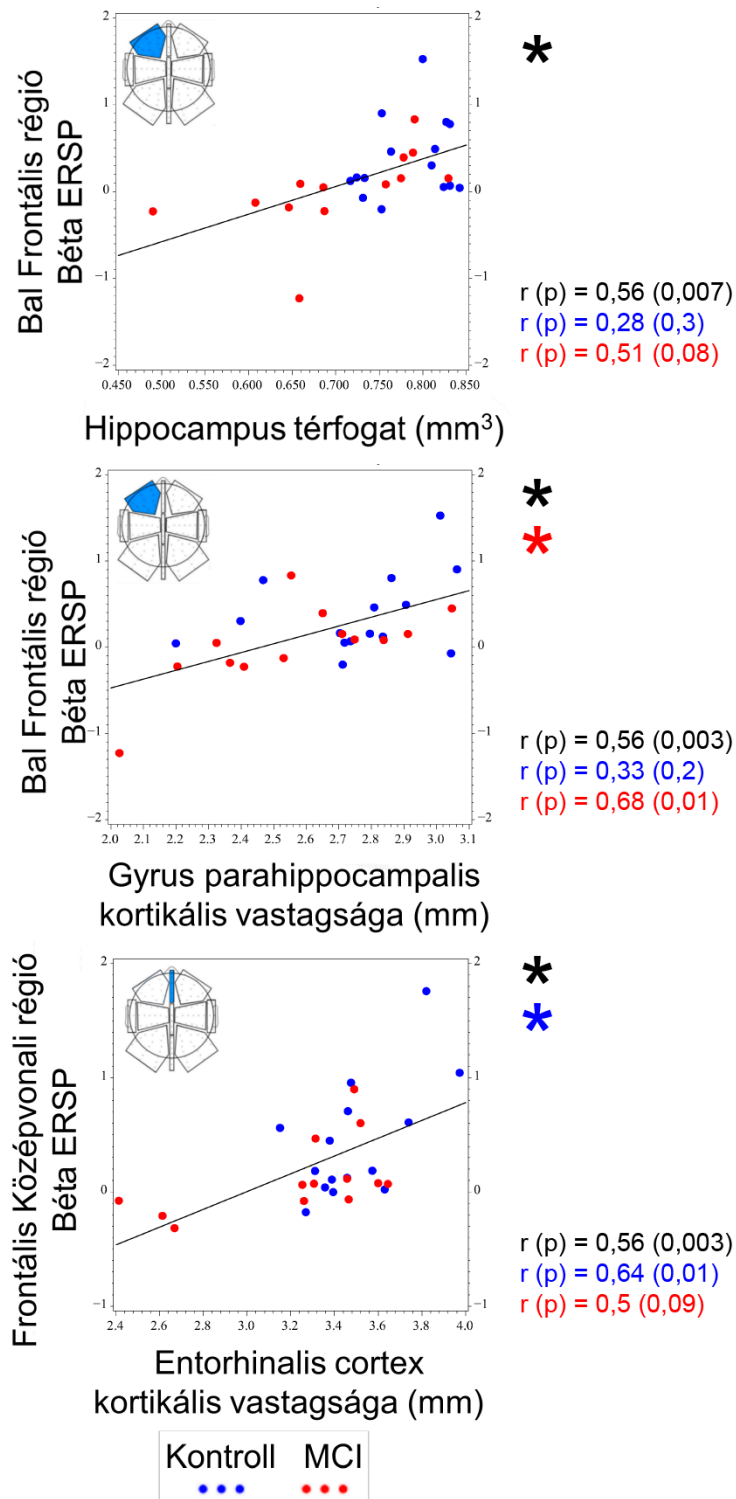
4.1.5 A késői tanulás/korai fenntartás során mért alfa és béta szinkronizáció összefüggése a neuropszichológiai tesztek eredményeivel és a medialis temporalis lebenyi atrófiával

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a TMT A és B változatának időeredményei, valamint a jobb centralis (TMT-A: *Spearman rho* = -0,49, *p* = 0,002, TMT-B: *Spearman rho* = -0,52, *p* = 0,001) és a bal temporalis régióban (A: *Spearman rho* = -0,45, *p* = 0,005. B: *Spearman rho* = -0,50, *p* = 0,002) mért alfa ERS között. Ugyanakkor az alfa ERS és a medialis temporalis lebenyi struktúrák mérete között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

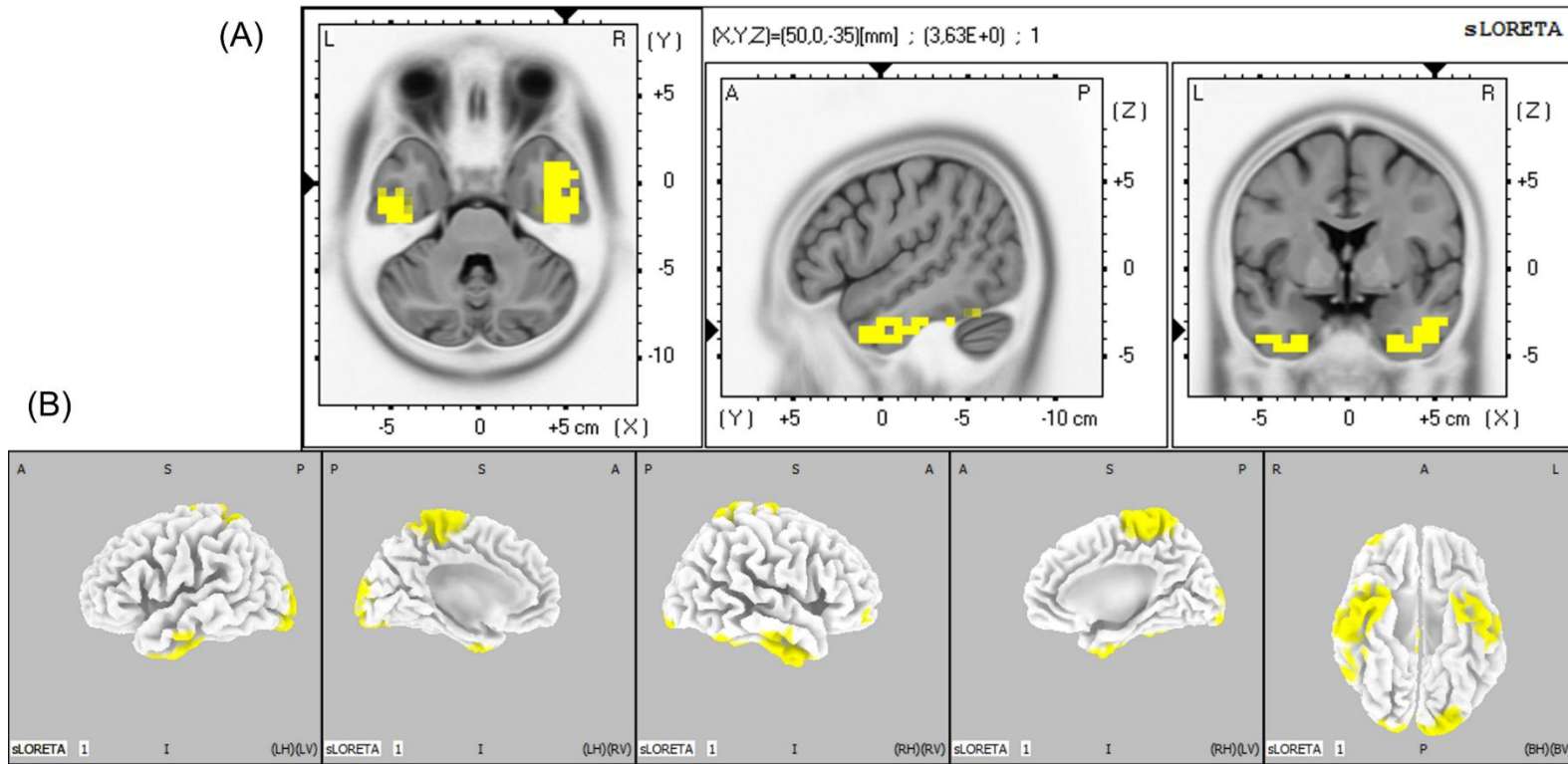
A korai fenntartás során mért béta ERS szignifikáns összefüggést mutatott az AKV összpontszámával, a TMT A és B változatának időeredményeivel, a RAVLT késleltetett felidézés részének pontszámával, valamint a Sternberg-teszten elért teljesítménnyel. Emellett a béta ERS szignifikánsan korrelált az entorhinalis cortex és a gyrus parahippocampalis kortikális vastagságával, valamint a hippocampus volumenével (**10. ábra, 4. és 5. táblázat**).

4.1.6 A késői tanulás/korai fenntartás során mért alfa és béta szinkronizáció forráslokalizációja

Az MCI csoportnál a kontroll résztvevőkhöz képest szignifikánsan alacsonyabb (*korrigált nem-parametrikus p* <0,05) béta aktivitást detektáltunk a temporalis, az occipitalis és a frontalis lebeny területén. A béta frekvenciatartomány esetében a gyrus temporalis inferior, a gyrus temporalis medius, valamint a gyrus fusiformis területén találtuk a legkiterjedtebb, szignifikáns csoportkülönbségeket mutató voxel klasztereket (**11. ábra, 6. táblázat**). A frontalis és a parietalis lebenyi alfa aktivitás esetében tendenciaszintű (*korrigált nem parametrikus p* <0,1) csoportok közti különbségeket figyeltünk meg.



10. ábra A korai fenntartás 800-1700 ms időablakában mért béta ERSP és a medialis temporalis lebenyi struktúrák korrelációja. Feltüntettük a teljes mintára (fekete) és a két vizsgálati csoportra (kontroll: kék, MCI: piros) vonatkozó Pearson (r)- és p-értékeket, a szignifikáns összefüggéseket csillaggal jelöltük.



11. ábra A béta oszcillatorikus aktivitás forráslokalizációja a késői tanulás/korai fenntartás során.

(A) A legnagyobb szignifikáns ($p < 0,05$) csoportok közötti különbségeket tartalmazó voxel klaszter a gyrus temporalis inferior területén volt (B) A forráslokalizáció eredménye a késői tanulás / korai fenntartási kondícióban. Sárga kiemelés jelzi a béta aktivitás szignifikáns ($p < 0.05$) csoportok közti különbségeit (kontroll csoport > MCI csoport) a 800-1700 ms közötti időablakban.

4.1.7 Alfa és béta szinkronizáció a késői fenntartás során és a memóriaterhelés hatása

A nagyobb memóriaterhelés (négy- és ötelemű sorozatok) szignifikánsan nagyobb mértékű alfa-aktivitást váltott ki mindkét vizsgálati csoport esetében az alacsony memóriaterheléshez (háromelemű sorozatok) képest a fenntartási kondíció 600-1000 ms közötti időablakában ($F(1,34) = 42,9, p < 0,0001$). Ugyanakkor az alfa frekvenciatartományban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.

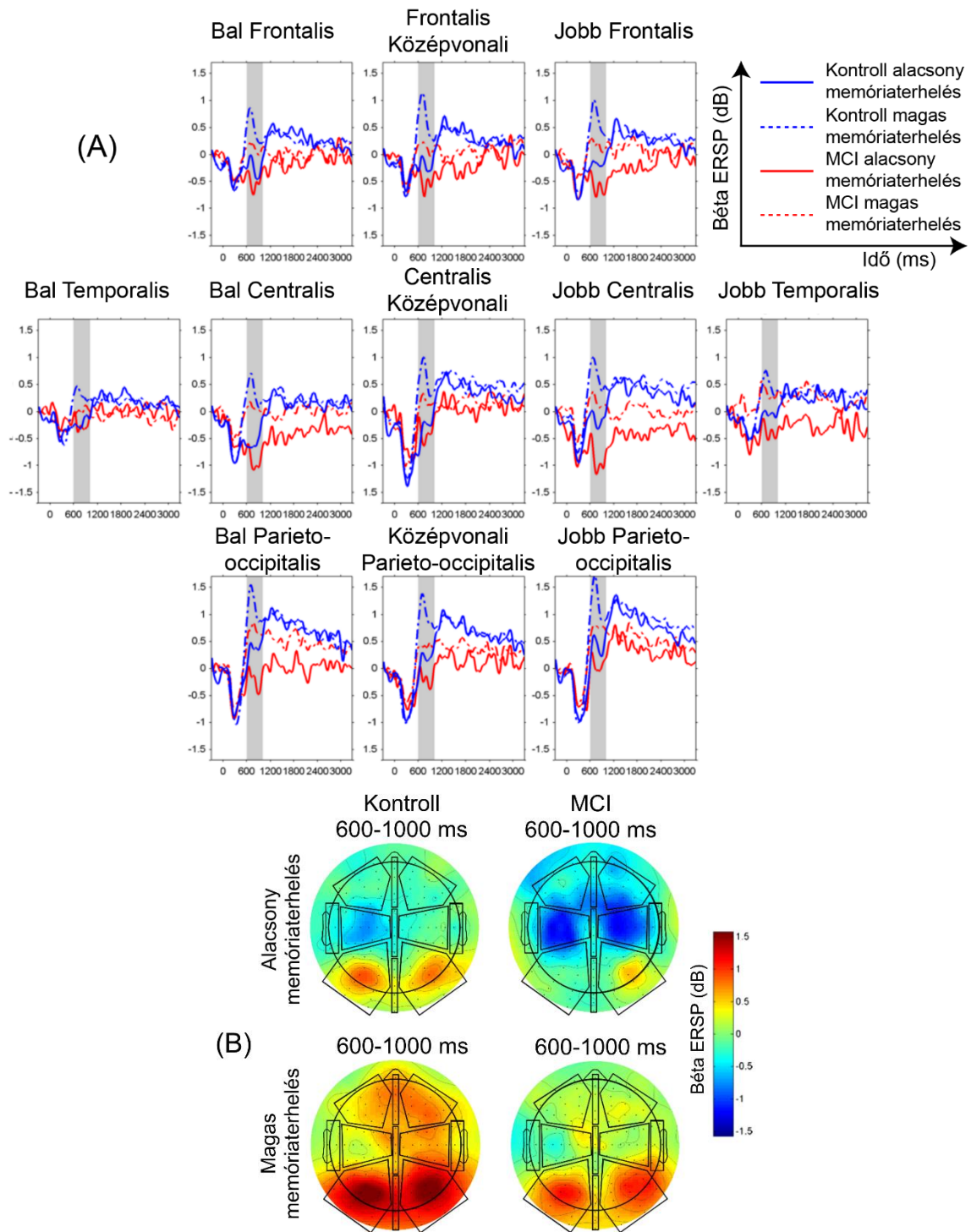
Ezzel szemben a béta-frekvenciatartományban az MCI csoportnál a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent béta ERS-t mértünk ($F(1,34) = 6,26, p = 0,02$) (**12. ábra**). A memóriaterhelés növelésével párhuzamosan a béta ERS a két csoportban hasonló mértékben mutatott szignifikáns növekedést ($F(1,34) = 45,97, p < 0,0001$), mivel a csoport, a memóriaterhelés és a régió háromutas interakciója nem bizonyult szignifikánsnak ($p > 0,05$). A béta ERS kognitív terheléssel összefüggő modulációja nagy mértékű volt minden régióban (*Cohen's d* $> 0,8$), leghangsúlyosabban a jobb centralis régióban jelent meg (*Cohen's d* = 1,2). Ugyanebben a régióban detektáltuk a legnagyobb csoportok közti különbséget mind az alacsony, mind magas memóriaterhelés esetén (*Cohen's d* = 0,94 és 0,73).

4.1.8 A késői fenntartás során mért béta szinkronizáció összefüggése a neuropszichológiai tesztek eredményeivel és a medialis temporalis lebenyi atrófiával

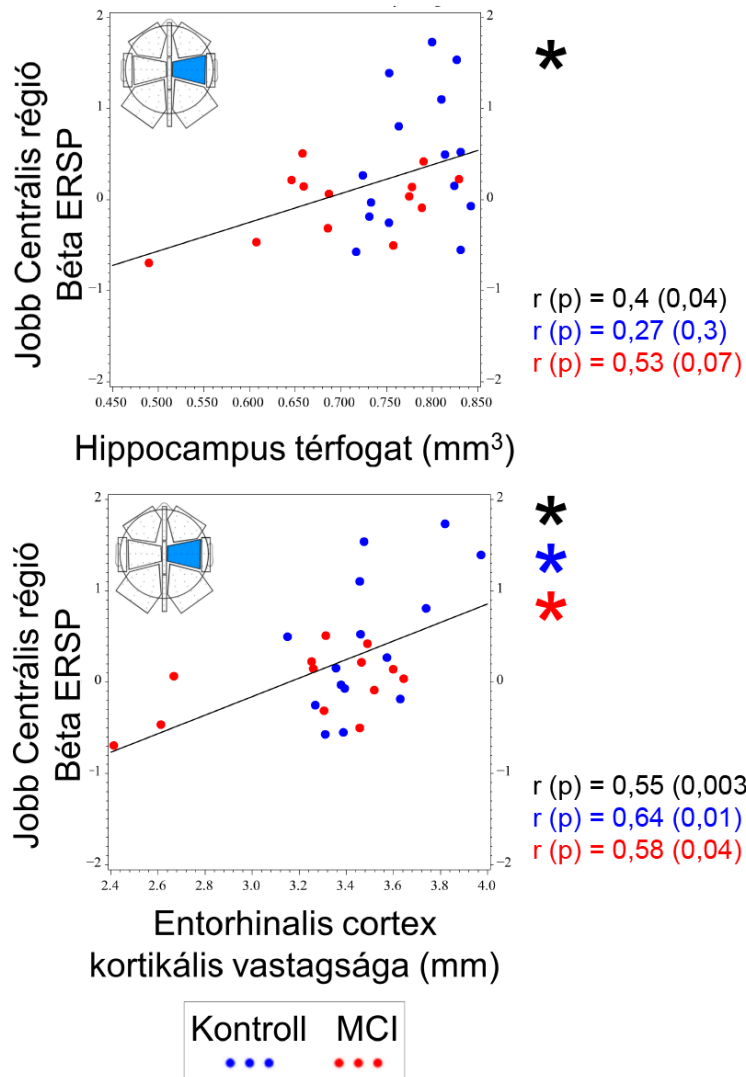
Mivel az alfa-sávban nem találtunk szignifikáns csoportok közti különbséget, a korrelációs elemzést a béta-frekvenciatartomány eredményein végeztük el. A késői fenntartás során mért béta ERS szignifikáns korrelációt mutatott a RAVLT azonnali felidézés pontszámával, valamint a TMT A és B változatának időeredményeivel. Emellett a béta ERS szignifikánsan korrelált az entorhinalis cortex kortikális vastagságával, valamint a hippocampus térfogatával (**13. ábra, 4. és 5. táblázat**).

4.1.9 A béta szinkronizáció forráslokalizációja a késői fenntartás során

A gyrus precentralis béta aktivitásában tendenciaszintű (*korrigált nem parametrikus p* $< 0,1$) csoportok közti különbségeket figyeltünk meg.



12. ábra Béta ERSP a késői fenntartási kondíció során (A) Béta eseményhez kötött spektrális perturbáció a vizsgálat csoportokban (600-1000 ms időablak kiemelve) (B) A béta ERSP a 600-1000 ms időablakban



13. ábra A késői fenntartás 600-1000 ms időablakában mért összeátlagolt (átlagos) béta ERSP és a medialis temporalis lebenyi struktúrák korrelációja. Feltüntettük a teljes mintára (fekete) és a két vizsgálati csoportra (kontroll: kék, MCI: piros) vonatkozó Pearson (r)- és p-értékeket, a szignifikáns összefüggéseket csillaggal jelöltük.

4. táblázat A béta eseményhez kötött szinkronizáció (ERS) és a neuropszichológiai tesztek összefüggései

A szignifikáns összefüggéseket szürke háttérrel és félkövér számokkal emeltük ki. AKV: Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat, RAVLT: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt, TMT: Trail Making teszt.

Béta ERS	Korai fenntartás						Késői fenntartás			
	Centralis Középvonali	Bal Parieto- occipitalis	Frontalis Középvonali	Jobb Parieto- occipitalis	Bal Frontalis	Középvonali Parieto- occipitalis	Jobb Centralis	Bal Centralis	Jobb Frontalis	Jobb Temporali s
Neuropszichológiai teszt										
AKV (n=38) <i>Spearman rho</i> (p-érték)	0,32 (0,06)	0,29 (0,09)	0,18 (0,3)	0,26 (0,1)	0,32 (0,05)	0,36 (0,03)	0,18 (0,3)	0,12 (0,5)	0,12 (0,5)	0,27 (0,1)
RAVLT 1-5 rész (n=38) <i>Pearson r</i> (p-érték)	0,27 (0,1)	0,17 (0,3)	0,16 (0,3)	0,13 (0,4)	0,21 (0,2)	0,19 (0,3)	0,35 (0,03)	0,07 (0,7)	0,22 (0,2)	0,26 (0,1)
RAVLT késleltetett felidézés (n=35) <i>Pearson r</i> (p-érték)	0,39 (0,02)	0,15 (0,4)	0,23 (0,2)	0,13 (0,5)	0,14 (0,4)	0,23 (0,2)	0,25 (0,1)	-0,004 (1,0)	0,16 (0,4)	0,26 (0,1)
TMT A (n=38) <i>Spearman rho</i> (p-érték)	-0,55 (0,0004)	-0,42 (0,01)	-0,30 (0,07)	-0,47 (0,003)	-0,41 (0,01)	-0,37 (0,03)	-0,37 (0,02)	-0,30 (0,07)	-0,22 (0,2)	-0,25 (0,1)
TMT B (n=37) <i>Spearman rho</i> (p-érték)	-0,53 (0,0008)	-0,47 (0,004)	-0,38 (0,02)	-0,45 (0,006)	-0,48 (0,003)	-0,49 (0,002)	-0,38 (0,02)	-0,21 (0,2)	-0,32 (0,06)	-0,21 (0,2)
Sternberg teszt (n=38) <i>Spearman rho</i> (p-érték)	0,27 (0,1)	0,25 (0,1)	0,10 (0,54)	0,34 (0,04)	0,21 (0,2)	0,33 (0,0495)	-0,01 (0,9)	-0,12 (0,5)	0,16 (0,4)	0,17 (0,3)

5. táblázat A béta eseményhez kötött szinkronizáció (ERS) és a strukturális MR eredmények összefüggései

A szignifikáns összefüggéseket szürke háttérrel és félkövér számokkal emeltük ki.

Béta ERS										
	Korai fenntartás						Késői fenntartás			
	Centralis Középvonali	Bal Parieto- occipitalis	Frontalis Középvonali	Jobb Parieto- occipitalis	Bal Frontalis	Középvonali Parieto- occipitalis	Jobb Centralis	Bal Centralis	Jobb Frontalis	Jobb Temporalis
Kortikális vastagság (mm)										
Entorhinalis cortex (n=28) <i>Pearson r (p-érték)</i>	0,45 (0,02)	0,46 (0,02)	0,56 (0,003)	0,4 (0,04)	0,47 (0,01)	0,46 (0,02)	0,55 (0,003)	0,54 (0,004)	0,46 (0,02)	0,45 (0,02)
G. Parahippocampalis (n=28) <i>Pearson r (p-érték)</i>	0,48 (0,01)	0,55 (0,003)	0,39 (0,04)	0,46 (0,02)	0,56 (0,003)	0,41 (0,03)	0,18 (0,4)	0,06 (0,8)	0,10 (0,6)	0,09 (0,6)
Térfogat (volumen) (mm³)										
Hippocampus (n=28) <i>Pearson r (p-érték)</i>	0,32 (9,1)	0,44 (0,02)	0,37 (0,06)	0,46 (0,02)	0,51 (0,007)	0,40 (0,04)	0,40 (0,04)	0,39 (0,046)	0,26 (0,2)	0,39 (0,45)

6. táblázat Az eLORETA segítségével készült forráslokalizáció eredményei

* $p < 0.05$, kétoldalas, ** $p < 0.01$, kétoldalas

Frekvencia	Régió	Brodmann Area	A t_{\max} -hoz tartozó MNI koordináták			klaszter méret (voxel)	volu- men (cm^3)
			X	Y	Z		
Alfa 800-1500ms	G. postcentralis *	3,4,5,7	-20	-35	70	24	3
	G. frontalis medius *	6	-10	-15	70	21	2,625
	Precuneus *	7	-5	-65	60	19	2,375
	Paracentralis lebeny *	4,5,6	10	-50	65	13	1,625
	G. precentralis *	4,6	-15	-30	70	11	1,375
	G. frontalis superior *	6	-15	-15	70	8	1
	Superior parietalis lebeny *	7	15	-60	65	7	0,875
Béta 800-1700ms	G. temporalis inferior *	20,21,37	50	0	-35	71	8,875
	G. temporalis medius *	21,38	50	10	-40	33	4,125
	G. fusiformis *	18,19,20,36 ,37	-25	-85	-20	31	3,875
	Cuneus *	17,18,19	-25	-95	-5	29	3,625
	G. postcentralis *	3,4,5,7	10	-35	70	29	3,625
	Paracentralis lebeny **	4,5,6	0	-35	65	24	3
	G. frontalis medialis **	6	5	-30	70	21	2,625
	Uncus*	20,36,38	30	0	-45	21	2,625
	G. occipitalis medius *	18,19	-25	-85	-15	16	2
	G. lingualis **	17,18	-25	-95	-10	12	1,5
	G. temporalis superior *	38	35	15	-45	9	1,125
	G. occipitalis inferior **	17,18	-25	-90	-15	8	1
	G. precentralis **	4,6	20	-20	70	7	0,875
	G. frontalis superior **	6	10	-20	70	7	0,875
	G. frontalis medius *	10,11	45	55	-5	4	0,5
Superior parietalis lebeny *	7	-25	-60	65	3	0,375	
Temporopolaris régió *	38	25	10	-45	1	0,125	

4.2 A II. vizsgálat eredményei - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban

4.2.1 Demográfiai és neuropszichológiai jellemzők

Összesen 17 MCI beteget (*átlagéletkor* = $69,9 \pm 6,5$ év; 7 nő) és 20 egészséges kontroll résztvevőt (*átlagéletkor* = $65,2 \pm 6,9$ év; 14 nő) vontunk be vizsgálatunkba. A csoportok között nemi megoszlás, iskolai végzettség, depressziós tünetek (GDS-pontszám) és szorongásos tünetek (STAI-pontszám) tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az MCI betegek azonban idősebbek voltak, mint a kontroll csoport tagjai, ezért a statisztikai tesztek során az életkort kovariánsként bevontuk az analízisbe. Emellett az MCI betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a neuropszichológiai teszteken (AKV, MMSE, RAVLT, TMT), mint a kontroll alanyok. A demográfiai és neuropszichológiai adatokat a **7. táblázatban** foglaltuk össze.

4.2.2 Viselkedéses eredmények

A Párosított Asszociációs Tanulási (PAL) teszten az MCI betegek trendszinten csökkent teljesítményt értek el a kontroll csoporthoz képest (MCI: *átlag* = 77,2% *SD* = 21,2, kontroll: *átlag* = 88,4%, *SD* = 7,2, *U* = 106,5, *Z* = 1,9, *p* = 0,05, *Cohen's d* = 0,8). Míg a kontroll csoport résztvevői szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a feladat legnehezebb szintjén (a négyelemű sorozatoknál) a legkönnyebb (kételemű sorozat, *Z* = -3,4, *p* = 0,0006) és a közepes nehézségi szinthez képest (háromelemű sorozat, *Z* = 2,9, *p* = 0,0041), addig az MCI csoport válaszadási pontossága nem változott szignifikánsan a memóriaterheléssel összefüggésben.

7. táblázat A II. vizsgálat demográfiai és neuropszichológiai adatai

MCI: Enyhe kognitív zavar, RAVLT: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt, AKV: Addenbrooke Kognitív Vizsgálat, GDS: Geriátriai Depresszió Skála, STAI: Spielberger Állapot-Vonás Szorongás Kérdőív

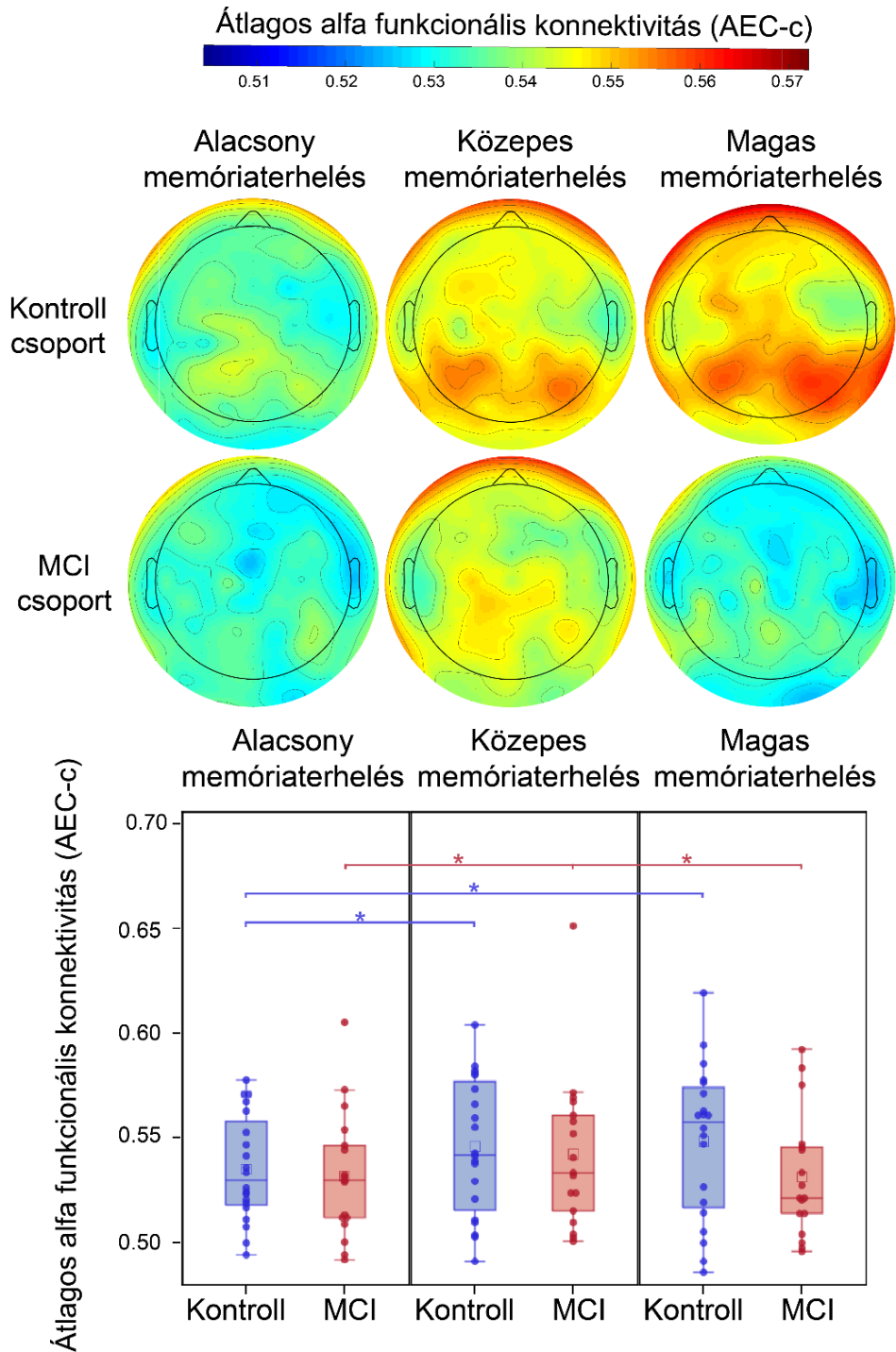
a: Oktatásban eltöltött évek száma 1=kevesebb, mint 12 év; 2=középiskolai érettségi (12 év oktatás); 3=több, mint 12 év b: Az első öt részben szerzett pontok (szavak) összege (maximum:75) c: Maximum 15 d: Maximum 100 e: VL/OM: a verbális fluencia és a nyelvi feladatokon kapott pontszám / orientáció és a késleltetett felidézés aránya az AKV alapján határozható meg. A 2,2 alatti eredmény a frontotemporalis demenciára utal, 3,2 feletti eredmény AK-t jelez. f: Maximum 30 g: A feladat teljesítéséhez szükséges idő másodpercben h: Maximum 15 i: Maximum 80, n.s. (nem szignifikáns) = $p > 0,05$

	Kontroll (n=20)	MCI (n=17)	p érték
Kor (átlag(SD))	65,2 (6,9)	69,9 (6,5)	p = 0,04
Iskolázottság (%) ^a	15/15/70	18/18/65	n.s. (0,9)
Nem (Nő)	70%	41,2%	n.s. (0,08)
RAVLT 1-5 rész összpontszám^b (átlag(SD))	54,3 (7,8)	40,0 (11,3)	p <0,0001
RAVLT késleltetett felidézés^c (átlag(SD)) (MCI: n=13)	11,4 (2,6)	7,2 (4,4)	p = 0,007
AKV Összpontszám^d (átlag(SD))	94,9 (2,9)	86,2 (8,3)	p = 0,0006
AKV VL/OM-arány^e (átlag(SD))	2,6 (0,3)	2,8 (0,6)	n.s. (0,4)
Mini Mentál Teszt Összpontszám^f (átlag(SD))	29 (1,2)	27,9 (1,4)	p = 0,02
Trail Making Test A^g (átlag(SD))	34,9 (10,8)	70,6 (52,9)	p = 0,006
Trail Making Test B^g (átlag(SD)) (MCI: n=16)	69,0 (22,7)	143,5 (69,2)	p <0,0001
GDS Pontszám^h (átlag(SD)) (kontroll: n=19)	3,6 (2,9)	4,3 (3,5)	n.s. (0,4)
STAI Pontszámⁱ (átlag(SD))	39,4 (11,0)	35,8 (9,4)	n.s. (0,4)

4.2.3 Funkcionális konnektivitás az alfa-frekvenciasávban

A memóriaterhelés szignifikáns moduláló hatással volt az átlagos funkcionális konnektivitásra (AEC-c) a PAL teszt fenntartási szakasza során ($F(2,34) = 5,92$, $p = 0,006$). Ezenkívül a csoport és a memóriaterhelés trendszintű interakciót mutatott ($F(2,34) = 3,03$, $p = 0,06$). Az átlagos alfa AEC-c értékeket és az átlagos kapcsoltság topográfiai eloszlását (azaz az egyes elektródákhoz tartozó átlagos AEC-c értékeket) a **14. ábrán** mutatjuk be.

A post-hoc elemzés eredményei alapján az AEC-c memóriaterheléssel összefüggő modulációja a két vizsgálati csoportban eltérő dinamikát követett: a kontroll csoportban az alacsony memóriaterheléshez (kételemű sorozat) képest szignifikánsan megnövekedett átlagos AEC-c-t mértünk mind közepes (háromelemű; $t = 2,59$, $df = 34$, $p = 0,01$, *Cohen's d* = 0,4), mind nagy memóriaterhelés (négyelemű; $t = 2,88$, $df = 34$, $p = 0,007$, *Cohen's d* = 0,4) esetén, mely különbségek a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikánsak maradtak. Ezzel szemben az MCI csoportnál szignifikánsan megnövekedett AEC-c értékeket mértünk közepes memóriaterhelés mellett az alacsony memóriaterheléshez képest ($t = 2,28$, $df = 34$, $p = 0,03$, *Cohen's d* = 0,3), ugyanakkor magas memóriaterhelés esetén a közepes nehézségi szinthez képest szignifikánsan csökkent átlagos funkcionális konnektivitás volt megfigyelhető ($t = 2,5$, $df = 34$, $p = 0,02$, *Cohen's d* = 0,3), azonban ezek a különbségek a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően trendszintűvé váltak (*korrigált p* = 0,06, illetve 0,05). A vizsgálati csoportnak és az életkornak nem volt szignifikáns főhatása az alfa funkcionális konnektivitásra ($p > 0,05$).

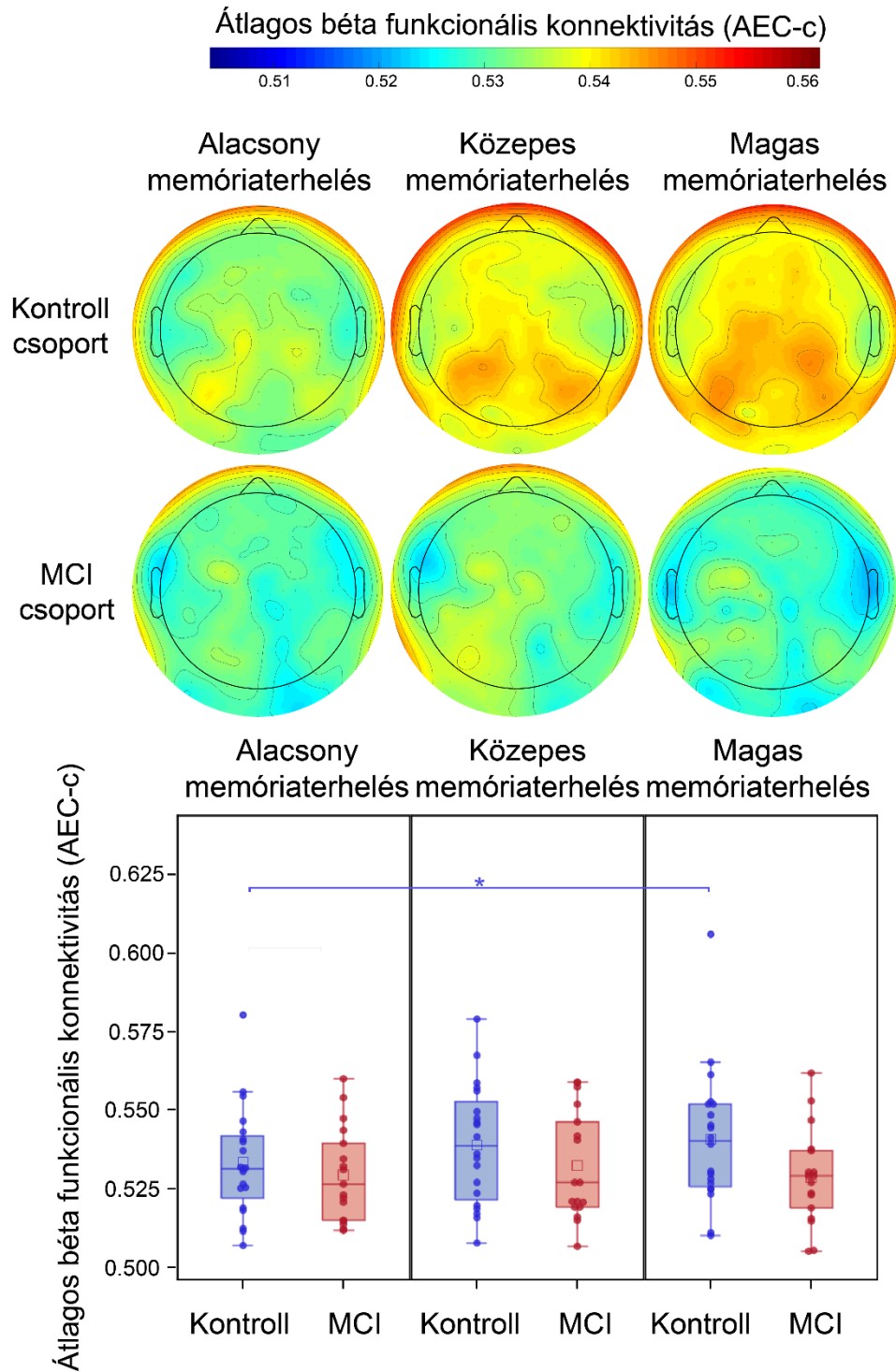


14. ábra Átlagos alfa AEC-c a PAL teszt fenntartási szakasza során.

Funkcionális konnektivitás (AEC-c) az alfa-frekvenciasávban a PAL teszt fenntartási szakasza során és az EEG elektródákhoz tartozó átlagos AEC-c értékek (vagyis az összes többi elektródával mutatott átlagos funkcionális kapcsoltság erősségének) topográfiai eloszlása. *: $p < 0,05$.

4.2.4 Funkcionális konnektivitás a béta-frekvenciasávban

A feladat nehézségének és az életkornak nem volt szignifikáns hatása a béta AEC-c-re a PAL teszt fenntartási szakasza során ($p > 0,05$). Az átlagos béta AEC-c értékeket és az átlagos kapcsoltság topográfiai eloszlását (azaz az egyes elektródákhoz tartozó átlagos AEC-c értékeket) a **15. ábrán** mutatjuk be. A vizsgálati csoport és a memóriaterhelés interakciója nem volt szignifikáns, azonban a post-hoc elemzésből kiderült, hogy a kontroll csoportnál magas memóriaterhelés mellett szignifikánsan megnövekedett átlagos béta funkcionális konnektivitás volt mérhető az alacsony memóriaterheléshez képest ($t = 2,82$, $df = 34$, $p = 0,008$, *Cohen's d* = 0,4), mely hatás a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikáns maradt, míg az MCI csoportban a memóriaterhelésnek nem volt szignifikáns moduláló hatása.



15. ábra Átlagos béta AEC-c a PAL teszt fenntartási szakasza során.

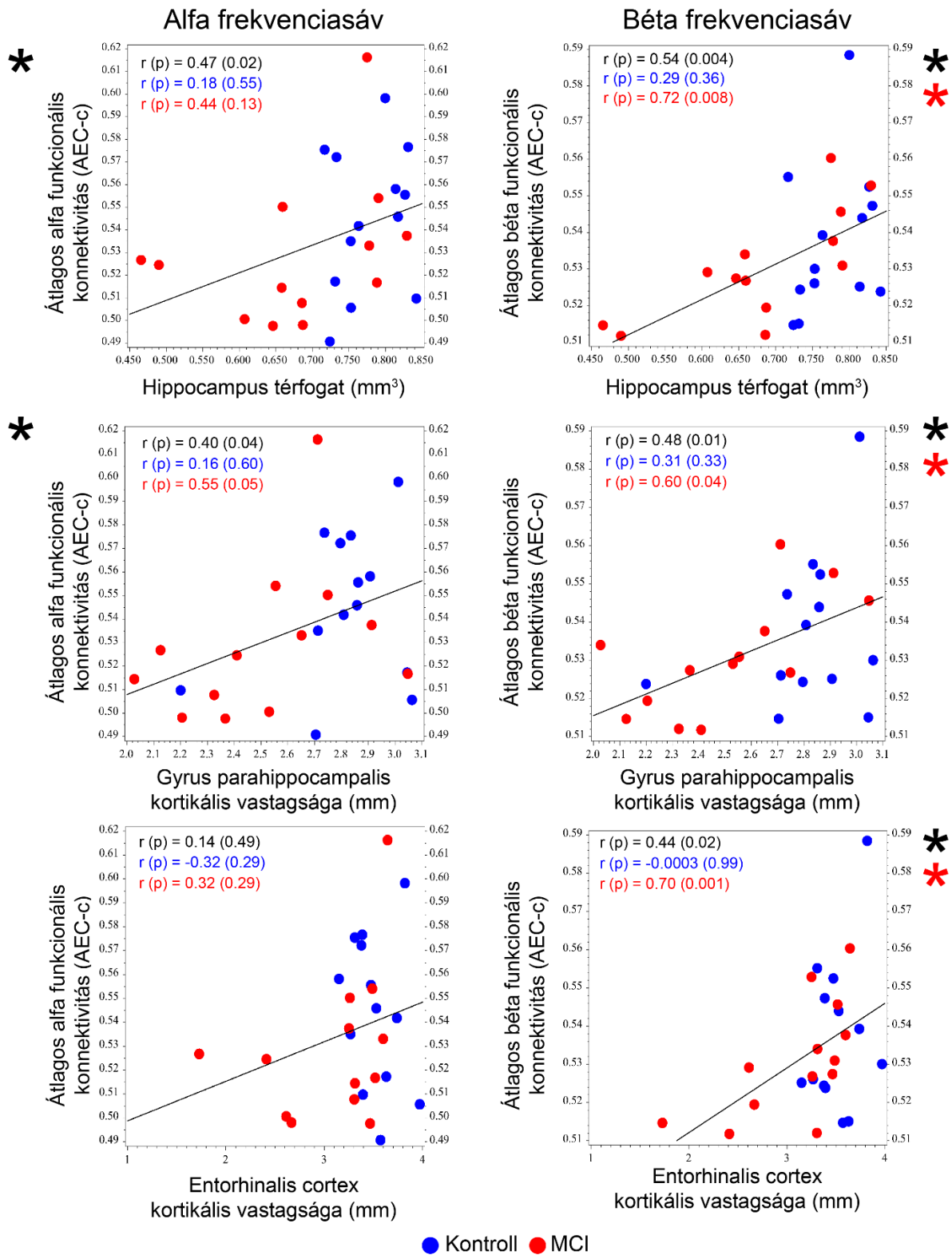
Funkcionális konnektivitás (AEC-c) a béta-frekvenciasávban a PAL teszt fenntartási szakasza során és az EEG elektródákhoz tartozó átlagos AEC-c értékek (vagyis az összes többi elektródával mutatott átlagos funkcionális kapcsoltság erősségének) topográfiai eloszlása. *: $p < 0,05$.

4.2.5 Az alfa és béta funkcionális konnektivitás összefüggése a medialis temporalis lebeny atrófiával és a hippocampus rostintegritásával

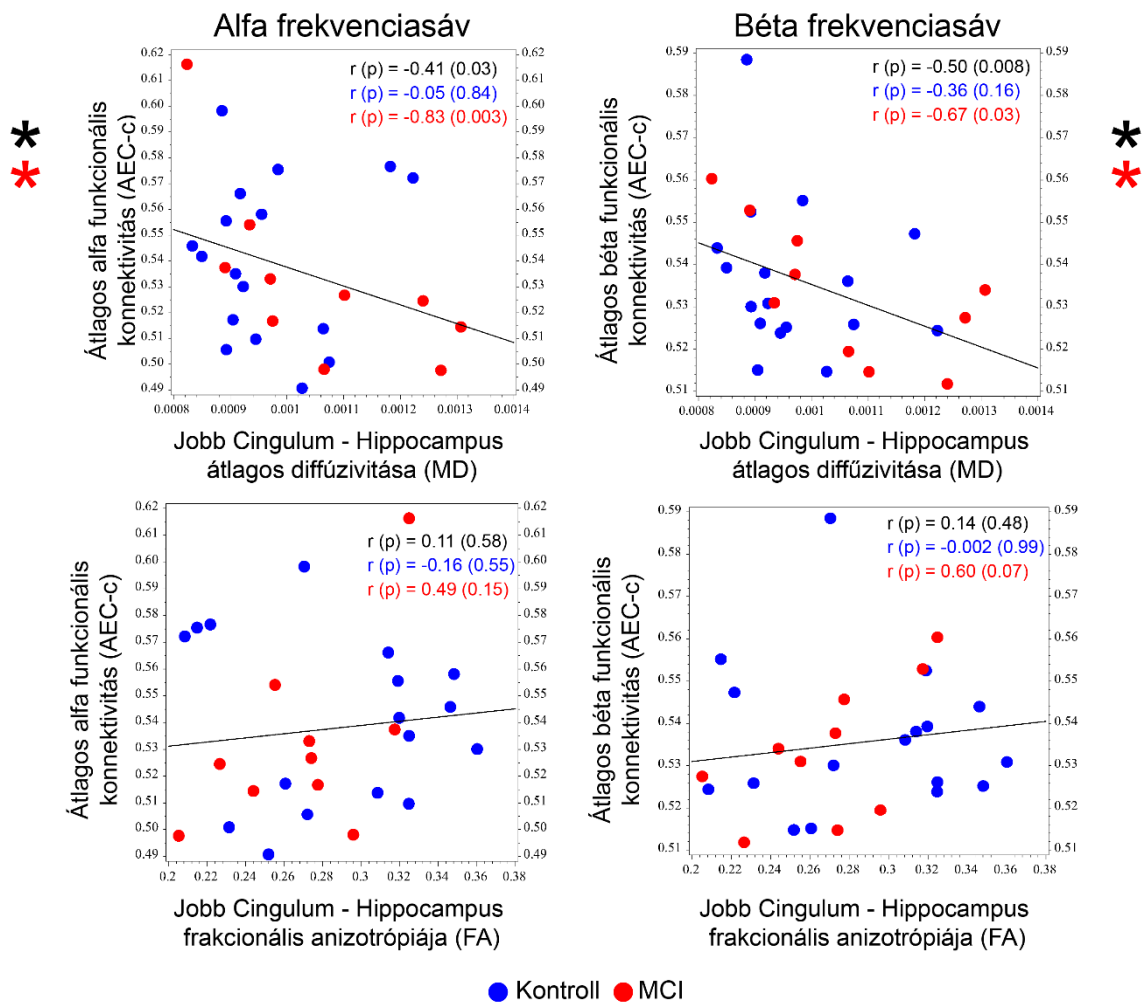
A korrelációs elemzés során a feladat három nehézségi szintje során mért átlagos funkcionális konnektivitás és a medialis temporalis lebeny strukturális és diffúziósúlyozott MR paramétereinek (hippocampus relatív térfogata, a gyrus parahippocampalis, entorhinalis cortex kortikális vastagsága, a jobb és bal cingulum hippocampalis szubdivíziójának átlagos diffúzivitása (MD) és frakcionált anizotrópiája (FA)) összefüggéseit vizsgáltuk a teljes mintán.

Az átlagos alfa és béta AEC-c szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a hippocampus relatív térfogatával (alfa AEC-c: *Spearman rho* = 0,47, *p* = 0,02, béta AEC-c: *Spearman rho* = 0,54, *p* = 0,004) és a gyrus parahippocampalis kérgi vastagságával (alfa AEC-c: *Spearman rho* = 0,40, *p* = 0,04, béta AEC-c: *Spearman rho* = 0,48, *p* = 0,01), valamint szignifikáns negatív korrelációt a jobb hippocampalis cingulum átlagos diffúzivitásával (alfa AEC-c: *Spearman rho* = -0,41, *p* = 0,03, béta AEC-c: *Spearman rho* = -0,50, *p* = 0,008). Emellett az átlagos béta AEC-c szignifikánsan korrelált az entorhinalis cortex kérgi vastagságával (béta AEC-c: *Spearman rho* = 0,44, *p* = 0,02) (**16. és 17. ábra**).

A béta AEC-c és a strukturális MRI eredmények közötti korrelációt az MCI csoport vezérelte (relatív hippocampus térfogat: *Spearman rho* = 0,72, *p* = 0,008, gyrus parahippocampalis *Spearman rho* = 0,60, *p* = 0,04, entorhinalis cortex *Spearman rho* = 0,70 *p* = 0,01). Ezenkívül szintén az MCI csoport vezérelte az átlag alfa és a béta AEC-c és a jobb hippocampalis cingulum átlagos diffúzivitása közötti összefüggéseket (alfa AEC-c: *Spearman rho* = -0,83, *p* = 0,003, béta AEC-c: *Spearman rho* = -0,67, *p* = 0,03). A korrelációs elemzés részletes, vizsgálati csoportok szerint szétbontott eredményeit a **16. és 17. ábrán** mutatjuk be.



16. ábra Az átlagos alfa- és béta funkcionális konnektivitás (AEC-c) korrelációja a medialis temporalis lebeny struktúrák méretével. Feltüntettük mind a teljes mintára ($n = 26$, fekete), mind a két vizsgálati csoportra (kontroll: kék, MCI: piros) vonatkozó Spearman rho (r)- és p -értékeket. A szignifikáns összefüggéseket csillaggal jelöltük.



17. ábra Az átlagos alfa- és béta funkcionális konnektivitás (AEC-c) korrelációja a medialis temporalis lebeny struktúrák DTI-paramétereivel. Feltüntettük mind a teljes mintára (n = 27, fekete), mind a két vizsgálati csoportra (kontroll: kék, MCI: piros) vonatkozó Spearman rho (r)- és p-értékeket. A szignifikáns összefüggéseket csillaggal jelöltük.

4.2.6 Spektrális elemzés

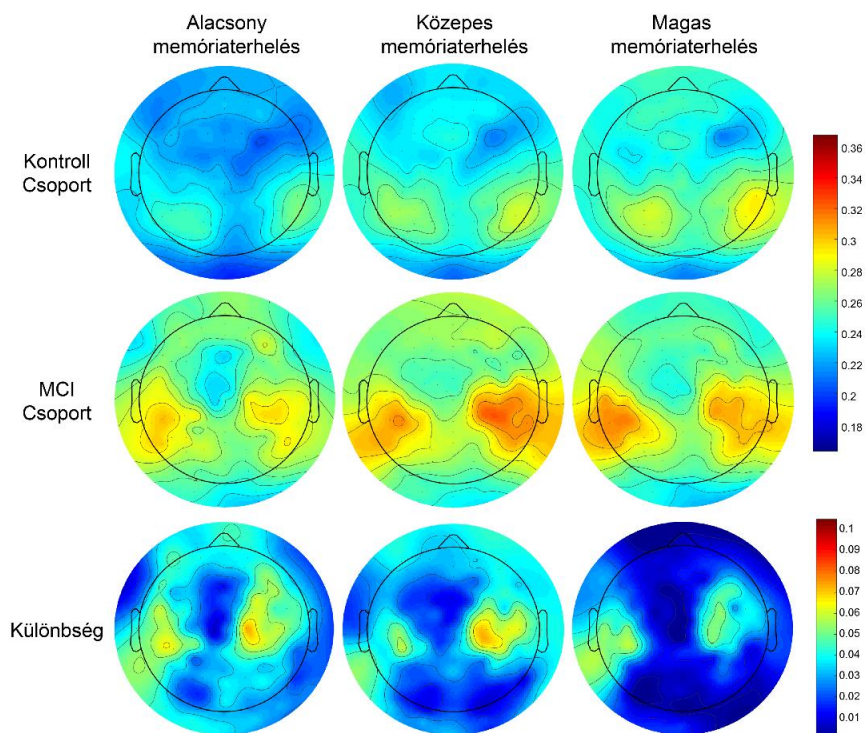
Annak felmérése érdekében, hogy a kimutatott hatásokat kizárólag a csoportok közti spektrális teljesítménykülönbség vezérli-e, spektrális elemzést végeztünk.

A memóriaterhelés szignifikáns moduláló hatással volt a relatív alfa-teljesítményre ($F(2,34) = 4,04$, $p = 0,03$), ugyanakkor a vizsgálati csoport ($F(1,34) = 0,02$, $p = 0,88$) és az életkor ($F(1,34) = 1,07$, $p = 0,30$) nem befolyásolta azt. A vizsgálati csoport és a memóriaterhelés kölcsönhatása trendszerű hatást mutatott ($F(2,34) = 3,13$, $p = 0,06$). A post-hoc elemzés eredményei alapján a kontrollcsoportban nagy memóriaterhelés mellett a relatív alfa-teljesítmény szignifikáns emelkedést mutatott az alacsony memóriaterheléshez viszonyítva ($t = 3,69$, $df = 34$, $p = 0,0006$, *Cohen's d* = 0,3), mely különbség a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikáns maradt.

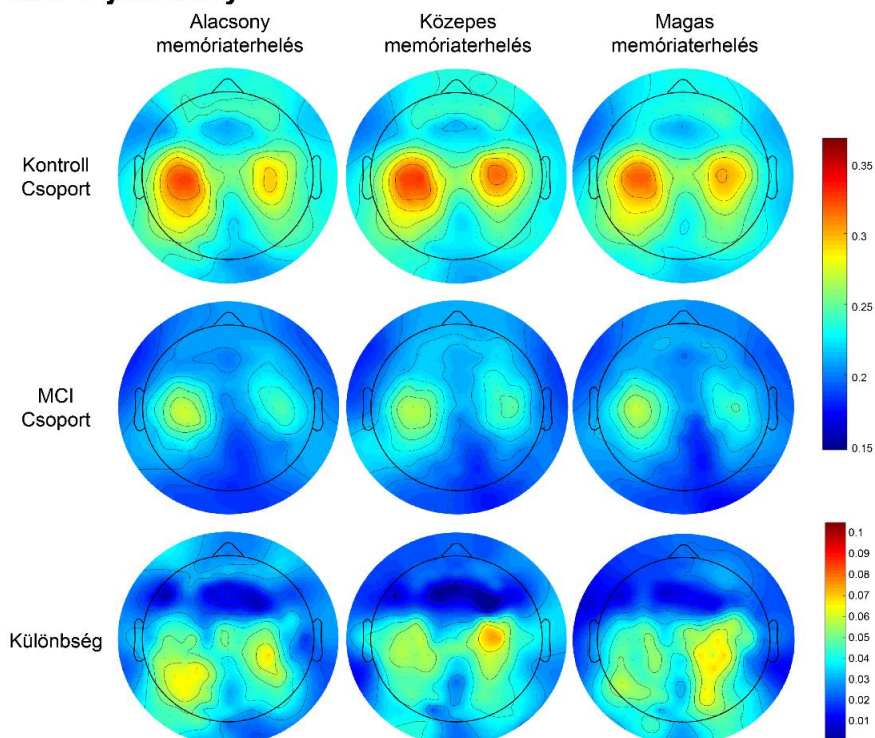
A béta- frekvenciasávban sem a vizsgálati csoport ($F(1,34) = 1,26$, $p = 0,27$), sem a memóriaterhelés ($F(2,34) = 0,41$, $p = 0,67$) vagy az életkor ($F(1,34) = 0,90$, $p = 0,35$) nem mutatott szignifikáns összefüggést a relatív béta-teljesítménnyel. A vizsgálati csoport és a memóriaterhelés kölcsönhatása trendszerű volt ($F(2,34) = 0,06$, $p = 0,94$). A post-hoc elemzés nem tárt fel szignifikáns hatást.

A vizsgálati csoportok csúcsfrekvencia értékei nem különböztek szignifikánsan ($F(1,34) = 0,21$, $p = 0,65$), azonban a memóriaterhelésnek szignifikáns moduláló hatása volt a csúcsfrekvenciára ($F(2,34) = 6,44$, $p = 0,043$). A vizsgálati csoport- és memóriaterhelés interakciója trendszerű hatást mutatott ($F(2,34) = 2,97$, $p = 0,07$). A post-hoc elemzés eredményei alapján a kontrollcsoportban a magas memóriaterhelés esetén a csúcsfrekvencia szignifikánsan magasabb volt az alacsony memóriaterhelési feltételhez képest ($t = 3,87$, $df = 34$, $p = 0,0005$, *Cohen's d* = 0,3), amely különbség a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően is szignifikáns maradt. Az átlagos csúcsfrekvencia-értékek tekintetében (az egyes nehézségi szinteket összeátlagolva) nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között (MCI: *átlag* = 8,5 Hz, *SD* = 1,4, HC: *átlag* = 8,2 Hz, *SD* = 1,3, $t = 0,75$, $df = 35$, $p = 0,46$). Az alfa- és a béta-frekvenciasáv átlagos relatív teljesítményének topológiai eloszlását **a 18. ábrán** mutatjuk be.

Alfa teljesítmény



Béta teljesítmény



18. ábra Az átlagos relatív teljesítmény az alfa- és béta-frekvenciasávban a fenntartási szakasz során. Az alsó sorokban a két vizsgálati csoport közötti teljesítménykülönbségek abszolútértékeit tüntettük fel.

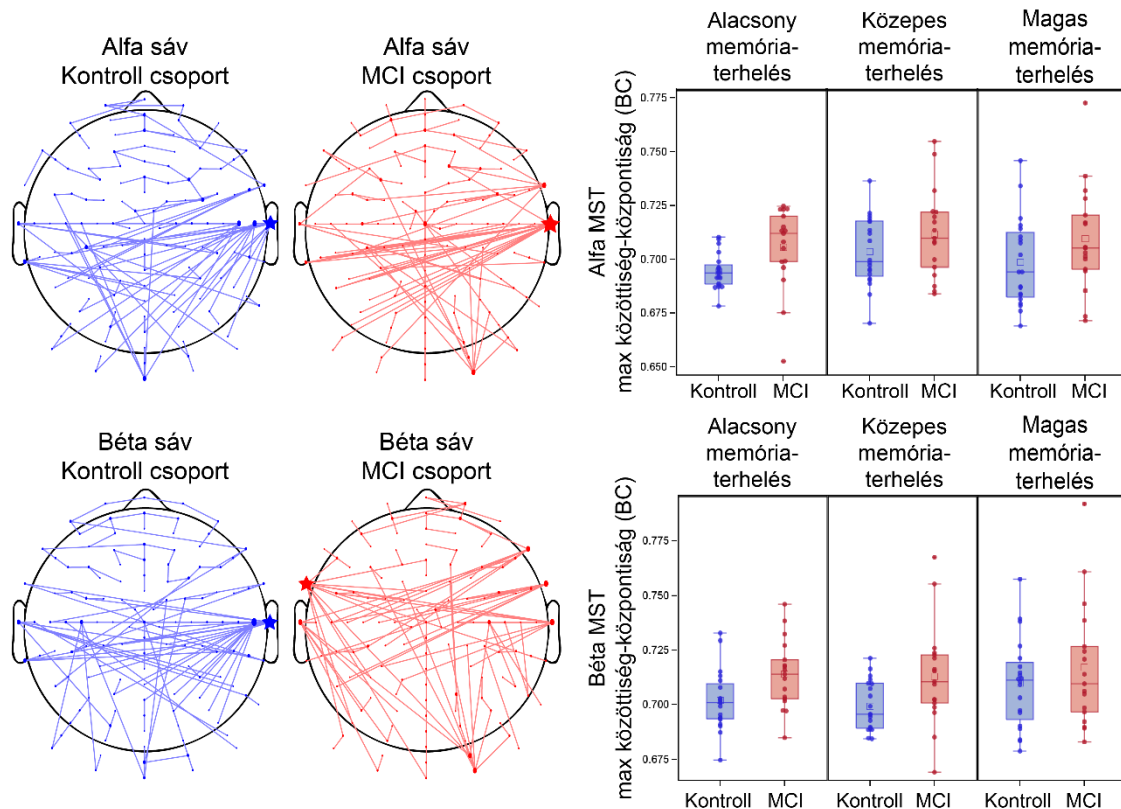
4.2.7 MST hálózati mutatók az alfa-frekvenciasávban

Az MCI csoport MST hálózatainak átmérője szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoporthoz képest ($F(1,34) = 5,36, p = 0,03$). Emellett az MCI csoportban szignifikánsan csökkent excentricitást mértünk ($F(1,34) = 4,85, p = 0,03$). Ugyanakkor ezekre a paraméterekre az életkor is szignifikáns hatással bírt (átmérő: $F(1,34) = 4,64, p = 0,04$ excentricitás: $F(1,34) = 4,14, p = 0,05$). Az MCI-csoport MST hálózatait szignifikánsan nagyobb maximális foksám ($F(1,34) = 5,69, p = 0,02$), foksámdivergencia ($F(1,34) = 6,12, p = 0,02$) és maximális közöttség-központiség jellemezte ($F(1,34) = 7,37, p = 0,01$) a kontroll csoporttal összehasonlítva. Ezenkívül a memóriaterhelésnek szignifikáns moduláló hatása volt a közöttség-központiségra ($F(2,34) = 3,53, p = 0,04$): a közepes nehézségi szint esetében szignifikánsan megnövekedett BC értéket mértünk az alacsony memóriaterheléshez képest ($t = 2,6, df = 34, p = 0,01$). A levélhányados és a fahierarchia nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A két vizsgálati csoport átlagos (a három nehézségi szint összevonásával készült) MST hálózatai a **19. ábrán** láthatóak, a szenzortérben ábrázolva. A központi hub (a legtöbb kapcsolattal rendelkező csomópont) a temporális T8 elektróda volt mindkét vizsgálati csoport esetében.

4.2.8 MST hálózati mutatók a béta-frekvenciasávban

A hálózati elemzés eredményei alapján az MCI csoport MST hálózatainak átmérője szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoporthoz képest ($F(1,34) = 4,58, p = 0,04$). Emellett az MCI csoportban szignifikánsan csökkent excentricitást detektáltunk ($F(1,34) = 5,62, p = 0,02$). Az MCI-csoport MST hálózatait szignifikánsan nagyobb maximális foksám ($F(1,34) = 7,55, p = 0,01$), foksámdivergencia ($F(1,34) = 7,15, p = 0,01$) és maximális közöttség-központiség jellemezte ($F(1,34) = 6,95, p = 0,01$) a kontroll csoporttal összehasonlítva. Ugyanakkor a foksámra és a foksámdivergenciára az életkor is szignifikáns hatással bírt (foksám: $F(1,34) = 5,2, p = 0,03$, foksámdivergencia: $F(1,34) = 5,44, p = 0,03$). A levélhányados és a fahierarchia tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. A két vizsgálati csoport átlagos (a három nehézségi szint átlagának) MST hálózatai a **19. ábrán** láthatóak, a szenzortérben ábrázolva. A központi hub (a legtöbb kapcsolattal rendelkező csomópont) a kontroll

csoport esetében a temporális T8 elektróda, míg az MCI csoportnál a frontotemporalis FT7 elektróda volt. Az MST elemzés részletes eredményeit a **8. táblázat** foglalja össze.



19. ábra Csoportszintű MST hálózatok és a maximális közöttség-központság az alfa- és béta-frekvenciasávban

A két vizsgálati csoport átlagos MST hálózatainak skalpvetületét ábrázoltuk, frekvenciatartományok szerint (a három nehézségi szintet összeátlagoltuk). A csomópontok mérete kapcsolataik számával (fokszámukkal) arányos. A legtöbb kapcsolattal rendelkező hubokat csillaggal jelöltük. A közöttség-központság az egyik legfontosabb paraméter, mely alapján azonosíthatóak a hub csomópontok.

8. táblázat MST paraméterek az alfa- és béta-frekvenciasávban

MCI: Enyhe kognitív zavar, MST: Minimális feszítőfa, BC: közöttiség-központiség (betweenness centrality), Th: fa hierarchia (tree hierarchy), Kappa: fokszám-divergencia

		Alacsony memóriaterhelés		Közepes memóriaterhelés		Magas memóriaterhelés	
MST paraméter		Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)	Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)	Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)
		Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)
Alfa frekvenciasáv	Fokszám	0,131 (0,01)	0,159 (0,04)	0,141 (0,01)	0,150 (0,03)	0,139 (0,02)	0,150 (0,03)
	Levelek aránya	0,653 (0,02)	0,668 (0,02)	0,658 (0,02)	0,669 (0,03)	0,660 (0,02)	0,665 (0,02)
	Átmérő	0,140 (0,01)	0,134 (0,01)	0,136 (0,01)	0,133 (0,01)	0,136 (0,01)	0,134 (0,01)
	Excentricitás	0,107 (0,004)	0,103 (0,01)	0,105 (0,01)	0,103 (0,01)	0,104 (0,01)	0,103 (0,01)
	BC	0,695 (0,01)	0,706 (0,02)	0,704 (0,02)	0,712 (0,02)	0,699 (0,02)	0,710 (0,02)
	Th	0,474 (0,01)	0,478 (0,01)	0,472 (0,02)	0,474 (0,02)	0,476 (0,02)	0,473 (0,01)
	Kappa	4,510 (0,29)	5,270 (1,04)	4,709 (0,36)	5,049 (0,92)	4,742 (0,61)	5,050 (0,85)
		Alacsony memóriaterhelés		Közepes memóriaterhelés		Magas memóriaterhelés	
MST paraméter		Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)	Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)	Kontroll (n = 20)	MCI (n = 17)
		Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)
Béta frekvenciasáv	Fokszám	0,133 (0,02)	0,155 (0,03)	0,136 (0,02)	0,156 (0,04)	0,139 (0,02)	0,153 (0,05)
	Levelek aránya	0,660 (0,02)	0,668 (0,02)	0,663 (0,02)	0,671 (0,02)	0,666 (0,02)	0,667 (0,03)
	Átmérő	0,134 (0,01)	0,129 (0,01)	0,133 (0,01)	0,129 (0,01)	0,130 (0,01)	0,129 (0,01)
	Excentricitás	0,104 (0,01)	0,099 (0,01)	0,103 (0,01)	0,099 (0,01)	0,100 (0,01)	0,099 (0,01)
	BC	0,702 (0,01)	0,714 (0,02)	0,699 (0,01)	0,713 (0,02)	0,710 (0,02)	0,717 (0,03)
	Th	0,474 (0,01)	0,472 (0,01)	0,478 (0,01)	0,475 (0,02)	0,473 (0,02)	0,469 (0,02)
	Kappa	4,594 (0,42)	5,166 (0,93)	4,652 (0,52)	5,197 (0,96)	4,775 (0,44)	5,186 (1,40)

5. MEGBESZÉLÉS

A dolgozatban ismertetett két vizsgálatunk során idegrendszeri szinkronizációs folyamatokat vizsgáltunk MCI-ben, azonban ez a fogalom a két vizsgálat során eltérő jelenséget takar. Az első vizsgálat során az eseményhez kötött szinkronizációt vizsgáltuk, mely alatt a spektrális teljesítmény növekedését értjük. Itt azért beszélünk a szinkronizáció növekedéséről, mert feltételezések szerint a spektrális teljesítménynövekedés hátterében az áll, hogy a jelet generáló neuronok nagyobb területen működnek szinkronizáltan, illetve egy adott területen egyre inkább szinkronizáltan működnek (368). Második vizsgálatunkban a funkcionális konnektivitást vizsgáltuk, ebben az esetben szinkronizáció alatt az eltérő elvezetési pontokon (elektrodákon) mért jel együtváltozásának számszerűsített értékét értjük (401). A két esetben tehát eltérő léptékű szinkronizációról van szó (401).

Bár feltehetően a két jelenség nem teljesen független egymástól (402), a továbbiakban a szöveggörnyezettel és a megfogalmazással igyekszünk egyértelműen jelezni, hogy melyikről is van szó, valamint az ERS és aktivitásnövekedés, illetve a kapcsoltág és konnektivitás növekedés fogalmakat használjuk.

5.1 I. vizsgálat – Eseményhez kötött spektrális perturbáció az alfa és béta frekvenciatartományban munkamemória feladat során enyhe kognitív zavarban

Első vizsgálatunkban a munkamemória-fenntartás elektrofiziológiai jellemzőit elemeztük MCI betegeknel és szubjektív memóriapanaszokkal élő egészséges kontroll személyeknel.

Az újonnan megtanult információk fenntartásának hatékonyságát vizsgáló neuropszichológiai tesztek az MCI diagnosztizálásának érzékeny eszközei, hiszen a munkamemória hanyatlása már az MCI korai stádiumában bekövetkezik (403-405).

Az alfa- és a béta-oszcillációk a munkamemória-fenntartás megfelelő működésében különösen fontos szerepet játszanak (252, 274), ezért ezen frekvenciasávok feladattal összefüggő szinkronizációs változásait követtük nyomon. Annak érdekében, hogy a fenntartási szakaszhoz köthető különbségeket vizsgálni tudjuk, olyan paradigmát alkalmaztunk, mely lehetővé teszi az egyes fázisok (kódolás, fenntartás, felidézés) időbeli elkülönítését.

A vizsgálatunkban használt Sternberg-teszt tanulási kondíciója viszonylag hosszabb időszakaszt ölelt fel, így feltehetően nem csupán a bejövő új inger kódolását foglalja

magában, hanem annak a memória tartalmához történő hozzáadását, majd az újonnan megszerzett információ (korai) fenntartását. Ezért azt általunk kijelölt késői időablakban – egy korábbi kutatáshoz hasonlóan (265) – feltételeztük, hogy a detektált idegi aktivitás nem az ingerek kódolásával, hanem azok korai fenntartásával összefüggő folyamatokat tükröz. Ezt az is megerősíti, hogy kiterjedt alfa- és a béta-szinkronizációt figyeltünk meg, mely a fenntartási szakaszra jellemző (251, 262, 263), míg a kódolási időszakot deszinkronizáció kíséri ezekben a frekvenciatartományokban (273). Ezért ezt a késői időablakot a fenntartás korai szakaszának tekintjük és így hivatkozunk rá a későbbiekben.

5.1.1 Béta frekvenciatartomány

Míg a kontroll csoport esetében mind a korai, mind a késői fenntartás során szignifikáns béta-szinkronizáció mértünk szinte az összes skalprégió területén, addig az MCI csoport esetében ez csak a hátsó (posterior) régiókban volt megfigyelhető. Korábbi vizsgálatok hasonlóképpen megnövekedett béta-aktivitást figyeltek meg memóriafeladatok fenntartási szakaszában (263, 275), melyet elsősorban az újonnan tanult információk aktív fenntartásával kötöttek össze (262-265).

Bár a béta-szinkronizáció mindkét vizsgálati csoportban megjelent, az MCI csoportban szignifikánsan kisebb mértékű volt, mind a korai, mind a késői fenntartás során, összhangban korábbi vizsgálatok eredményeivel (257, 265).

A béta-aktivitásnövekedés mértéke szignifikáns összefüggést mutatott a feladat során nyújtott teljesítménnyel, valamint a Trail Making Teszt eredményével. Tekintettel arra, hogy a Trail Making Teszt B részének sikeres teljesítéséhez több információsorozat (számok és betűk) párhuzamos fenntartása szükséges, ez az összefüggés is abba az irányba mutat, hogy a béta ERS csökkenése az aktív információfenntartás zavarára utal (356).

A növekvő memóriaterheléssel összefüggően szignifikáns béta-aktivitásnövekedést is detektáltunk, melyet korábbi kutatások is leírtak egészséges alanyoknál (264, 274), de MCI betegnél eddig nem vizsgálták. Eredményeink szerint ez az adaptív modulációs képesség az MCI betegcsoportban megtartott, mely a részben megőrzött kognitív rezervkapacitásra utalhat, mely például kognitív tréning során potenciálisan kiaknázható lehet.

Az MCI csoportban kimutatott aktivitáscsökkenés eredetének felderítése érdekében az eLORETA segítségével forráslokalizációt végeztünk. Ennek eredményei szerint az MCI csoport csökkent béta-szinkronizációja hátterében a korai fenntartás során elsősorban a gyrus temporalis inferior, a gyrus temporalis medius valamint a gyrus fusiformis csökkent aktivitása áll. Vizsgálatunk eredményeit később egy MEG kutatás is megerősítette, melyben munkamemória-fenntartás során szintén a temporalis lebeny csökkent béta aktivitását írták le MCI-ben. (344).

A munkamemória szenzoros toborzási modellje szerint az információk fenntartása a prefrontalis kéreg, a medialis temporalis kéreg és a reprezentációk feldolgozásáért felelős kortikális régiók fenntartott aktivitása és összehangolt működése révén valósul meg (332-334). Ezért az, hogy az MCI csoport csökkent béta-szinkronizációja a feladathoz kötött, a vizuális információk feldolgozásában és kódolásában fontos szerepet játszó területek aktivitáscsökkenéséhez köthető, a munkamemória-hálózat károsodását jelezheti. Ebben a hálózatban a medialis temporalis lebeny többek között a feladatspecifikus (posterior) kérgi területek aktivitásának modulálásában vesz részt (326). Ennek a kapcsolatnak a közvetítésében a béta oszcillációk potenciálisan fontos szerepet játszhatnak, erre utalhat az, hogy a medialis temporalis lebeny és a gyrus temporalis inferior között a béta-fázisszinkronizáció memóriaterheléssel összefüggő növekedését figyelték meg (328). Ezért a feladatspecifikus régiók csökkent béta aktivitása közvetve a medialis temporalis lebeny károsodott szabályozó funkcióját is tükrözheti, és a kezdeti funkcionális károsodás indirekt markere lehet.

Emellett mind a korai, mind a késői fenntartás során mért béta ERS szignifikáns korrelációt mutatott az MCI olyan ismert korai strukturális biomarkereivel, mint a hippocampus, a gyrus parahippocampalis és az entorhinalis cortex atrofíája, mely arra utal, hogy a béta-szinkronizációscsökkenés funkcionális markerként már korai szakaszban tükrözheti a kezdeti strukturális károsodást.

Eredményeink kiegészítik azokat a korábbi vizsgálatokat, amelyek MCI-ben csökkent béta ERD-t írtak le munkamemória-feladatok kódolási (342), valamint felidézési szakasza során (257, 343) és csökkent béta ERS-t a fenntartás alatt (265) és összességében abba az irányba mutatnak, hogy az MCI betegeket munkamemória-feladatok során a béta-reaktivitás csökkenése jellemzi, mely a korai kognitív hanyatlást jele lehet (257, 406).

5.1.2 Alfa-frekvenciatartomány

A korai fenntartás során az MCI csoportban a kontroll csoporthoz képest csökkent alfa ERS-t detektáltunk, mely korábbi vizsgálatok eredményeihez hasonlóan megerősíti az alfa-teljesítménymoduláció beszűkülését MCI-ben (257, 271).

Emellett mindkét vizsgálati csoportban az alfa-aktivitás memóriaterheléssel összefüggő fokozódását figyeltük meg, melyet korábban egészséges alanyok körében leírtak, de MCI-ben eddig nem vizsgálták (237, 252, 276).

Az alfa-frekvenciatartomány oszcillációs változásait gyakran az aktív gátlás elméletével összefüggésben értelmezték. Eszerint az ingerfeldolgozásban részt nem vevő kérgi területeken megnövekedett alfa-aktivitás a feladat szempontjából irreleváns neuronpopulációk gátlása révén a feladathoz kötődő releváns ingerek interferenciával szembeni védelmét biztosítja (407). Emellett ugyanakkor az alfa oszcilláció fontos szerepet játszik a figyelem felülről lefelé történő (top-down) szabályozásában és különösen a figyelmi fókusz kifelé (a külvilág ingerei felé) és befelé irányításában is (248, 249, 408-410). Ennek megfelelően az MCI csoport csökkent alfa-szinkronizációja a nem releváns külső információk sérült kapuzását, illetve a figyelmi moduláció zavarát tükrözheti. Ezt alátámaszthatja az is, hogy az alfa ERS szignifikánsan korrelált a figyelmi funkciók megfelelő működését igénylő Trail Making Teszt eredményeivel is.

A késői fenntartás során a csoportok között az alfa ERS nem mutatott szignifikáns különbséget. Ennek hátterében többek között az is állhat, hogy – ahogy arra korábbi vizsgálatok rámutattak – a fenntartási szakaszban bizonyos kortikális régiókat megnövekedett, másokat pedig csökkent alfa-aktivitás jellemezhet, így elképzelhető, hogy az elemzési folyamat során az esetleges lokális különbségek kiegyenlítették egymást (248, 253, 411).

5.1.3 Az I. vizsgálat limitációi

Vizsgálatunk limitációi között kell említenünk a vizsgálati csoportok közötti életkorbeli különbséget, ugyanakkor az elemzés során az összes statisztikai modellbe kovariánsként bevontuk az életkort és ennek hatása egyik kondícióban sem bizonyult szignifikánsnak. Emellett, bár vizsgálatunk elsősorban a kognitív károsodás korai diagnózisára fókuszált; AK-ban vagy más típusú demenciában szenvedő betegek bevonásával részletesebb

képet kaphattunk volna, és ez eredményeink lehetséges klinikai alkalmazásának lehetőségét is kibővíthette volna. További korlátozó tényező, hogy vizsgálatunkban nem használtunk kontroll feladatot, ezen kívül az MR-adatok nem minden résztvevő esetében voltak elérhetőek, mivel voltak, akik nem egyeztek bele a vizsgálatba. Ezenkívül ezen vizsgálatunk nem terjedt ki a théta-sáv elemzésére, mely szintén limitáló tényező, tekintve, hogy a théta-aktivitás szintén fontos szerepet játszik a munkamemória működésében (238-240, 412).

Továbbá, bár az MCI betegek diagnózisa részletes klinikai vizsgálaton alapult, a diagnosztikai eljárás során liquor-biomarkerek nem voltak elérhetőek. Ezért az AK a kognitív zavar kiváltó okaként nem volt teljes mértékben bizonyítható. Végezetül, mivel követéses adatok nem állnak rendelkezésünkre, így nem tudjuk, hogy az eseményhez kötött spektrális változások mennyiben képesek előre jelezni a későbbi demenciába való konverziót. Ugyanakkor eredményeink keresztmetszeti képet adnak a munkamemória-fenntartás során MCI-ben jelentkező elektrofiziológiai változásokról.

5.2 II. vizsgálat - Funkcionális konnektivitás és hálózati topológia vizsgálata az alfa- és béta-frekvenciatartományban munkamemória-feladat során enyhe kognitív zavarban

Vizsgálatunkban MCI betegek munkamemória-fenntartás során mért funkcionális konnektivitását és hálózati struktúráját elemeztük és hasonlítottuk össze {Briels, 2020 #1244} memóriapanaszokkal élő egészséges kontrollokkal.

A funkcionális konnektivitást az AEC-c-vel jellemeztük, mely kiküszöböli a térfogatvezetés hatását, független a relatív spektrális teljesítménytől (285) és megbízhatóan jelzi és követi az alapjául szolgáló neuronális hálózat topológiai változásait (413). Ezenkívül az alfa- és béta-frekvenciasávban más konnektivitási paraméterekkel összehasonlítva (átlagos globális koherencia (coherence, Coh), képzetes koherencia (imaginary coherence, iCoh), fáziskapcsoltsági érték (phase locking value, PLV), fázis-késési index (phase lag index, PLI), súlyozott PLI (weighted PLI, wPLI)) az AEC-c bizonyult a legérzékenyebbnek és a legmegbízhatóbbnak AK-ban (282, 285). Az alfa- és béta-sáv oszcillatorikus szinkronizációja a feladat szempontjából releváns kérgi területek felé irányuló felülről lefelé irányuló (top-down) hatások közvetítésében játszik fontos szerepet (277). Ezenkívül az alfa-szinkronizáció részt vesz az

információáramlás szabályozásában, különösen a thalamo-corticalis és cortico-corticalis hálózatokban, valamint a munkamemóriához kapcsolódó ingerfeldolgozás időzítésében a neurális ingerelhetőség (excitabilitás) modulációja révén (237, 250, 368, 402, 414-416). A béta-oszcillációkat elsősorban az újonnan megszerzett információk aktív fenntartásával hozták összefüggésbe (262-265, 417), emellett a kortikális hálózatok hosszú távú (long-range) kapcsolatainak fenntartását segítheti elő (272, 401, 418-421) és a kortikális reprezentációk endogén (re)aktiválásában játszhat szerepet figyelmi és memória-feladatok során (419, 422). Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a korábbi vizsgálatok többsége az amplitúdókorrelációt használta a funkcionális konnektivitás jellemzésére és ennek pontos kapcsolata a vizsgálatunkban használt amplitúdóburkológörbe-korrelációval, valamint annak pontos háttere, hogy az amplitúdóburkológörbék által közvetített kommunikáció pontosan milyen mechanizmussal valósul meg, még mindig nem teljesen ismert.

Eredményeink szerint a memóriaterhelés az alfa-frekvenciasávban mindkét vizsgálati csoportban modulálta az átlagos funkcionális konnektivitást, de eltérő módon. A kontroll csoportban a feladat növekvő nehézségével párhuzamosan az átlagos konnektivitás is szignifikáns növekedést mutatott. Ezzel ellentétben, a könnyű szinthez képest a közepes nehézségi szintnél mért kezdeti növekedés után nagy memóriaterhelésnél szignifikánsan csökkent átlagos alfa AEC-c értéket mértünk az MCI csoport esetében. A béta-frekvenciasávban a kontroll csoportnál hasonló memóriaterheléssel összefüggő növekedést detektáltunk, míg az MCI csoport esetében ez nem volt megfigyelhető.

Az alfa és béta funkcionális konnektivitás kognitív terheléssel összefüggő növekedése összhangban van számos, egészséges alanyok, illetve MCI-ben és AK-ban végzett korábbi vizsgálat eredményével (292, 293, 330, 402). Ugyanakkor, kognitív feladatot követően AK-ban csökkent mértékű alfa-koherencianövekedést is leírtak (423). Eredményeink alapján az AEC-c érzékeny markernek bizonyult, amely képes követni a funkcionális konnektivitás kognitív terheléssel összefüggő modulációját, különösen az alfa-frekvenciasávban, amelyet korábbi vizsgálatok elsősorban a figyelmi funkciókhoz kötöttek (330, 424, 425).

Az alfa-sávban a közepes nehézségi szinten a konnektivitás kezdetben növekedést mutatott, melyet a nehéz szinten csökkenés követett az MCI csoportban. Mivel korábbi

vizsgálatok az alfa funkcionális konnektivitás emelkedését a megnövekedett kognitív igénybevételhez kötték (292, 330, 402), és a kontroll csoport esetében hasonló modulációt láttunk, azt feltételezzük, hogy az alfa-konnektivitás kezdeti növekedése az MCI csoportban a munkamemória nagyobb mértékű mozgósítását jelzi. Ugyanakkor, korlátozott kognitív tartalékaik miatt az MCI betegek hasonló mozgósításra nem képesek a leghosszabb megjegyzendő sorozat esetén, mivel a feladat nehézsége meghaladja kognitív kapacitásukat. Ezért a nagy memóriaterhelés esetén mért alfa-konnektivitáscsökkenés a kognitív kapacitás csökkenésére és a munkamemória-fenntartás zavarára utalhat MCI-ben, bár ezt a viselkedéses adatok nem erősítették meg, ebben ugyanis teljesítménycsökkenés nem volt megfigyelhető.

Ezzel szemben az MCI csoportban a béta-frekvenciasávban nem láttunk memóriaterheléshez kapcsolódó modulációt, míg a kontroll csoportban a memóriaterhelés növelte a funkcionális konnektivitást. Ez a munkamemória-fenntartás kiterjedt sérülését jelezheti MCI-ben, ugyanakkor az eredményt az EEG vizsgálatok során MCI-ben tapasztalt diffúz „lassulás” is magyarázhatja (190), vagyis, hogy a feladathoz kötött dinamikus változások alacsonyabb frekvenciasávok felé tolódtak el az MCI csoportban.

A vizsgálati csoportnak nem volt szignifikáns modulációs hatása a (teljes skalpra vonatkoztatott) átlagos AEC-c-re, összhangban egy korábbi vizsgálattal, mely munkamemória-feladat során nem talált szignifikáns különbséget az MCI betegek és egészséges idősök alfa-koherenciája között (347). Voltak ugyanakkor, akik alfa- és béta-szinkronizációnövekedést figyeltek meg MCI-ben (292, 293, 348), melyet elsősorban kompenzációs mechanizmusként értelmeztek (426, 427). Saját vizsgálatunkban az átlagos funkcionális konnektivitást illetően nem találtunk csoportok közti különbséget. Ehhez részben hozzájárulhat vizsgálatunk viszonylag alacsony elemszáma, illetve lehetséges, hogy az MCI betegnél bizonyos kortikális régiókban fokozott, míg más régiókban csökkent funkcionális konnektivitás jelentkezhett (351) és a feldolgozás során ezek a különbségek átlagolódhattak. Ezenkívül a korábbi kutatások túlnyomó része a nyugalmi aktivitást vizsgálta (csukott szem mellett), míg mi feladathoz kötött aktivitást vizsgáltunk (nyitott szem mellett), mely szintén befolyásolja az eredményeket.

Mind az alfa, mind a béta AEC-c szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a medialis temporalis lebenyi struktúrák méretével és a teljes mintában szignifikáns negatív

korrelációt mutatott a jobb hippocampus átlagos diffúzitásával (MD, a vízdifúzió átfogó skaláris mértéke). Az MD paraméter segítségével a szürkeállomány mikrostrukturális integritása jellemezhető, emelkedett értéke szövetkárosodásra utal (428). MCI-ben és AK-ban korábbi vizsgálatok a hippocampus, a gyrus parahippocampalis és a temporalis lebeny MD emelkedését az idegsejtek és a myelinhüvelyek sérülésének fontos korai markereként azonosították (428-431). Eredményeink azt mutatják, hogy az alfa- és béta-frekvenciasáv funkcionális konnektivitása és különösen az AEC-c érzékenyen tükrözheti a kognitív hanyatlás legkorábbi szakaszában a kezdeti medialis temporalis lebenyi atrófiát és a hippocampus rostintegritásának sérülését. Ezt támasztja alá az is, hogy az MCI csoportban, ahol a hippocampus degenerációja nagyobb mértékű volt a kontroll csoporthoz képest, a korrelációk is erősebbek voltak. Korábbi eredmények alapján míg MCI-ben elsősorban az MD növekedés jelenik meg, addig AK-ban az MD növekedése mellett a frakcionált anizotrópia (FA, a vízmolekulák diffúziójának irányítottságának) csökkenése is jellemző (428, 432), ez magyarázhatja, hogy miért nem találtunk szignifikáns összefüggést az átlagos funkcionális konnektivitás és a hippocampus FA értékei között. Eredményeink összességében összhangban vannak a korábbi DTI-tanulmányokkal, amelyek összefüggést mutattak ki az alfa-sáv funkcionális konnektivitás és a fehérállományi rostköteg-integritás csökkenése között MCI-ben és az enyhe vagy közepesen súlyos AK-ban (433, 434).

A két csoport nem különbözött szignifikánsan a relatív alfa- és béta-teljesítmény és csúcshékvencia tekintetében, ellentétben korábbi kutatásokkal, amelyekben kiterjedt alfa-aktivitás-csökkenést figyeltek meg a prefrontális, temporalis, parietális és occipitalis kéreg területén munkamemória-feladat során (341). A kontroll csoportban a memóriaterhelés növekedésével párhuzamosan az alfa-teljesítmény emelkedését, detektáltuk, összhangban az irodalmi adatokkal (252, 435, 436), míg ez a moduláló hatás az MCI csoportban hiányzott. A béta sávban egyik vizsgálati csoportban sem találtunk memóriaterheléssel kapcsolatos modulációt.

A teljesítményspektrum-elemzés eredményei ugyanakkor nem tükrözték az alfa-sávban az MCI csoportban a funkcionális konnektivitás alapján kimutatott terhelésfüggő modulációt. Ezért összességében következtetésünk, hogy a funkcionális konnektivitás

különbségei nem vezethetőek le önmagában a spektrális eltérésekből, bár természetesen teljes mértékben nem kizárható, hogy részben hatással lehettek az eredményekre.

A hálózati elemzést a minimális feszítőfák (MST) megközelítés alkalmazásával végeztük, amelynek segítségével objektíven rekonstruálható az eredeti hálózatok gerincét alkotó alhálózat (279, 349, 392, 393), és korábbi eredmények szerint MCI-ben érzékenyebben megragadhatóak a hálózati topológia finom változásai, mint a hagyományos gráfelméleti elemzésekkel (351).

Az MCI csoport MST hálózatai mind az alfa-, mind a béta-frekvenciasávban csökkent átmérőt és excentricitást, valamint megnövekedett maximális fokszámot, fokszámdivergenciát és maximális közöttség-központiságot mutattak, ami arra utal, hogy az MCI betegek hálózati topológiája centralizáltabb és integráltabb volt a kontroll alanyokhoz képest. Eredményeink összhangban vannak korábbi kutatásokkal, amelyek MCI-ben és AK-ban megnövekedett fokszámot és a közöttség-központiságot találták (350, 351).

A csoport-átlagolt MST hálózat központi hub-ja (a legtöbb kapcsolattal rendelkező csomópont) a jobb oldali temporális lebeny felett helyezkedett el mindkét vizsgálati csoportban az alfa-sávban és a kontroll csoportban a béta-sávban is, míg az MCI csoport esetében a béta-sávban bal fronto-temporalis helyzete volt. Keresztfrekvencia-kapcsolás (cross-frequency correlation) elemzés alapján a jobb gyurus temporális superiort korábban a munkamemória-fenntartás fontos hub régiójaként azonosították (437). A béta-frekvenciasávban az MCI csoport esetében a központi hub helyzetében bal oldali és enyhe frontális elmozdulást figyeltünk meg a kontroll csoporttal összehasonlítva. Érdekes módon egy korábbi vizsgálatban AK-ban a betegség progressziójával párhuzamosan szintén a központi hub pozíciójának frontális eltolódását figyelték meg, ezt azzal hozták összefüggésbe, hogy a betegség kórfejlődése során a posterior régiókat érinti leghamarabb (350).

Az MCI-ben és az AK-ban kimutatott globális hálózati eltérések a „hub-túlterhelődés és meghibásodás” (hub overload and failure) elméleti keretében értelmezhetők, amely szerint az agyi hálózatokban kezdetben a csomópontok sérülése miatt az információáramlás rendellenesen átirányításra kerül a nagyobb központiságú hub-csomópontok felé, ez azonban ezen hub-csomópontok forgalmi terhelésének növekedéséhez, végül túlterhelődésükhöz és későbbi meghibásodásukhoz vezet. Ez a

szakasz egybeeshet az MCI korai szakaszában kimutatott kezdeti hub aktivitásnövekedéssel, mely a betegség progressziója során fordított U alakú lefutást mutat (306). Ezt követően a krónikus „hub-meghibásodás” szakaszban ezek a túlterhelt hubok oly mértékben károsodhatnak, hogy az információtranszfer átirányítódása a hálózat fennmaradó részére korlátozódik, lokálisan, a hierarchiában alacsonyabb szintű csomópontokra. Ez végül a hálózat moduláris rendszerének zavarához vezet (279), mely egybeesik a hub-aktivitás késői MCI-ben és AK-ban leírt csökkenésével (306).

A hub-aktivitás és a hálózati integráció kezdeti növekedése kompenzációs mechanizmus része lehet, de lehetséges, hogy háttérben maga a degeneratív folyamat áll a gátló idegsejtek korai károsodása révén (diszinhibíció) (306). AK-ban a hubok sérülékenysége háttérben az állhat, hogy az amyloid lerakódás legnagyobb mértékben ezeket a régiókat érinti, feltehetően éppen azért, mert ezek nagy aktivitású területek (aktivitásfüggő degeneráció) (306). Ráadásul a folyamat kezdetén a neurális aktivitást kezdetben a diszinhibíció, vagyis a gátló (inhibitoros) neuronok károsodása dominálja, mely circulus vitiosusként tovább növekvő aktivitáshoz vezethet a hub régiókban, ennek következtében pedig további amyloid depozíció történik, további károsodást okozva (306).

A globális hálózati topológiában a hub régiók korai sérülése kezdetben az információfeldolgozás lokálistól globális felé tolódásában és a centralizáció növekedésében jelenik meg, melyet a progresszió során a centralizáció csökkenése követ (279). Ezt az átalakulást fMRI-vel is megerősítették: míg az MCI betegek MST-je csillagszerűbb topológiát mutatott, míg az AK-os betegek MST-je a vonalszerű topológia felé tolódott el az egészséges kontrollokéval összehasonlítva (349). Ugyanakkor EEG vizsgálattal a hálózati integráció átmeneti növekedését korábban nem igazolták MCI-ben. Eredményeink arra mutatnak, hogy az MCI betegek agyi hálózata a “hub túlterhelődés” szakasznak megfelelően átmeneti elmozdulást mutat egy centralizáltabb, csillagszerűbb topológia felé, feltehetően a kezdeti károsodás kompenzációja érdekében. Eredményeink kiegészítik a korábbi EEG kutatások által leírtakat, melyek AK-os betegek hálózati topológiájának az optimális, kis világ elrendeződésétől való véletlenszerűbb konfiguráció felé való eltolódását (308) és MST hálózataiban decentralizációt, vonalszerű topológia felé történő eltolódást írtak le mind

nyugalmi állapotban (309, 352, 353), mind kognitív feladatok során (309), mely a “hub-meghibásodás” szakasznak feleltethető meg.

Érdekes módon, míg a funkcionális konnektivitás a kognitív terheléssel szoros összefüggést mutatott, addig az MST hálózati mutatói nem mutattak jelentős memóriaterheléshez kapcsolódó modulációt az alfa-frekvenciasávban mért BC_{max} kivételével. Eredményeink alapján az AEC-c állapotfüggő attribútumnak (state marker) tűnik, amely a kognitív terhelést tükrözi, míg az MST hálózati paraméterek inkább az MCI állandó jellemzői (trait marker), és kevésbé függenek az aktuális kognitív állapottól.

5.2.1 A II. vizsgálat limitációi

Vizsgálatunkat limitálta a csoportok közötti életkorkülönbség, ezért a statisztikai tesztekben az életkort kovariánsként bevontuk az elemzésbe. Néhány hálózati paraméter esetében az életkor szignifikáns hatást mutatott, ami korlátozza eredményeink generalizálhatóságát. Ezenkívül a PAL teszt egyes nehézségi szintjei nem azonos számú körből álltak, ami befolyásolhatta az EEG felvételek jel-zaj arányát az egyes kondíciókban.

Vizsgálatunkban a globális funkcionális konnektivitást vizsgálatuk, hogy olyan robusztus különbségeket mutassunk ki, melyek a későbbiekben a kognitív hanyatlás potenciális biomarkerei lehetnek. Mindazonáltal regionális elemzés segítségével, különös figyelmet fordítva a munkamemória-hálózaton belüli kapcsolatok változásaira (ideértve a prefrontális kéreg, parietális és temporális lebeny területét, valamint a feladatspecifikus posterior agyi régiókat (326, 334)) részletesebb képet kaphatnánk az MCI-hez kapcsolódó eltérések pontos topológiai eloszlásáról.

Bár a memóriaterheléssel összefüggésben a két vizsgálati csoportban a funkcionális konnektivitás eltérő modulációt mutatott, a csoport és a memóriaterhelés interakciója az alfa és béta frekvenciatartományban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, mely eredményeink értelmezésében limitáló tényező. Ezt részben magyarázhatja vizsgálatunk alacsony elemszáma (17 MCI, 20 kontroll alany). További, nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek eredményeink megerősítéséhez annak érdekében, hogy részletesebb információt nyerjünk a memóriaterhelés függvényében változó funkcionális konnektivitás dinamikájáról, illetve annak esetleges eltéréséről MCI-ben.

Ezenkívül ezen vizsgálatunk nem terjedt ki a theta sáv funkcionális konnektivitásának elemzésére, elsősorban azért, mert – szemben az alfa- és béta-frekvenciatartományokkal - az AEC-c kevésbé megbízható és reprodukálható eredményeket produkál a theta-sávban, ezért a theta-sáv funkcionális konnektivitásának méréséhez elsősorban a fázisalapú paramétereket (PLI) javasolt használni az amplitúdó-alapú mérések helyett (285). Mivel a frontális közepvonalis theta -aktivitás a munkamemória-feldolgozás fontos markere (238-240, 412), ezért ez is limitáló tényező lehet.

Ezenkívül elemzésünket a szenzor-térben (skalpszinten) végeztük, amelynek kapcsán csak korlátozott mértékben tehetünk következtetéseket a háttérben álló neuroanatómiára vonatkozóan, mivel az EEG-csatornák elhelyezkedése nem feleltethető meg egyszerűen az alapul szolgáló források helyének. Bár korábbi tanulmányok a skalpszintű EEG adatokból nyert hálózati eredmények óvatos interpretációjára intettek, azonban ezek jellemzően olyan vizsgálatok voltak, melyekben a térfogatvezetés hatását nem korrigáló konnektivitási mutatókat használtak, ezekkel szemben az AEC-c segítségével megbízhatóbb becsléseket tehetünk a globális hálózati szerveződésről (413).

Továbbá, bár az MCI betegek diagnózisa részletes klinikai vizsgálaton alapult, a diagnosztikai eljárás során liquor-biomarkerek nem voltak elérhetők. Ezért a kognitív zavarok kiváltó okaként az AK nem volt teljes mértékben bizonyítható. Végezetül, mivel követéses adatok még nem állnak rendelkezésünkre, így nem tudjuk, hogy a funkcionális konnektivitás és a hálózati struktúra változásai mennyiben képesek előre jelezni a későbbi demenciába való konverziót.

Ugyanakkor vizsgálatunk keresztmetszeti képet nyújt a funkcionális konnektivitás és a hálózati topológia változásairól munkamemória-fenntartás során MCI-ben, bár további, hasonló paradigmával és AK-ra specifikus biomarkerekkel igazolt diagnózisú betegek körében végzett vizsgálat szükséges eredményeink megerősítéséhez.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A dolgozatban bemutatott két vizsgálat a munkamemória-fenntartást kísérő neurofiziológiai jelenségek eltérő aspektusaira fókuszált, annak érdekében, hogy az MCI-ben észlelhető munkamemória-zavar hátterét minél teljesebb körűen világítsa meg. Összességében eredményeink összhangban vannak az irodalmi adatokkal és a munkamemória korai hanyatlását neurofiziológiai markerekkel is megerősítik MCI-ben. Első vizsgálatunk eredményei alapján MCI-ben munkamemória-fenntartás során csökkent alfa és béta eseményfüggő szinkronizáció jellemző, mely számos korábbi vizsgálat eredményeivel együtt abba az irányba mutat, hogy MCI-ben az alfa- és béta-teljesítménymoduláció beszűkülése jellemző. Ugyanakkor, bár a csoportok közt különbség szignifikáns volt, az MCI csoportban is megtartott volt a memóriafüggő moduláció, mely a részben megőrzött kognitív rezerv-kapacitásra utalhat. Emellett igazolni tudtuk, hogy a béta-szinkronizációcsökkenés hátterében a munkamemória-hálózat, ezen belül is elsősorban a temporalis lebeny csökkent aktivitása áll, valamint a béta szinkronizáció csökkenése korrelált a medialis temporalis lebenyi atrophiával is. Második vizsgálatunk eredményei alapján az alfa- és béta-frekvenciasáv funkcionális konnektivitása érzékenyen tükrözi a kognitív terheléshez kapcsolódó modulációt és a memória fenntartó funkciójának károsodását MCI-ben. Emellett a globális alfa és béta funkcionális konnektivitás szignifikáns összefüggést mutatott a medialis temporalis lebenyi atrofiával és a hippocampus rostintegritásának csökkenésével, így funkcionális markerként már a kognitív hanyatlás legkorábbi szakaszában tükrözheti a strukturális károsodás megindulását. Az MCI csoport centralizáltabb és integráltabb MST hálózati topológiát mutatott az egészséges kontroll csoporthoz képest, mely alátámasztja, hogy MCI-ben – feltehetően egy kompenzációs mechanizmus részeként – olyan neuronális hálózati átalakulások történnek, mely a terhelés egyenlőtlen elosztásához, a központi csomópontok (hubok) túlterhelődéséhez és meghibásodásukhoz vezethet. Eredményeink alapján a munkamemória feladatok során kimutatott elektrofiziológiai változások funkcionális és a korai strukturális károsodás markerei szoros összefüggést mutatnak. Mindezekből következően az EEG elemzése hasznos kiegészítő diagnosztikai eszköz lehet a kognitív károsodás korai felismerésében és egy lépéssel közelebb vihet minket a funkcionális biomarkerek kidolgozása felé. Mindazonáltal eredményeink

megerősítéséhez további, hasonló paradigmákat alkalmazó és utánkövetési adatokkal rendelkező kutatásokra van szükség.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzések: Első vizsgálatunk célja MCI-ben a munkamemória fenntartási szakaszát kísérő eseményhez kötött spektrális eltérések feltérképezése és lokalizálása volt. Második vizsgálatunk célja az α és β frekvenciasáv funkcionális konnektivitás (FK) és hálózati különbségeinek elemzése volt a téri-vizuális memória fenntartása során MCI-ben. Mindkét kutatásban vizsgáltuk a funkcionális elektrofiziológiai markerek és a korai strukturális károsodás közötti kapcsolatot.

Módszerek: 17 MCI beteg és 21 egészséges kontroll résztvevő 128 csatornás EEG-adatait elemeztük két memóriafeladat során. Az első vizsgálatban a korai és a késői memóriafenntartás ERSP-jét elemeztük. A forráslokalizációt az eLORETA szoftverrel végeztük. Az EEG-csatornák közötti FK-t a korrigált amplitúdóburkológörbe-korrelációval mértük, a hálózatelemzésnél a minimális feszítőfák megközelítést alkalmaztuk.

Eredmények: A fenntartási szakasz során MCI-ben szignifikánsan alacsonyabb α és β ERS-t találtunk, ugyanakkor a memóriaterheléssel párhuzamosan mindkét vizsgálati csoportban mindkét frekvenciasávban szignifikáns teljesítménynövekedést figyeztünk meg. A forráslokalizáció MCI-ben a temporalis lebeny csökkent β oszcillációs aktivitását mutatta ki. Emellett a β ERS szignifikánsan korrelált a medialis temporalis lebenyi struktúrák méretével. A kontroll csoportban a feladat nehézségével párhuzamosan fokozódó FK-t mértünk mindkét frekvenciasávban. Ezzel szemben MCI-ben az α sávban a kezdeti növekedést követően a legnagyobb memóriaterhelés esetén szignifikánsan csökkent FK-t mértünk, míg a β sávban moduláció nem volt megfigyelhető. Az átlagos α és β FK szignifikánsan a teljes mintában korrelált a medialis temporalis lebenyi struktúrák méretével és átlagos diffúzivitásával. A hálózatelemzés alapján MCI-ben az agyi hálózatok átrendeződése centralizáltabb topológiához és egyenlőtlenebb terheléseloszláshoz vezet.

Megbeszélés: Munkamemória-fenntartás során az MCI betegeket csökkent α és β ERS jellemzi, ami a munkamemória-hálózat korai károsodását jelezheti. Az α és β FK már a kognitív hanyatlás legkorábbi szakaszaiban összefüggést mutat a kognitív terheléssel, a medialis temporalis lebenyi atrófiával és a hippocampus rostintegritás-zavarával. Az MCI-ben megfigyelt integráltabb hálózati topológia megfelel a "hub-túlterhelés és meghibásodás" elméletnek, és feltehetően kompenzációs mechanizmus része lehet.

8. SUMMARY

Objectives: Our first study aimed to map and localize altered EEG event-related spectral perturbation during working memory maintenance in MCI. Our second study aimed to analyze functional connectivity (FC) and network differences in the α and β frequency band during visuospatial memory maintenance in MCI. Furthermore, both studies aimed to examine the link between functional electrophysiological markers and early structural impairment.

Methods: We analyzed 128-channel EEG data of 17 MCI patients and 21 healthy control participants during two memory tasks. The first study evaluated ERSP of the early and late retention period. Source localization was performed by using the eLORETA software. FC between EEG channels was measured by amplitude envelope correlation with leakage correction, while network analysis was performed by applying the Minimum Spanning Tree approach.

Results: Significantly lower α and β ERS was found in MCI during retention, however, both study groups showed significant memory load-related enhancement in both frequency bands. In the MCI group, source localization revealed significantly attenuated β oscillatory activity of the temporal lobe. Furthermore, β ERS correlated significantly with the size of the medial temporal lobe structures. FC was enhanced by increasing memory load in both frequency bands in the control group. In contrast, after an initial increase, the MCI group showed significantly diminished FC in the α band in the highest memory load condition, while this modulation was absent in the β band. Moreover, mean α and β FC correlated significantly with the size and mean diffusivity of medial temporal lobe structures in the entire sample. The network analysis suggested a rerouted network in the MCI group with a more centralized topology and a more unequal traffic load distribution.

Discussion: During working memory retention, MCI is characterized by decreased α and β ERS compared to controls indicating early impairment of working memory network. α and β band FC correlates with cognitive load-related modulation, with subtle medial temporal lobe atrophy, and with the disruption of hippocampal fiber integrity in the earliest stages of cognitive decline. The more integrated network topology in MCI is in line with the “hub overload and failure” framework and might be part of a compensatory mechanism.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. World Health O. Global status report on the public health response to dementia. World Health Organization, Geneva, 2021: xv, 251 p.
2. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, Funkenstein HH, Evans DA. (1995) Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *Jama*, 273: 1354-1359.
3. Ersek K, Karpati K, Kovacs T, Csillik G, Gulacsi AL, Gulacsi L. (2010) [Epidemiology of dementia in Hungary]. *Ideggyogy. Sz*, 63: 175-182.
4. Központi Statisztikai Hivatal: Interaktív korfák (<https://www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html>, utolsó letöltés: 2022.02.10.).
5. Balázs N, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D, Kovács T. (2021) Dementia epidemiology in Hungary based on data from neurological and psychiatric specialty services. *Scientific Reports*, 11: 10333.
6. Nichols E, Vos T. (2020) Estimating the global mortality from Alzheimer's disease and other dementias: A new method and results from the Global Burden of Disease study 2019. *Alzheimer's & Dementia*, 16: e042236.
7. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, Deuschl G, Parmar P, Brainin M, Murray C. (2020) The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, 19: 255-265.
8. Organization WH. (2021) Global status report on the public health response to dementia.
9. Gauthier SR-N, P; Morais, JA; Webster, C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia., London, England, 2021.
10. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC, Sachdev PS. (2011) Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19: 205-210.
11. Iadecola C. (2013) The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80: 844-866.
12. Kovács T. (2017) Az Alzheimer-kór és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 22(9): 603–606.
13. Elahi FM, Miller BL. (2017) A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*, 13: 457-476.

14. Tripathi M, Vibha D. (2009) Reversible dementias. *Indian journal of psychiatry*, 51 Suppl 1: S52-S55.
15. Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. (1995) Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol*, 242: 466-471.
16. Horváth AA. Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolatának neurofiziológiai vizsgálata (Doktori értekezés). Semmelweis Egyetem, Budapest, 2017.
17. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. (2021) Alzheimer's disease. *Lancet*, 397: 1577-1590.
18. De Strooper B, Karran E. (2016) The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, 164: 603-615.
19. Plog BA, Nedergaard M. (2018) The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*, 13: 379-394.
20. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, Dierkes T, Brinkschulte R, Tejera D, Vieira-Saecker A, Schwartz S, Santarelli F, Kummer MP, Griep A, Gelpi E, Beilharz M, Riedel D, Golenbock DT, Geyer M, Walter J, Latz E, Heneka MT. (2017) Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature*, 552: 355-361.
21. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. (2018) Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 14: 133-150.
22. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58: 1791-1800.
23. Serrano-Pozo A, Qian J, Muzikansky A, Monsell SE, Montine TJ, Frosch MP, Betensky RA, Hyman BT. (2016) Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *J Neuropathol Exp Neurol*, 75: 516-526.
24. Braak H, Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82: 239-259.
25. Balázs N, Kovács T. (2021) Az Alzheimer-kór heterogenitása. *Orvosi Hetilap*, 162: 970-977.

26. Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassenstab JJ. (2018) Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 91: e859-e866.
27. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, Owen C, Aldea P, Su Y, Hassenstab J, Cairns NJ, Holtzman DM, Fagan AM, Morris JC, Benzinger TL, Ances BM. (2016) Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*, 8: 338ra366.
28. La Joie R, Visani AV, Baker SL, Brown JA, Bourakova V, Cha J, Chaudhary K, Edwards L, Iaccarino L, Janabi M, Lesman-Segev OH, Miller ZA, Perry DC, O'Neil JP, Pham J, Rojas JC, Rosen HJ, Seeley WW, Tsai RM, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. (2020) Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med*, 12.
29. Harrison TM, La Joie R, Maass A, Baker SL, Swinnerton K, Fenton L, Mellinger TJ, Edwards L, Pham J, Miller BL, Rabinovici GD, Jagust WJ. (2019) Longitudinal tau accumulation and atrophy in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 85: 229-240.
30. Duyckaerts C, Clavaguera F, Potier MC. (2019) The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 32: 266-271.
31. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, McConathy J, Cairns NJ, Fagan AM, Morris JC, Ances BM. (2016) Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy. *JAMA Neurol*, 73: 1070-1077.
32. Jack CR, Jr, Wiste HJ, Schwarz CG, Lowe VJ, Senjem ML, Vemuri P, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, Gunter JL, Jones DT, Graff-Radford J, Kantarci K, Roberts RO, Mielke MM, Machulda MM, Petersen RC. (2018) Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 141: 1517-1528.
33. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT. (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*, 123: 1-11.
34. Kral VA. (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can. Med. Assoc. J*, 86: 257-260.

35. Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. (1987) Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int. J. Neurol*, 21-22: 73-82.
36. World Health O. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, 1993.
37. American Psychiatric Association A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV Vol. 4. American psychiatric association Washington, DC1994.
38. 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.
39. Bischkopf J, Busse A, Angermeyer MC. (2002) Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr. Scand*, 106: 403-414.
40. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. (2001) Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56: 1133-1142.
41. Petersen RC. (2016) Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22: 404-418.
42. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, Inzitari D. (2007) CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*, 68: 1909-1916.
43. Ganguli M, Chang C-CH, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee C-W. (2010) Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18: 674-683.
44. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC. (2012) The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 78: 342-351.
45. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1991) Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41: 1006-1009.

46. Petersen RC, Morris JC. (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives. of Neurology*, 62: 1160-1163.
47. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de LM, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van DC, Visser P, Petersen RC. (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med*, 256: 240-246.
48. Petersen RC. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256: 183-194.
49. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7: 270-279.
50. American Psychiatric Association. DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. In. Oriold és társai nyomda, Budapest, 2014: 60-62.
51. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 13: 614-629.
52. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6: 734-746.
53. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C,

- Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14: 535-562.
54. Dage JL, Wennberg AMV, Airey DC, Hagen CE, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR, Jr., Petersen RC, Mielke MM. (2016) Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12: 1226-1234.
55. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K. (2018) High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554: 249-254.
56. van Maurik IS, Slot RER, Verfaillie SCJ, Zwan MD, Bouwman FH, Prins ND, Teunissen CE, Scheltens P, Barkhof F, Wattjes MP, Molinuevo JL, Rami L, Wolfsgruber S, Peters O, Jessen F, Berkhof J, van der Flier WM. (2019) Personalized risk for clinical progression in cognitively normal subjects-the ABIDE project. *Alzheimers Res Ther*, 11: 33.
57. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. (2017) Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*, 32: 523-532.
58. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. (2018) Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90: 126-135.
59. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA. (2010) Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology*, 75: 889-897.
60. Andrew MK, Tierney MC. (2018) The puzzle of sex, gender and Alzheimer's disease: Why are women more often affected than men? *Women's Health*, 14: 1745506518817995.
61. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. (2011) Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 7: 137-152.

62. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. (2006) Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 168-174.
63. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Kelly JF, Bennett DA. (2010) The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*, 34: 43-49.
64. Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S, Sealock J, Karlsson IK, Hägg S, Athanasiu L, Voyle N, Proitsi P, Witoelar A, Stringer S, Aarsland D, Almdahl IS, Andersen F, Bergh S, Bettella F, Bjornsson S, Brækhus A, Bråthen G, de Leeuw C, Desikan RS, Djurovic S, Dumitrescu L, Fladby T, Hohman TJ, Jonsson PV, Kiddle SJ, Rongve A, Saltvedt I, Sando SB, Selbæk G, Shoai M, Skene NG, Snaedal J, Stordal E, Ulstein ID, Wang Y, White LR, Hardy J, Hjerling-Leffler J, Sullivan PF, van der Flier WM, Dobson R, Davis LK, Stefansson H, Stefansson K, Pedersen NL, Ripke S, Andreassen OA, Posthuma D. (2019) Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nature Genetics*, 51: 404-413.
65. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. (2020) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission. *The Lancet*, 396: 413-446.
66. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, Ewers M, Franzmeier N, Kempermann G, Kremen WS. (2020) Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16: 1305-1311.
67. Arenaza-Urquijo EM, Przybelski SA, Lesnick TL, Graff-Radford J, Machulda MM, Knopman DS, Schwarz CG, Lowe VJ, Mielke MM, Petersen RC, Jack CR, Vemuri P. (2019) The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies. *Brain*, 142: 1134-1147.
68. Franzmeier N, Düzel E, Jessen F, Buerger K, Levin J, Duering M, Dichgans M, Haass C, Suárez-Calvet M, Fagan AM, Paumier K, Benzinger T, Masters CL, Morris JC,

- Pernecky R, Janowitz D, Catak C, Wolfsgruber S, Wagner M, Teipel S, Kilimann I, Ramirez A, Rossor M, Jucker M, Chhatwal J, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Falkai P, Fliessbach K, Heneka MT, Laske C, Nestor P, Peters O, Fuentes M, Menne F, Priller J, Spruth EJ, Franke C, Schneider A, Kofler B, Westerteicher C, Speck O, Wiltfang J, Bartels C, Araque Caballero M, Metzger C, Bittner D, Weiner M, Lee JH, Salloway S, Danek A, Goate A, Schofield PR, Bateman RJ, Ewers M. (2018) Left frontal hub connectivity delays cognitive impairment in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, 141: 1186-1200.
69. Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Ewers M. (2019) Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory. *Neurology*, 93: e347-e357.
70. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin CDM, Torres I, Varo C, Grande I, Valls E, Salagre E, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Carvalho AF, Vieta E. (2017) Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20: 670-680.
71. Kessing LV, Nilsson FM. (2003) Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*, 73: 261-269.
72. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, Singh-Manoux A. (2017) Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *Bmj*, 357: j2709.
73. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M, Sabia S. (2017) Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, 74: 712-718.
74. van der Lee SJ, Teunissen CE, Pool R, Shipley MJ, Teumer A, Chouraki V, Melo van Lent D, Tynkkynen J, Fischer K, Hernesniemi J, Haller T, Singh-Manoux A, Verhoeven A, Willemsen G, de Leeuw FA, Wagner H, van Dongen J, Hertel J, Budde K, Willems van Dijk K, Weinhold L, Ikram MA, Pietzner M, Perola M, Wagner M, Friedrich N, Slagboom PE, Scheltens P, Yang Q, Gertzen RE, Egert S, Li S, Hankemeier T, van Beijsterveldt CEM, Vasani RS, Maier W, Peeters CFW, Jörgen Grabe H, Ramirez A, Seshadri S, Metspalu A, Kivimäki M, Salomaa V, Demirkan A, Boomsma DI, van der Flier WM, Amin N, van Duijn CM. (2018) Circulating

metabolites and general cognitive ability and dementia: Evidence from 11 cohort studies. *Alzheimers Dement*, 14: 707-722.

75. Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. (2019) Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*, 70: S145-s163.
76. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, Wohlleber ME, Ducca EL, Koushyk V, Glodzik L, Mosconi L, Ayappa I, Rapoport DM, de Leon MJ. (2015) Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 84: 1964-1971.
77. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. (2017) Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 74: 1237-1245.
78. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CC. (2013) Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*, 80: 2112-2120.
79. Weigand AJ, Bondi MW, Thomas KR, Campbell NL, Galasko DR, Salmon DP, Sewell D, Brewer JB, Feldman HH, Delano-Wood L. (2020) Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology*, 95: e2295-e2304.
80. Billioti de Gage S, Bégau B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. (2012) Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *Bmj*, 345: e6231.
81. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégau B. (2015) Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*, 14: 733-747.
82. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, Beas-Zarate C, Castro-Torres RD, García ML, Bulló M, Auladell C, Folch J, Camins A. (2020) Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11.
83. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. (2017) Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 65: 1969-1974.

84. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. (2016) Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*, 73: 410-416.
85. Kuller LH. (2016) Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? *JAMA Neurol*, 73: 379-381.
86. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. (2013) The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*, 9: 657-665.
87. Barnes DE, Yaffe K. (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 10: 819-828.
88. Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, Valenzano A, Moscatelli F, Esposito T, Carotenuto M, Viggiano A, Cibelli G, Monda M. (2017) Exercise Influence on Hippocampal Function: Possible Involvement of Orexin-A. *Front Physiol*, 8: 85.
89. 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: 666-668.
90. Shah R. (2013) The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J. Am. Med. Dir. Assoc*, 14: 398-402.
91. Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. (2017) Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, 174: 329-340.
92. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. (2010) Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18: 281-296.
93. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, Hänninen T, Laatikainen T, Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J, Paajanen T, Peltonen M, Soininen H, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Solomon A,

- Kivipelto M. (2018) Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement*, 14: 263-270.
94. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, Kern S, Ousset P-J, Maruff P, Skoog I, Verhey FRJ, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Wallin ÅK, Olde Rikkert M, Soininen H, Spuru L, Zetterberg H, Blennow K, Scheltens P, Muniz-Terrera G, Visser PJ, Alzheimer Disease Neuroimaging I, Group AR, groups IDs. (2019) Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15: 888-898.
95. Rhodius-Meester HFM, Tijms BM, Lemstra AW, Prins ND, Pijnenburg YAL, Bouwman F, Scheltens P, van der Flier WM. (2019) Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90: 726-728.
96. Rabinovici GD. (2019) Late-onset Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25: 14-33.
97. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7: 280-292.
98. Ju Y-ES, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. (2013) Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70: 587-593.
99. Kotecha AM, Corrêa ADC, Fisher KM, Rushworth JV. (2018) Olfactory Dysfunction as a Global Biomarker for Sniffing out Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Biosensors*, 8: 41.
100. Horváth AS, A.; Kamondi, A. (2016) Risk Factors of Alzheimer's Disease: Depression in the Cross Fire. *JSM Anxiety Depress*, 1(2): 1009.
101. Égerházi A. Az Alzheimer demencia korai felismerése és differenciáldiagnózisa klinikai módszerekkel. Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés. Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Pszichiátriai Tanszék, 2007.

102. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. (2010) Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc*, 58: 330-337.
103. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, Mortby ME, Smith EE, Patten SB, Fiest KM. (2017) Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74: 58-67.
104. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L, Tekin S, Lane R, Ferris S. (2004) Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62: 1199-1201.
105. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA. (2008) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1193-1198.
106. Honig LS, Mayeux R. (2001) Natural history of Alzheimer's disease. *Aging (Milano)*, 13: 171-182.
107. Gauthier S, Schlaefke S. (2014) Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*, 9: 2065-2077.
108. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N. (2014) Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29: 1087-1095.
109. Fioravanti M, Flicker L. (2001) Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001: Cd003159.
110. Németh AF, János; Lazáry, Judit; Somlai,Zsuzsanna. *A pszichiátia magyar kézikönyve*, 2020: 532-544.
111. Grossberg GT. (2005) Effect of rivastigmine in the treatment of behavioral disturbances associated with dementia: review of neuropsychiatric impairment in Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*, 21: 1631-1639.

112. Robinson DM, Keating GM. (2006) Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 66: 1515-1534.
113. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del ST, Inzitari D, Orgogozo JM, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkin S, Charles HC, Fox NC, Lane R. (2007) Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*, 6: 501-512.
114. Lu PH, Edland SD, Teng E, Tingus K, Petersen RC, Cummings JL. (2009) Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*, 72: 2115-2121.
115. Russ TC, Morling JR. (2012) Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane. Database. Syst. Rev*, 9: CD009132.
116. Halpern R, Seare J, Tong J, Hartry A, Olaoye A, Aigbogun MS. (2019) Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 34: 420-431.
117. Rodda J, Morgan S, Walker Z. (2009) Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*, 21: 813-824.
118. Huang YJ, Lin CH, Lane HY, Tsai GE. (2012) NMDA Neurotransmission Dysfunction in Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 10: 272-285.
119. Buterbaugh WM, Jamrose T, Lazzara J, Honaker L, Thomas CJ. (2014) Review of antidepressants in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms in dementia (BPSD). *Mental Health Clinician*, 4: 183-188.
120. Kálmán J, Kálmán S, Pákási M. (2008) [Recognition and treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias: lessons from the CATIE-AD study]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10: 233-249.
121. Cummings J, Ballard C, Tariot P, Owen R, Foff E, Youakim J, Norton J, Stankovic S. (2018) Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 5: 253-258.

122. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. (2018) Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14: 1211-1220.
123. Amanatkar HR, Papagiannopoulos B, Grossberg GT. (2017) Analysis of recent failures of disease modifying therapies in Alzheimer's disease suggesting a new methodology for future studies. *Expert Rev Neurother*, 17: 7-16.
124. Hornyák CK, Tibor. (2017) Az Alzheimer-kór immunterápiája: kudarcok és remények. *Focus Medicinae*: 12-16.
125. Liu KY, Howard R. (2021) Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab? *Nat Rev Neurol*, 17: 715-722.
126. Knopman DS, Perlmutter JS. (2021) Prescribing Aducanumab in the Face of Meager Efficacy and Real Risks. *Neurology*, 97: 545-547.
127. Mahase E. (2021) Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. *BMJ*, 375: n3127.
128. Stokholm J, Jakobsen O, Czarna JM, Mortensen HV, Waldemar G. (2005) Years of severe and isolated amnesia can precede the development of dementia in early-onset Alzheimer's disease. *Neurocase*, 11: 48-55.
129. Koepsell TD, Monsell SE. (2012) Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79: 1591-1598.
130. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, DeKosky ST, Gach MH, Carmichael OT, McDade E, Kuller LH. (2012) Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology*, 79: 1599-1606.
131. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. (2014) Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 82: 317-325.
132. 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: 198-205.
133. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. (2006) Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 67: 1201-1207.

134. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. (2011) Incidence of dementia in oldest-old with amnesic MCI and other cognitive impairments. *Neurology*, 77: 1906-1912.
135. Pérès K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. (2006) Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, 67: 461-466.
136. 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: 191-199.
137. Zhao Q, Guo Q, Liang X, Chen M, Zhou Y, Ding D, Hong Z. (2015) Auditory Verbal Learning Test is Superior to Rey-Osterrieth Complex Figure Memory for Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 12: 520-526.
138. Barbeau E, Didic M, Tramonì E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M. (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62: 1317-1322.
139. Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. (2005) Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64: 1853-1859.
140. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. (2006) Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, 67: 467-473.
141. Machulda MM, Pankratz VS, Christianson TJ, Ivnik RJ, Mielke MM, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. (2013) Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clin Neuropsychol*, 27: 1247-1264.
142. Caracciolo B, Bäckman L, Monastero R, Winblad B, Fratiglioni L. (2011) The symptom of low mood in the prodromal stage of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study of a community dwelling elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 788-793.
143. Ramakers IH, Visser PJ, Aalten P, Kester A, Jolles J, Verhey FR. (2010) Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. *Psychol Med*, 40: 1193-1201.
144. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid 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: 1274-1278.
145. 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: 1588-1595.
 146. Wang PN, Hong CJ, Lin KN, Liu HC, Chen WT. (2011) APOE ϵ 4 increases the risk of progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among ethnic Chinese in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 165-169.
 147. Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, Liu X, Tabert MH, Goodkind M, Scarmeas N, Braun I, Stern Y, Mayeux R. (2005) Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62: 975-980.
 148. Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiondo MS, Markesbery WR. (2006) Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 66: 828-832.
 149. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. (2011) Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 1149-1156.
 150. 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: 1485-1491.
 151. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. (2015) Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*, 11: 718-726.
 152. Sperling RA, Jack CR, Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, Scheltens P, Carrillo MC, Thies W, Bednar MM, Black RS, Brashear HR, Grundman M, Siemers ER, Feldman HH, Schindler RJ. (2011) Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*, 7: 367-385.
 153. 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, Rosén E, Aarsland D, Visser PJ, Schröder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttilä T, Wallin A, Jönhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Jama*, 302: 385-393.
154. van Rossum IA, Vos SJ, Burns L, Knol DL, Scheltens P, Soininen H, Wahlund LO, Hampel H, Tsolaki M, Minthon L, L'Italien G, van der Flier WM, Teunissen CE, Blennow K, Barkhof F, Rueckert D, Wolz R, Verhey F, Visser PJ. (2012) Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. *Neurology*, 79: 1809-1816.
155. Seppälä TT, Herukka SK, Hänninen T, Tervo S, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. (2010) Plasma Aβ₄₂ and Aβ₄₀ as markers of cognitive change in follow-up: a prospective, longitudinal, population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 1123-1127.
156. Blennow K. (2017) A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood. *Neurology and therapy*, 6: 15-24.
157. Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H. (2016) Update on ultrasensitive technologies to facilitate research on blood biomarkers for central nervous system disorders. *Alzheimers Dement (Amst)*, 3: 98-102.
158. Ashton NJ, Hye A, Rajkumar AP, Leuzy A, Snowden S, Suárez-Calvet M, Karikari TK, Schöll M, La Joie R, Rabinovici GD, Höglund K, Ballard C, Hortobágyi T, Svenningsson P, Blennow K, Zetterberg H, Aarsland D. (2020) An update on blood-based biomarkers for non-Alzheimer neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16: 265-284.
159. Zetterberg H, Blennow K. (2021) Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics. *Molecular Neurodegeneration*, 16: 10.
160. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, Snellman A, Schöll M, Troakes C, Hye A, Gauthier S, Vanmechelen E, Zetterberg H, Rosa-Neto P, Blennow K. (2021) Plasma p-tau₂₃₁: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*, 141: 709-724.
161. Asken BM, Elahi FM, La Joie R, Strom A, Staffaroni AM, Lindbergh CA, Apple AC, You M, Weiner-Light S, Brathaban N, Fernandes N, Karydas A, Wang P, Rojas JC,

- Boxer AL, Miller BL, Rabinovici GD, Kramer JH, Casaletto KB. (2020) Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Differ Along the Spectra of Amyloid Burden and Clinical Disease Stage. *J Alzheimers Dis*, 78: 265-276.
162. Villar-Piqué A, Schmitz M, Hermann P, Goebel S, Bunck T, Vargas D, Ferrer I, Riggert J, Llorens F, Zerr I. (2019) Plasma YKL-40 in the spectrum of neurodegenerative dementia. *Journal of Neuroinflammation*, 16: 145.
163. 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: 1397-1403.
164. 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: 97-101.
165. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, Harvey D, Grundman M, Petersen RC, Thal LJ, Jin S, Jack CR, Jr., Scheltens P. (2007) Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*, 64: 108-115.
166. Csukly G, Sirály E, Fodor Z, Horváth A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Szabó Á. (2016) The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. *Front Aging Neurosci*, 8: 52.
167. Heister D, Brewer JB, Magda S, Blennow K, McEvoy LK. (2011) Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*, 77: 1619-1628.
168. den Heijer T, van der Lijn F, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM. (2010) A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. *Brain*, 133: 1163-1172.
169. Desikan RS, Fischl B, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. (2008) MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. *Neurology*, 71: 819-825.
170. Spencer BE, Jennings RG, Brewer JB. (2019) Combined Biomarker Prognosis of Mild Cognitive Impairment: An 11-Year Follow-Up Study in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *J Alzheimers Dis*, 68: 1549-1559.

171. Beheshti I, Demirel H, Matsuda H. (2017) Classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment-to-Alzheimer's conversion from structural magnetic resonance imaging using feature ranking and a genetic algorithm. *Comput Biol Med*, 83: 109-119.
172. 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.
173. Small GW, Siddarth P, Kepe V, Ercoli LM, Burggren AC, Bookheimer SY, Miller KJ, Kim J, Lavretsky H, Huang SC, Barrio JR. (2012) Prediction of cognitive decline by positron emission tomography of brain amyloid and tau. *Arch Neurol*, 69: 215-222.
174. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, Mielke M, Pankratz VS, Roberts R, Rocca WA, Weigand S, Weiner M, Wiste H, Jack CR, Jr. (2013) Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*, 74: 199-208.
175. Jansen WJ, Ossenkoppele 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, LJ vWvD, 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: 1924-1938.
176. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Schwarz CG, Lowe VJ, Senjem ML, Vemuri P, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, Gunter JL, Jones DT, Graff-Radford J, Kantarci K, Roberts RO, Mielke MM, Machulda MM, Petersen RC. (2018) Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 141: 1517-1528.
177. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, Alhurani RE, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC. (2016) Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*, 73: 93-101.
178. Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, Tranah G, Cummings S, Simonsick E. (2017) Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*, 88: 456-462.
179. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, Cha R, Drubach DI, Christianson T, Pankratz VS, Geda YE, Machulda MM, Ivnik RJ, Knopman DS, Boeve BF, Rocca WA, Petersen RC. (2013) Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68: 929-937.
180. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, Bridenbaugh SA, Buchman AS, Callisaya ML, Camicioli R, Capistrant B, Chatterji S, De Cock AM, Ferrucci L, Giladi N, Guralnik JM, Hausdorff JM, Holtzer R, Kim KW, Kowal P, Kressig RW, Lim JY, Lord S, Meguro K, Montero-Odasso M, Muir-Hunter SW, Noone ML, Rochester L, Srikanth V, Wang C. (2014) Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, 83: 718-726.
181. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, Fraga FJ, Falk TH. (2018) Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease Markers*, 2018: 5174815.
182. Lizio R, Del Percio C, Marzano N, Soricelli A, Yener GG, Başar E, Mundi C, De Rosa S, Triggiani AI, Ferri R, Arnaldi D, Nobili FM, Cordone S, Lopez S, Carducci F, Santi G, Gesualdo L, Rossini PM, Cavedo E, Mauri M, Frisoni GB, Babiloni C. (2016)

Neurophysiological assessment of Alzheimer's disease individuals by a single electroencephalographic marker. *J Alzheimers Dis*, 49: 159-177.

183. Warren JD, Rohrer JD, Schott JM, Fox NC, Hardy J, Rossor MN. (2013) Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*, 36: 561-569.
184. Fu H, Rodriguez GA, Herman M, Emrani S, Nahmani E, Barrett G, Figueroa HY, Goldberg E, Hussaini SA, Duff KE. (2017) Tau Pathology Induces Excitatory Neuron Loss, Grid Cell Dysfunction, and Spatial Memory Deficits Reminiscent of Early Alzheimer's Disease. *Neuron*, 93: 533-541.e535.
185. Palop JJ, Mucke L. (2010) Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 13: 812-818.
186. Farina FR, Emek-Savaş DD, Rueda-Delgado L, Boyle R, Kiiski H, Yener G, Whelan R. (2020) A comparison of resting state EEG and structural MRI for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 215: 116795.
187. Babiloni C, Triggiani AI, Lizio R, Cordone S, Tattoli G, Bevilacqua V, Soricelli A, Ferri R, Nobili F, Gesualdo L, Millan-Calenti JC, Bujan A, Tortelli R, Cardinali V, Barulli MR, Giannini A, Spagnolo P, Armenise S, Buenza G, Scianatico G, Logroscino G, Frisoni GB, Del Percio C. (2016) Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. *Front Neurosci*, 10: 47.
188. Jeong J. (2004) EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 115: 1490-1505.
189. Horvath A, Szucs A, Csukly G, Sakovics A, Stefanics G, Kamondi A. (2018) EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 23: 183-220.
190. Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A. (2010) Diagnosis of Alzheimer's Disease From EEG Signals: Where Are We Standing? *Current Alzheimer research*, 7.
191. de Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, Scheltens P, van der Flier WM. (2011) EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 67-71.
192. Gouw AS, CJ. (2016) Electroencephalography in the differential diagnosis of dementia. *Epileptologie*, 33: 173–182.

193. Briels CT, Stam CJ, Scheltens P, Gouw AA. (2021) The predictive value of normal EEGs in dementia due to Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*, doi:10.1002/acn3.51339.
194. Malek N, Baker MR, Mann C, Greene J. (2017) Electroencephalographic markers in dementia. *Acta Neurol Scand*, 135: 388-393.
195. Nimmrich V, Draguhn A, Axmacher N. (2015) Neuronal Network Oscillations in Neurodegenerative Diseases. *NeuroMolecular Medicine*, 17: 270-284.
196. Gaubert S, Raimondo F, Houot M, Corsi MC, Naccache L, Diego Sitt J, Hermann B, Oudiette D, Gagliardi G, Habert MO, Dubois B, De Vico Fallani F, Bakardjian H, Epelbaum S. (2019) EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 142: 2096-2112.
197. Babiloni C, Vecchio F, Lizio R, Ferri R, Rodriguez G, Marzano N, Frisoni GB, Rossini PM. (2011) Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3: 201-214.
198. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, Cavedo E, Bozzao A, Buttinelli C, Esposito F, Giubilei F, Guizzaro A, Marino S, Montella P, Quattrocchi CC, Redolfi A, Soricelli A, Tedeschi G, Ferri R, Rossi-Fedele G, Ursini F, Scrasecia F, Vernieri F, Pedersen TJ, Hardemark HG, Rossini PM, Frisoni GB. (2013) Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 34: 1427-1446.
199. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. (2007) Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 83: 375-400.
200. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM. (2004) Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22: 57-67.

201. Rice DM, Buchsbaum MS, Starr A, Auslander L, Hagman J, Evans WJ. (1990) Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol*, 45: M145-151.
202. Kwak YT. (2006) Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol*, 23: 456-461.
203. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, Ferreri F, Frisoni G, Chiovenda P, Miniussi C, Parisi L, Tombini M, Vecchio F, Babiloni C. (2006) Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*, 143: 793-803.
204. Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaeser I, Ihl R, Supprian T, Winterer G, Zielasek J, Brinkmeyer J. (2008) Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23: 1148-1155.
205. Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C. (2011) Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011: 927573.
206. Babiloni C, Del Percio C, Boccardi M, Lizio R, Lopez S, Carducci F, Marzano N, Soricelli A, Ferri R, Triggiani A, Prestia A, Salinari S, Rasser P, Basar E, Famà F, Nobili F, Yener G, Emek-Savaş D, Gesualdo L, Mundi C, Thompson P, Rossini P, Frisoni G. (2015) Occipital Sources of Resting-State Alpha Rhythms Are Related to Local Gray Matter Density in Subjects With Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of aging*, 36.
207. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, Geroldi C, Fracassi C, Eusebi F, Ferri R, Rossini PM. (2009) Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*, 44: 123-135.
208. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MA: MIT, Cambridge, 2014.
209. Katada E, Sato K, Ojika K, Ueda R. (2004) Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 1: 63-69.

210. Gu L, Zhang Z. (2017) Exploring Potential Electrophysiological Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Event-Related Potential Studies. *J Alzheimers Dis*, 58: 1283-1292.
211. Wang P, Zhang X, Liu Y, Liu S, Zhou B, Zhang Z, Yao H, Zhang X, Jiang T. (2013) Perceptual and response interference in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 124: 2389-2396.
212. Bennys K, Rondouin G, Benattar E, Gabelle A, Touchon J. (2011) Can Event-Related Potential Predict the Progression of Mild Cognitive Impairment? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28.
213. Paitel ER, Samii MR, Nielson KA. (2021) A systematic review of cognitive event-related potentials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 396: 112904.
214. Polich J. (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118: 2128-2148.
215. Pedroso RV, Fraga FJ, Corazza DI, Andreatto CA, Coelho FG, Costa JL, Santos-Galduróz RF. (2012) P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*, 78: 126-132.
216. van Deursen JA, Vuurman EFPM, Smits LL, Verhey FRJ, Riedel WJ. (2009) Response speed, contingent negative variation and P300 in Alzheimer's disease and MCI. *Brain and Cognition*, 69: 592-599.
217. Hedges D, Janis R, Mickelson S, Keith C, Bennett D, Brown BL. (2016) P300 Amplitude in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin EEG Neurosci*, 47: 48-55.
218. Lee MS, Lee SH, Moon EO, Moon YJ, Kim S, Kim SH, Jung IK. (2013) Neuropsychological correlates of the P300 in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40: 62-69.
219. Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK. (2010) The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 121: 194-199.
220. Chang YS, Chen HL, Hsu CY, Tang SH, Liu CK. (2014) Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease: a case-control study. *J Clin Neurophysiol*, 31: 81-85.

221. Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G. (2011) Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*, 122: 1322-1326.
222. Vaitkevičius A, Kaubrys G, Audronytė E. (2015) Distinctive Effect of Donepezil Treatment on P300 and N200 Subcomponents of Auditory Event-Related Evoked Potentials in Alzheimer Disease Patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 21: 1920-1927.
223. Jiang S, Qu C, Wang F, Liu Y, Qiao Z, Qiu X, Yang X, Yang Y. (2015) Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci*, 36: 1105-1112.
224. Kutas M, Federmeier KD. (2011) Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual review of psychology*, 62: 621-647.
225. Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, Salmon DP, Bressler AJ, Kutas M, Iragui-Madoz VJ. (2008) Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, 70: 1763-1770.
226. Olichney JM, Iragui VJ, Salmon DP, Riggins BR, Morris SK, Kutas M. (2006) Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 117: 1319-1330.
227. Jeon YW, Polich J. (2003) Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40: 684-701.
228. Klawohn J, Santopetro NJ, Meyer A, Hajcak G. (2020) Reduced P300 in depression: Evidence from a flanker task and impact on ERN, CRN, and Pe. *Psychophysiology*, 57: e13520.
229. Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D. (1997) Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *Int J Psychophysiol*, 27: 69-78.
230. Ramos-Goicoa M, Galdo-Álvarez S, Díaz F, Zurrón M. (2016) Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task. *J Alzheimers Dis*, 52: 1487-1501.

231. Makeig S. (1993) Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86: 283-293.
232. Fraga FJ, Mamani GQ, Johns E, Tavares G, Falk TH, Phillips NA. (2018) Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's with event-related potentials and event-related desynchronization in N-back working memory tasks. *Comput Methods Programs Biomed*, 164: 1-13.
233. Yener GG, Güntekin B, Örken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. (2012) Auditory Delta Event-Related Oscillatory Responses are Decreased in Alzheimer's Disease. *Behavioural Neurology*, 25: 810173.
234. Yener GG, Kurt P, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. (2013) Reduced Visual Event-Related Delta Oscillatory Responses in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37: 759-767.
235. Kurt P, Emek-Savaş DD, Batum K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Yener GG. (2014) Patients with Mild Cognitive Impairment Display Reduced Auditory Event-Related Delta Oscillatory Responses. *Behavioural Neurology*, 2014: 268967.
236. Yener GG, Emek-Savaş DD, Lizio R, Çavuşoğlu B, Carducci F, Ada E, Güntekin B, Babiloni CC, Başar E. (2016) Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 103: 110-117.
237. Klimesch W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 29: 169-195.
238. Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, Klimesch W. (2010) Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, 34: 1015-1022.
239. Kardos Z, Tóth B, Boha R, File B, Molnár M. (2014) Age-related changes of frontal-midline theta is predictive of efficient memory maintenance. *Neuroscience*, 273: 152-162.
240. Jensen O, Tesche CD. (2002) Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience*, 15: 1395-1399.
241. Hsieh LT, Ekstrom AD, Ranganath C. (2011) Neural oscillations associated with item and temporal order maintenance in working memory. *J Neurosci*, 31: 10803-10810.

242. Cavanagh JF, Frank MJ. (2014) Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 18: 414-421.
243. Cavanagh JF, Zambrano-Vazquez L, Allen JJ. (2012) Theta lingua franca: a common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology*, 49: 220-238.
244. Cummins TDR, Broughton M, Finnigan S. (2008) Theta oscillations are affected by amnesic mild cognitive impairment and cognitive load. *International Journal of Psychophysiology*, 70: 75-81.
245. Deiber MP, Ibanez V, Missonnier P, Herrmann F, Fazio-Costa L, Gold G, Giannakopoulos P. (2009) Abnormal-induced theta activity supports early directed-attention network deficits in progressive MCI. *Neurobiology of Aging*, 30: 1444-1452.
246. Deiber MP, Meziane HB, Hasler R, Rodriguez C, Toma S, Ackermann M, Herrmann F, Giannakopoulos P. (2015) Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *Journal of Alzheimers Disease*, 47: 335-349.
247. Nguyen LT, Mudar RA, Chiang HS, Schneider JM, Maguire MJ, Kraut MA, Hart J, Jr. (2017) Theta and Alpha Alterations in Amnesic Mild Cognitive Impairment in Semantic Go/NoGo Tasks. *Front Aging Neurosci*, 9: 160.
248. Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S. (2005) EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Hum Brain Mapp*, 26: 148-155.
249. Palva S, Palva JM. (2007) New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci*, 30: 150-158.
250. Klimesch W. (2012) Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*, 16: 606-617.
251. Busch NA, Herrmann CS. (2003) Object-load and feature-load modulate EEG in a short-term memory task. *Neuroreport*, 14: 1721-1724.
252. Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE. (2002) Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cerebral Cortex*, 12: 877-882.
253. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. (2007) EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, 53: 63-88.

254. Foster JJ, Awh E. (2018) The role of alpha oscillations in spatial attention: limited evidence for a suppression account. *Curr Opin Psychol*, 29: 34-40.
255. van der Hiele K, Vein AA, Kramer CG, Reijntjes RH, van Buchem MA, Westendorp RG, Bollen EL, van Dijk JG, Middelkoop HA. (2007) Memory activation enhances EEG abnormality in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 28: 85-90.
256. Deiber MP, Ibanez V, Herrmann F, Rodriguez C, Emch J, Missonnier P, Millet P, Gold G, Giannakopoulos P. (2011) Face Short-Term Memory-Related Electroencephalographic Patterns can Differentiate Multi- versus Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimers Disease*, 26: 157-169.
257. Karrasch M, Laine M, Rinne JO, Rapinoja P, Sinerva E, Krause CM. (2006) Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*, 59: 168-178.
258. Caravaglios G, Muscoso EG, Di Maria G, Costanzo E. (2015) Patients with mild cognitive impairment have an abnormal upper-alpha event-related desynchronization/synchronization (ERD/ERS) during a task of temporal attention. *Journal of Neural Transmission*, 122: 441-453.
259. Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O. (1999) Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci*, 16: 449-459.
260. Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG, Başar E. (2013) Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment☆. *Neuroimage Clin*, 3: 39-46.
261. Onton J, Makeig S. (2009) High-frequency broadband modulation of electroencephalographic spectra. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3.
262. Deiber MP, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibanez V, Giannakopoulos P. (2007) Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci*, 19: 158-172.
263. Onton J, Delorme A, Makeig S. (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage*, 27: 341-356.
264. Chen Y, Huang X. (2015) Modulation of Alpha and Beta Oscillations during an n-back Task with Varying Temporal Memory Load. *Front Psychol*, 6: 2031.

265. Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Herrmann FR, Millet P, Michon A, Fazio-Costa L, Ibanez V, Giannakopoulos P. (2007) Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*, 150: 346-356.
266. Kurimoto R, Ishii R, Canuet L, Ikezawa K, Iwase M, Azechi M, Aoki Y, Ikeda S, Yoshida T, Takahashi H, Nakahachi T, Kazui H, Takeda M. (2012) Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 59: 4132-4140.
267. Jensen O, Kaiser J, Lachaux J-P. (2007) Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences*, 30: 317-324.
268. Basar E, Emek-Savas DD, Guntekin B, Yener GG. (2016) Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage-Clinical*, 11: 106-115.
269. Whitham EM, Pope KJ, Fitzgibbon SP, Lewis T, Clark CR, Loveless S, Broberg M, Wallace A, DeLosAngeles D, Lillie P, Hardy A, Fronsco R, Pulbrook A, Willoughby JO. (2007) Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG. *Clin Neurophysiol*, 118: 1877-1888.
270. Saunders NL, Summers MJ. (2011) Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25: 237-248.
271. Lejko N, Larabi DI, Herrmann CS, Aleman A, Ćurčić-Blake B. (2020) Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 78: 1047-1088.
272. Engel AK, Fries P. (2010) Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol*, 20: 156-165.
273. Hanslmayr S, Staresina BP, Bowman H. (2016) Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends Neurosci*, 39: 16-25.
274. Leiberg S, Lutzenberger W, Kaiser J. (2006) Effects of memory load on cortical oscillatory activity during auditory pattern working memory. *Brain Research*, 1120: 131-140.

275. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. (1998) Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci*, 18: 4244-4254.
276. Schack B, Klimesch W. (2002) Frequency characteristics of evoked and oscillatory electroencephalic activity in a human memory scanning task. *Neurosci Lett*, 331: 107-110.
277. Fries P. (2015) Rhythms for Cognition: Communication Through Coherence. *Neuron*, 88.
278. Siegel M, Donner TH, Engel AK. (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci*, 13: 121-134.
279. Stam CJ. (2014) Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*, 15: 683-695.
280. Schoffelen JM, Gross J. (2009) Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp*, 30: 1857-1865.
281. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. (2007) Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp*, 28: 1178-1193.
282. Hipp J, Hawellek D, Corbetta M, Siegel M, Engel A. (2012) Large-scale Cortical Correlation Structure of Spontaneous Oscillatory Activity. *Nature neuroscience*, 15.
283. Ruiz-Gómez SJ, Hornero R, Poza J, Maturana-Candelas A, Pinto N, Gómez C. (2019) Computational modeling of the effects of EEG volume conduction on functional connectivity metrics. Application to Alzheimer's disease continuum. *J Neural Eng*, 16: 066019.
284. Hsiao FJ, Wang YJ, Yan SH, Chen WT, Lin YY. (2013) Altered oscillation and synchronization of default-mode network activity in mild Alzheimer's disease compared to mild cognitive impairment: an electrophysiological study. *PLoS One*, 8: e68792.
285. Briels C, Schoonhoven D, Stam C, de Waal H, Scheltens P, Gouw A. (2020) Reproducibility of EEG Functional Connectivity in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's research & therapy*, 12.

286. Koelewijn L, Bompas A, Tales A, Brookes MJ, Muthukumaraswamy SD, Bayer A, Singh KD. (2017) Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity. *Clin Neurophysiol*, 128: 2347-2357.
287. Núñez P, Poza J, Gómez C, Rodríguez-González V, Hillebrand A, Tola-Arribas M, Cano M, Hornero R. (2019) Characterizing the Fluctuations of Dynamic Resting-State Electrophysiological Functional Connectivity: Reduced Neuronal Coupling Variability in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Journal of neural engineering*, 16.
288. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C. (2016) Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*, 103: 88-102.
289. Stam C, van der Made Y, Pijnenburg Y, Scheltens P. (2003) EEG Synchronization in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 108.
290. Brunovsky M, Matousek M, Edman A, Cervena K, Krajca V. (2003) Objective assessment of the degree of dementia by means of EEG. *Neuropsychobiology*, 48: 19-26.
291. Hou F, Liu C, Yu Z, Xu X, Zhang J, Peng C, Wu C, Yang A. (2018) Age-Related Alterations in Electroencephalography Connectivity and Network Topology During n-Back Working Memory Task. *Frontiers in human neuroscience*, 12.
292. Pijnenburg Y, v d Made Y, van Cappellen van Walsum A, Knol D, Scheltens P, Stam C. (2004) EEG Synchronization Likelihood in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease During a Working Memory Task. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115.
293. Jiang Z, Zheng L. (2006) Inter- And Intra-Hemispheric EEG Coherence in Patients With Mild Cognitive Impairment at Rest and During Working Memory Task. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 7.
294. Herreras O. (2016) Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings. *Frontiers in neural circuits*, 10.
295. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wieggers RL, Kamphuis PJ, Scheltens P, Maestú F, van Straaten EC. (2014) The effect of souvenaid on functional brain network

- organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One*, 9: e86558.
296. Bullmore E, Sporns O. (2009) Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems. *Nature reviews. Neuroscience*, 10.
 297. Sporns O. (2013) Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 23: 162-171.
 298. Bullmore E, Sporns O. (2012) The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 13: 336-349.
 299. Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. (2003) Alzheimer's Disease as a Disconnection Syndrome? *Neuropsychology review*, 13.
 300. Douw L, van Dellen E, Gouw A, Griffa A, de Haan W, van den Heuvel M, Hillebrand A, Van Mieghem P, Nissen I, Otte W, Reijmer Y, Schoonheim M, Senden M, van Straaten E, Tijms B, Tevarie P, Stam C. (2019) The Road Ahead in Clinical Network Neuroscience. *Network neuroscience (Cambridge, Mass.)*, 3.
 301. Miraglia F, Vecchio F, Rossini P. (2017) Searching for Signs of Aging and Dementia in EEG Through Network Analysis. *Behavioural brain research*, 317.
 302. van den Heuvel MP, Sporns O. (2013) Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci*, 17: 683-696.
 303. Yu M, Engels M, Hillebrand A, van Straaten E, Gouw A, Teunissen C, van der Flier W, Scheltens P, Stam C. (2017) Selective Impairment of Hippocampus and Posterior Hub Areas in Alzheimer's Disease: An MEG-based Multiplex Network Study. *Brain : a journal of neurology*, 140.
 304. Crossley N, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox P, McGuire P, Bullmore E. (2014) The Hubs of the Human Connectome Are Generally Implicated in the Anatomy of Brain Disorders. *Brain : a journal of neurology*, 137.
 305. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. (2009) Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132: 213-224.
 306. de Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ. (2012) Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 8: e1002582.

307. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, Barkhof F. (2013) Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging*, 34: 2023-2036.
308. Wei L, Li Y, Yang X, Xue Q, Wang Y. (2015) Altered characteristic of brain networks in mild cognitive impairment during a selective attention task: An EEG study. *International Journal of Psychophysiology*, 98: 8-16.
309. Das S, Puthankattil SD. (2020) Complex network analysis of MCI-AD EEG signals under cognitive and resting state. *Brain Res*, 1735: 146743.
310. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. (2009) Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, 29: 7619-7624.
311. Conway AR, Kane MJ, Engle RW. (2003) Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends Cogn Sci*, 7: 547-552.
312. D'Esposito M, Postle BR. (2015) The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol*, 66: 115-142.
313. Baddeley A. (2011) Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63: 1-29.
314. Cowan N. An Embedded-Processes Model of working memory. In: *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control.*, doi:10.1017/CBO9781139174909.006. Cambridge University Press, New York, NY, US, 1999: 62-101.
315. Oberauer K, Hein L. (2012) Attention to Information in Working Memory. *Current Directions in Psychological Science*, 21: 164-169.
316. Awh E, Jonides J. (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci*, 5: 119-126.
317. Harrison SA, Tong F. (2009) Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, 458: 632-635.
318. Serences JT, Ester EF, Vogel EK, Awh E. (2009) Stimulus-specific delay activity in human primary visual cortex. *Psychol Sci*, 20: 207-214.
319. Christophel TB, Hebart MN, Haynes JD. (2012) Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *J Neurosci*, 32: 12983-12989.
320. Lee SH, Kravitz DJ, Baker CI. (2013) Goal-dependent dissociation of visual and prefrontal cortices during working memory. *Nat Neurosci*, 16: 997-999.

321. Sreenivasan KK, Vytlačil J, D'Esposito M. (2014) Distributed and dynamic storage of working memory stimulus information in extrastriate cortex. *J Cogn Neurosci*, 26: 1141-1153.
322. Ester EF, Anderson DE, Serences JT, Awh E. (2013) A neural measure of precision in visual working memory. *J Cogn Neurosci*, 25: 754-761.
323. Fuster JM, Alexander GE. (1971) Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173: 652-654.
324. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. (2000) Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133: 3-11.
325. Smith EE, Jonides J. (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283: 1657-1661.
326. Campo P, Poch C. (2012) Neocortical-hippocampal dynamics of working memory in healthy and diseased brain states based on functional connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6.
327. Zanto TP, Rubens MT, Thangavel A, Gazzaley A. (2011) Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nat Neurosci*, 14: 656-661.
328. Axmacher N, Schmitz DP, Wagner T, Elger CE, Fell J. (2008) Interactions between medial temporal lobe, prefrontal cortex, and inferior temporal regions during visual working memory: a combined intracranial EEG and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 28: 7304-7312.
329. Klimesch W, Freunberger R, Sauseng P. (2010) Oscillatory Mechanisms of Process Binding in Memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34.
330. Palva JM, Monto S, Kulashekhar S, Palva S. (2010) Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 7580-7585.
331. Fell J, Axmacher N. (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci*, 12: 105-118.
332. D'Esposito M. (2007) From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362: 761-772.
333. Nee DE, D'Esposito M. (2016) The Representational Basis of Working Memory. *Curr Top Behav Neurosci*, doi:10.1007/7854_2016_456.

334. Ranganath C. (2006) Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, 139: 277-289.
335. Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, Bruni AC, Cappa SF, Escudero J, Fraga FJ, Giannakopoulos P, Guntekin B, Logroscino G, Marra C, Miraglia F, Panza F, Tecchio F, Pascual-Leone A, Dubois B. (2020) Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131: 1287-1310.
336. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. (2007) Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21: 458-469.
337. Brandt J, Aretouli E, Neijstrom E, Samek J, Manning K, Albert MS, Bandeen-Roche K. (2009) Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23: 607-618.
338. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. (2015) Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2015: 748212.
339. Summers MJ, Saunders NL. (2012) Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26: 498-508.
340. Sirály E, Szita B, Kovács V, Csibri É, Hidas Z, Salacz P, Szabo Á, Maros V, Hanák P, Pataki B, Csukly G. (2013) Differentiation Between Mild Cognitive Impairment and Healthy Elderly Population Using Neuropsychological Tests. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 15.
341. San-Martin R, Johns E, Quispe Mamani G, Tavares G, Phillips NA, Fraga FJ. (2021) A method for diagnosis support of mild cognitive impairment through EEG rhythms source location during working memory tasks. *Biomedical Signal Processing and Control*, 66: 102499.
342. Prieto del Val L, Cantero JL, Atienza M. (2015) APOE varepsilon4 constrains engagement of encoding-related compensatory networks in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus*, 25: 993-1007.

343. Aurtenetxe S, Castellanos NP, Moratti S, Bajo R, Gil P, Beitia G, del-Pozo F, Maestu F. (2013) Dysfunctional and compensatory duality in mild cognitive impairment during a continuous recognition memory task. *Int J Psychophysiol*, 87: 95-102.
344. Serrano N, López-Sanz D, Bruña R, Garcés P, Rodríguez-Rojo IC, Marcos A, Crespo DP, Maestu F. (2020) Spatiotemporal Oscillatory Patterns During Working Memory Maintenance in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline. *Int J Neural Syst*, 30: 1950019.
345. Heinrichs-Graham E, Wilson TW. (2015) Spatiotemporal oscillatory dynamics during the encoding and maintenance phases of a visual working memory task. *Cortex*, 69: 121-130.
346. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. (2011) Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol*, 10: 829-843.
347. van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, van Buchem MA, van Dijk JG, Middelkoop HA. (2007) EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol*, 118: 1931-1939.
348. Jiang Z. (2005) Abnormal Cortical Functional Connections in Alzheimer's Disease: Analysis of Inter- And Intra-Hemispheric EEG Coherence. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 6.
349. Wang B, Miao L, Niu Y, Cao R, Li D, Yan P, Guo H, Yan T, Wu J, Xiang J. (2018) Abnormal Functional Brain Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Minimum Spanning Tree Analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 65.
350. Engels MM, Stam CJ, van der Flier WM, Scheltens P, de Waal H, van Straaten EC. (2015) Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study. *BMC Neurol*, 15: 145.
351. Lopez ME, Engels MMA, van Straaten ECW, Bajo R, Delgado ML, Scheltens P, Hillebrand A, Stam CJ, Maestu F. (2017) MEG Beamformer-Based Reconstructions of Functional Networks in Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*, 9: 107.
352. Yu M, Gouw AA, Hillebrand A, Tijms BM, Stam CJ, van Straaten EC, Pijnenburg YA. (2016) Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: an EEG study. *Neurobiol Aging*, 42: 150-162.

353. Peraza LR, Cromarty R, Kobeleva X, Firbank MJ, Killen A, Graziadio S, Thomas AJ, O'Brien JT, Taylor JP. (2018) Electroencephalographic derived network differences in Lewy body dementia compared to Alzheimer's disease patients. *Sci Rep*, 8: 4637.
354. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. (2000) A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55: 1613-1620.
355. Tombaugh TN. (2004) Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 19: 203-214.
356. Strauss E, Sherman E, Spreen O. In: *Compendium of Neuropsychological tests*. Oxford University Press, 2006: 168-188.
357. Yesavage JA. (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol. Bull*, 24: 709-711.
358. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
359. Metting van Rijn AC, Peper A, Grimbergen CA. (1990) High-quality recording of bioelectric events. Part 1. Interference reduction, theory and practice. *Med Biol Eng Comput*, 28: 389-397.
360. Delorme A, Makeig S. (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134: 9-21.
361. Missonnier P, Gold G, Herrmann FR, Fazio-Costa L, Michel JP, Deiber MP, Michon A, Giannakopoulos P. (2006) Decreased theta event-related synchronization during working memory activation is associated with progressive mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22: 250-259.
362. Sternberg S. (1966) High-speed scanning in human memory. *Science*, 153: 652-654.
363. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Magee CA, Rushby JA. (2007) EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin Neurophysiol*, 118: 2765-2773.
364. Mognon A, Jovicich J, Bruzzone L, Buiatti M. (2011) ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology*, 48: 229-240.
365. Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. (2004) Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*, 8: 204-210.

366. Wiesman AI, Murman DL, May PE, Schantell M, Wolfson SL, Johnson CM, Wilson TW. (2021) Visuospatial alpha and gamma oscillations scale with the severity of cognitive dysfunction in patients on the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13: 139.
367. Yordanova J, Kolev V. (1998) Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*, 9: 3159-3164.
368. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110: 1842-1857.
369. Sauseng P, Klimesch W, Stadler W, Schabus M, Doppelmayr M, Hanslmayr S, Gruber WR, Birbaumer N. (2005) A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity. *Eur J Neurosci*, 22: 2917-2926.
370. Moretti D, paternicò d, Binetti G, Zanetti O, Frisoni g. (2013) EEG upper/low alpha frequency power ratio relates to temporo-parietal brain atrophy and memory performances in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5.
371. Herrmann CS, Munk MH, Engel AK. (2004) Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*, 8: 347-355.
372. Tallon-Baudry C, Bertrand O. (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3: 151-162.
373. Li BY, Tang HD, Chen SD. (2016) Retrieval Deficiency in Brain Activity of Working Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients: A Brain Event-Related Potentials Study. *Front Aging Neurosci*, 8: 54.
374. Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, Tsolaki M. (2017) Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. *Neurobiol Aging*, 55: 190-201.
375. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18: 49-65.
376. Pascual-Marqui RD. (2002) Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization.

377. Pascual-Marqui RD. Theory of the EEG Inverse Problem. In: Thakor STaNV (szerk.), Quantitative EEG Analysis: Methods and Clinical Applications. Artech House, Boston, 2009: pp: 121-140.
378. Gyebnár G, Szabó Á, Sirály E, Fodor Z, Sákovics A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Kozák LR, Csukly G. (2018) What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 272: 46-57.
379. Hochberg Y. (1988) A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*, 75: 800-802.
380. Hochberg Y, Benjamini Y. (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med*, 9: 811-818.
381. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Lawrence Erlbaum Associates.1998.
382. 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: e0117918.
383. Márquez F, Yassa MA. (2019) Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener*, 14: 21.
384. Nichols TE, Holmes AP. (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15: 1-25.
385. Fraga González G, Smit DJA, van der Molen MJW, Tijms J, Stam CJ, de Geus EJC, van der Molen MW. (2018) EEG Resting State Functional Connectivity in Adult Dyslexics Using Phase Lag Index and Graph Analysis. *Front Hum Neurosci*, 12: 341.
386. Winkler I, Brandl S, Horn F, Waldburger E, Allefeld C, Tangermann M. (2014) Robust Artifactual Independent Component Classification for BCI Practitioners. *Journal of neural engineering*, 11.
387. Winkler I, Haufe S, Tangermann M. (2011) Automatic Classification of Artifactual ICA-components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and brain functions* : *BBF*, 7.
388. Fraschini M, Demuru M, Crobe A, Marrosu F, Stam C, Hillebrand A. (2016) The Effect of Epoch Length on Estimated EEG Functional Connectivity and Brain Network Organisation. *Journal of neural engineering*, 13.

389. Bruns A, Eckhorn R, Jokeit H, Ebner A. (2000) Amplitude Envelope Correlation Detects Coupling Among Incoherent Brain Signals. *Neuroreport*, 11.
390. Brookes MJ, Hale JR, Zumer JM, Stevenson CM, Francis ST, Barnes GR, Owen JP, Morris PG, Nagarajan SS. (2011) Measuring functional connectivity using MEG: methodology and comparison with fMRI. *Neuroimage*, 56: 1082-1104.
391. Colclough G, Woolrich M, Tewarie P, Brookes M, Quinn A, Smith S. (2016) How Reliable Are MEG Resting-State Connectivity Metrics? *NeuroImage*, 138.
392. Tewarie P, van Dellen E, Hillebrand A, Stam CJ. (2015) The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis. *Neuroimage*, 104: 177-188.
393. Stam CJ, Tewarie P, Van Dellen E, van Straaten EC, Hillebrand A, Van Mieghem P. (2014) The trees and the forest: Characterization of complex brain networks with minimum spanning trees. *Int J Psychophysiol*, 92: 129-138.
394. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. (2013) Graph Analysis of the Human Connectome: Promise, Progress, and Pitfalls. *NeuroImage*, 80.
395. van Wijk BC, Stam CJ, Daffertshofer A. (2010) Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS One*, 5: e13701.
396. van Dellen E, Douw L, Hillebrand A, de Witt Hamer PC, Baayen JC, Heimans JJ, Reijneveld JC, Stam CJ. (2014) Epilepsy surgery outcome and functional network alterations in longitudinal MEG: a minimum spanning tree analysis. *Neuroimage*, 86: 354-363.
397. van Lutterveld R, van Dellen E, Pal P, Yang H, Stam CJ, Brewer J. (2017) Meditation is associated with increased brain network integration. *Neuroimage*, 158: 18-25.
398. Stam CJ, van Straaten EC. (2012) The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*, 123: 1067-1087.
399. van Dellen E, de Waal H, van der Flier WM, Lemstra AW, Slooter AJ, Smits LL, van Straaten EC, Stam CJ, Scheltens P. (2015) Loss of EEG Network Efficiency Is Related to Cognitive Impairment in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord*, 30: 1785-1793.
400. Ferguson CJ. (2009) An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 40: 532-538.
401. Varela F, Lachaux J, Rodriguez E, Martinerie J. (2001) The Brainweb: Phase Synchronization and Large-Scale Integration. *Nature reviews. Neuroscience*, 2.

402. Wianda E, Ross B. (2019) The Roles of Alpha Oscillation in Working Memory Retention. *Brain and behavior*, 9.
403. Gillis MM, Quinn KM, Phillips PA, Hampstead BM. (2013) Impaired retention is responsible for temporal order memory deficits in mild cognitive impairment. *Acta Psychol (Amst)*, 143: 88-95.
404. Sano M, Raman R, Emond J, Thomas RG, Petersen R, Schneider LS, Aisen PS. (2011) Adding delayed recall to the Alzheimer Disease Assessment Scale is useful in studies of mild cognitive impairment but not Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 25: 122-127.
405. Tierney MC, Moineddin R, McDowell I. (2010) Prediction of all-cause dementia using neuropsychological tests within 10 and 5 years of diagnosis in a community-based sample. *J Alzheimers Dis*, 22: 1231-1240.
406. Giannakopoulos P, Missonnier P, Kovari E, Gold G, Michon A. (2009) Electrophysiological markers of rapid cognitive decline in mild cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci*, 24: 39-46.
407. Jensen O, Mazaheri A. (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci*, 4: 186.
408. Benedek M, Schickel RJ, Jauk E, Fink A, Neubauer AC. (2014) Alpha power increases in right parietal cortex reflects focused internal attention. *Neuropsychologia*, 56: 393-400.
409. Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelier JH. (2003) Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol*, 47: 65-74.
410. Hanslmayr S, Gross J, Klimesch W, Shapiro KL. (2011) The role of alpha oscillations in temporal attention. *Brain Res Rev*, 67: 331-343.
411. Meltzer JA, Zaveri HP, Goncharova, II, Distasio MM, Papademetris X, Spencer SS, Spencer DD, Constable RT. (2008) Effects of Working Memory Load on Oscillatory Power in Human Intracranial EEG. *Cereb Cortex*, 18: 1843-1855.
412. Griesmayr B, Gruber WR, Klimesch W, Sauseng P. (2010) Human frontal midline theta and its synchronization to gamma during a verbal delayed match to sample task. *Neurobiol Learn Mem*, 93: 208-215.

413. Lai M, Demuru M, Hillebrand A, Fraschini M. (2018) A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Sci Rep*, 8: 12269.
414. Palva S, Palva J. (2011) Functional Roles of Alpha-Band Phase Synchronization in Local and Large-Scale Cortical Networks. *Frontiers in psychology*, 2.
415. Miraglia F, Vecchio F, Bramanti P, Rossini PM. (2016) EEG characteristics in "eyes-open" versus "eyes-closed" conditions: Small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration. *Clin Neurophysiol*, 127: 1261-1268.
416. Wang R, Wang J, Yu H, Wei X, Yang C, Deng B. (2014) Decreased coherence and functional connectivity of electroencephalograph in Alzheimer's disease. *Chaos*, 24: 033136.
417. Fodor Z, Siraly E, Horvath A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri E, Szabo A, Csukly G. (2018) Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, doi:10.3233/jad-171079.
418. Kopell N, Ermentrout G, Whittington M, Traub R. (2000) Gamma Rhythms and Beta Rhythms Have Different Synchronization Properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97.
419. Benchenane K, Tiesinga P, Battaglia F. (2011) Oscillations in the Prefrontal Cortex: A Gateway to Memory and Attention. *Current opinion in neurobiology*, 21.
420. Kilavik B, Zaepffel M, Brovelli A, MacKay W, Riehle A. (2013) The Ups and Downs of β Oscillations in Sensorimotor Cortex. *Experimental neurology*, 245.
421. Donner TH, Siegel M. (2011) A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends Cogn Sci*, 15: 191-199.
422. Spitzer B, Haegens S. (2017) Beyond the Status Quo: A Role for Beta Oscillations in Endogenous Content (Re)Activation. *eNeuro*, 4.
423. Hidasi Z, Czigler B, Salacz P, Csibri E, Molnár M. (2007) Changes of EEG Spectra and Coherence Following Performance in a Cognitive Task in Alzheimer's Disease. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 65.
424. Sato J, Mossad S, Wong S, Hunt B, Dunkley B, Smith M, Urbain C, Taylor M. (2018) Alpha keeps it together: Alpha oscillatory synchrony underlies working memory maintenance in young children. *Developmental cognitive neuroscience*, 34.

425. Marzetti L, Basti A, Chella F, D'Andrea A, Syrjälä J, Pizzella V. (2019) Brain Functional Connectivity Through Phase Coupling of Neuronal Oscillations: A Perspective From Magnetoencephalography. *Front Neurosci*, 13.
426. Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. (2010) A Comparative Study of Synchrony Measures for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on EEG. *NeuroImage*, 49.
427. Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, Campo P, Castellanos N, Gil P, Moratti S, Pereda E, Del-Pozo F. (2010) Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment During a Memory Task: Implications for the Disconnection Hypothesis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 22.
428. Stebbins GT, Murphy CM. (2009) Diffusion Tensor Imaging in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Behavioural Neurology*, 21: 915041.
429. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, Shiung MM, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack CR, Jr. (2005) DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 64: 902-904.
430. Ray KM, Wang H, Chu Y, Chen YF, Bert A, Hasso AN, Su MY. (2006) Mild cognitive impairment: apparent diffusion coefficient in regional gray matter and white matter structures. *Radiology*, 241: 197-205.
431. Zhang B, Xu Y, Zhu B, Kantarci K. (2014) The role of diffusion tensor imaging in detecting microstructural changes in prodromal Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 20: 3-9.
432. Rogalski EJ, Murphy CM, deToledo-Morrell L, Shah RC, Moseley ME, Bammer R, Stebbins GT. (2009) Changes in parahippocampal white matter integrity in amnesic mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Behav Neurol*, 21: 51-61.
433. Vecchio F, Miraglia F, Curcio G, Altavilla R, Scrascia F, Giambattistelli F, Quattrocchi C, Bramanti P, Vernieri F, Rossini P. (2015) Cortical Brain Connectivity Evaluated by Graph Theory in Dementia: A Correlation Study Between Functional and Structural Data. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 45.
434. Teipel S, Pogarell O, Meindl T, Dietrich O, Sydykova D, Hunklinger U, Georgii B, Mulert C, Reiser M, Möller H, Hampel H. (2009) Regional Networks Underlying

Interhemispheric Connectivity: An EEG and DTI Study in Healthy Ageing and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Human brain mapping*, 30.

435. Palva S, Kulashekhar S, Hamalainen M, Palva JM. (2011) Localization of cortical phase and amplitude dynamics during visual working memory encoding and retention. *J Neurosci*, 31: 5013-5025.
436. Tuladhar AM, ter Huurne N, Schoffelen JM, Maris E, Oostenveld R, Jensen O. (2007) Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Human Brain Mapping*, 28: 785-792.
437. Park H, Kang E, Kang H, Kim JS, Jensen O, Chung CK, Lee DS. (2011) Cross-frequency power correlations reveal the right superior temporal gyrus as a hub region during working memory maintenance. *Brain Connect*, 1: 460-472.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Fodor Z, Horváth A, Hidasi Z, Gouw AA, Stam CJ, Csukly G. (2021) EEG Alpha and Beta Band Functional Connectivity and Network Structure Mark Hub Overload in Mild Cognitive Impairment During Memory Maintenance. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. (IF: 5,702)
2. Fodor Z, Siraly E, Horvath A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri E, Szabo A, Csukly G. (2018) Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 63: 489-502. (IF: 3,517)

10.2 A disszertációtól független közlemények

1. Becske M, Marosi C, Molnár H, Fodor Z, Tombor L, Csukly G. (2022) Distractor filtering and its electrophysiological correlates in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 133: 71-82. (IF: 4,861)
2. Fodor Z, Marosi C, Tombor L, Csukly G. (2020) Salient distractors open the door of perception: alpha desynchronization marks sensory gating in a working memory task. *Scientific Reports*, 10: 19179. (IF: 4,380)
3. Marosi C, Fodor Z, Csukly G. (2019) From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Sci Rep*, 9: 8958. (IF: 3,998)
4. Gyebnár G, Szabó Á, Sirály E, Fodor Z, Sákovics A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Kozák LR, Csukly G. (2018) What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 272: 46-57. (IF: 2,270)
5. 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. *Front Aging Neurosci*, 8: 52. (IF: 4,504)
6. 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: e0117918. (IF: 3,057)

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az elmúlt évek során számos embertől kaptam segítséget, az ő támogatásuk nélkül kutatásunk és ez a disszertáció nem jöhetett volna létre.

Köszönetemet szeretném kifejezni elsőként témavezetőmnek, Dr. Csukly Gábornak, aki felkeltette érdeklődésemet az EEG-kutatás iránt, és már egyetemi éveim kezdete óta folyamatos szakmai támogatást nyújtott, az évek során mindvégig motivált és útmutatást adott szakmai fejlődésemben.

Köszönöm Prof. Dr. Réthelyi Jánosnak és Prof. Dr. Bitter Istvánnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika jelenlegi és volt igazgatójának, hogy kutatásunkat és abban való részvételemet lehetővé tették.

Köszönöm Prof. Dr. Cornelis Jan Stam-nek, az Amszterdami Szabadegyetem Klinikai Neurofiziológiai Intézet vezetőjének és Dr. Alida Gouw-nak, akik hollandiai tanulmányutam során szívélyesen fogadtak és bevezettek az EEG konnektivitás- és hálózatelemzés alapjaiba.

Köszönöm Dr. Marosi Csillának, Dr. Farkas Kingának és Dr. Baradits Máténak az évek során nyújtott segítségüket és motiváló visszajelzéseiket kutatómunkámmal kapcsolatban.

Köszönöm a Klinikai Idegtudomány és Képzőképzés Kutatócsoport korábbi és jelenlegi munkatársainak, különösen Dr. Sirály Enikőnek és Dr. Horváth Andrásnak a gyakorlati segítséget és hogy a vizsgálat lebonyolításában támogató partnereim voltak.

Köszönöm a Memória Ambulancia összes dolgozójának, továbbá minden kollégámnak a betegbevonásban való közreműködést. Köszönöm valamennyi résztvevőnek a vizsgálatban való részvételt.

Leginkább pedig férjemnek, családomnak és barátaimnak köszönöm, akik támogattak orvosi és kutatói munkámban, és akiknek sosem fogyó szeretete a nehézségek leküzdésében is segített.