

A munkamemória-fenntartás elektrofiziológiai vizsgálata
enyhe kognitív zavarban
Doktori tézis

Dr. Fodor Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók:

Dr. Balázs Nóra, Ph.D., klinikai szakorvos

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

1. BEVEZETÉS

Világszerte 55 millió beteg szenved demenciában, mely egyre növekvő szociális, gazdasági és egészségügyi kihívást jelent. Az utóbbi időben számos kutatás a potenciális rizikótényezők azonosításával, valamint a kognitív hanyatlás minél korábbi felismerésével foglalkozik, így került az érdeklődés fókuszába a „demencia előszobájaként” azonosított enyhe kognitív zavar (MCI) is, melynek korai tünete a munkamemória zavara.

Bár számos EEG eltérést azonosítottak (δ θ teljesítménynövekedés, α β teljesítménycsökkenés), melyek elősegíthetik a kognitív hanyatlás korai felismerését, korábban elsősorban a nyugalmi aktivitást vizsgálták. Kevesebbet tudunk a (memória)feladatokhoz kötött elektrofiziológiai aktivitás eltéréseiről, holott itt a különbségek feltehetően kifejezettebben jelennek meg, mint a nyugalmi EEG-n. A korábbi kutatások többsége MCI-ben munkamemória-feladatok során az α - és β -

frekvenciasáv csökkent reaktivitását írta le, mások ugyanakkor megnövekedett reaktivitást mértek, melyet a betegek nagyobb kognitív erőforrás-mobilizációs szükségletével magyaráztak. Az α - és β aktivitás érzékenyen tükrözi a kognitív terhelést, és annak mértékével párhuzamosan növekszik, azonban nem ismert, hogy MCI-ben ez a moduláció megőrzött-e. Az oszcillatorikus eltérések forrása pontosan nem ismert, a munkamemória szenzoros toborzási modellje szerint ezek háttérben a szenzoros információfeldolgozásban részt vevő régiók aktivitáskülönbsége állhat.

Az Alzheimer-kór neuropatológiai folyamatai az agyi hálózatok funkcionális és anatómiai kapcsolatainak károsodásához vezetnek, így azt diszkonnekciós szindrómaként azonosították. AK-ban és MCI-ben az α - és β nyugalmi funkcionális konnektivitás csökkenését írták le. Kevesebbet tudunk ugyanakkor a feladatokhoz kötött funkcionális konnektivitás változásairól és az eddigi

kutatások vegyes eredményeket hoztak. A kognitív terhelés növekedésével összefüggően a funkcionális konnektivitás növekedését figyelték meg, azonban nem ismert, hogy ez a moduláció MCI betegeknél is megjelenik-e. Az AK kórfejlődése során kezdetben a hálózati integráció növekedése, majd későbbiekben a centralizáció csökkenése és a hálózat moduláris szerkezetének felbomlása jellemző. A késői decentralizációt több korábbi EEG vizsgálat eredményei alátámasztották, ugyanakkor a hálózati integráció növekedését korábban még nem igazolták MCI-ben.

Megvizsgáltuk ezenkívül, hogy a különböző EEG eltérések (kiváltott oszcillációk, ill. funkcionális konnektivitás) korrelálnak-e a kognitív hanyatlás és a strukturális károsodás egyéb korai markereivel, így például a neuropszichológiai teszteken elért teljesítménnyel, illetve a medialis temporalis lebeny strukturális és funkcionális károsodásával.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozatban bemutatott munka során a munkamemória-fenntartás elektrofiziológiai eltéréseit vizsgáltuk enyhe kognitív zavarban (MCI). A következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

I. vizsgálat:

1. Megfigyelhető-e eltérés munkamemória-fenntartás során az α - és β -szinkronizáció mértékében MCI betegek és kontroll személyek között?
2. Megtartott-e MCI betegek körében az α - és β -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?

II. vizsgálat:

1. Megfigyelhető-e eltérés munkamemória-fenntartás során az átlagos α és β funkcionális konnektivitás mértékében MCI betegek és kontroll személyek között?
2. Megfigyelhető-e MCI betegek körében az α és β 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

A két vizsgálat során a résztvevők nagy felbontású, 128-csatornás EEG felvételeit elemeztük, melyeket BioSemi ActiveTwo erősítő berendezéssel regisztráltunk, 100 Hz-es aluláteresztő sávszűrővel, 1024 Hz-es mintavételi frekvenciával. Az MCI diagnózist a Petersen kritériumok alapján állítottuk fel. Az adatelemzéshez a MATLAB fejlesztői környezet beépített és saját fejlesztésű funkcióit, valamint a EEGLAB szoftver eszköztárát használtuk.

A munkamemória fenntartási szakaszának elkülönített elemzését lehetővé tevő paradigmákat használtuk. Az első vizsgálatban a Sternberg teszt során minden kör elején egymás után 3-5 egyjegyű szám jelent meg a képernyőn, majd a fenntartási szakaszt követően a résztvevőknek meg kellett állapítaniuk, hogy a felidézési szakasz során bemutatott számok szerepeltek-e a megelőző memóriasorozatban. Az EEG felvételekre 0,5 és 45 Hz közötti sávszűrőt illesztettünk, a műtermékek eltávolításához a független komponens analízisen (ICA) alapuló ADJUST szoftvert használtuk. Interpolációt követően a korai és késői fenntartási szakasz során bekövetkező α és β aktivitás aktivitás változásainak

vizsgálatához az eseményhez kötött spektrális perturbáció (ERSP) módszerét alkalmaztuk, mely az alapvonalis teljesítményhez viszonyított spektrális teljesítmény átlagos változásának kétdimenziós reprezentációja. A forráslokalizációhoz az eLORETA szoftvert használtuk. Az elemzés során a résztvevőkről 3T-s MR szkennelvel készült T1 súlyozott felvételeket használtuk fel.

A második vizsgálatban a Párosított Asszociációs Tanulási (PAL) teszt során 2-4 absztrakt ábrát mutattunk be, majd a fenntartási szakaszt követően a résztvevők feladata annak megállapítása volt, hogy ezek a felidézési szakaszban ugyanabban a korábban bemutatott pozíciókban jelentek-e meg. Az EEG felvételekre 0,5 és 45 Hz közötti sávszűrőt illesztettünk, majd - mivel az interpoláció alkalmazása torzító hatással lehet a funkcionális konnektivitási és hálózati paraméterekre - négy zajos csatornát (P2, FT7h, P7, P9) eltávolítottunk minden résztvevő felvételéből. A műtermékek eltávolításához ICA alapú gépi tanulási algoritmust (MARA) használtunk. Az EEG konnektivitást jellemző korigált amplitúdó-burkológörbe korrelációt (AEC-c) és a hálózati paramétereket a BrainWave szoftverrel

számítottuk ki. A hálózati elemzéshez a minimális feszítőfák módszerét (MST) alkalmaztuk.

Az első vizsgálatban a vizsgálati csoport \times régió ERSP-re gyakorolt eltérő hatását kétutas ismétléses kovarianciaanalízissel (ANCOVA) vizsgáltuk, míg a memóriaterhelés \times vizsgálati csoport \times régió ERSP-re gyakorolt hatásának vizsgálatához háromutas ANCOVA modellt használtunk. A második vizsgálatnál a csoport \times memóriaterhelés funkcionális konnektivitásra és hálózati paraméterekre gyakorolt eltérő hatását kétutas ANCOVA modellel vizsgáltuk. A modellekbe a főhatások, valamint a kétutas és háromutas interakciók mellett az életkort vontuk be kovariánsként. Az interakciók vizsgálatához páronként post-hoc elemzést végeztünk, melynek során a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrekciónálját használtuk. A különbségek nagyságát a hatás erősség (Cohen's d) értékével jellemeztük. Az EEG paraméterek, valamint a strukturális és diffúzióval súlyozott MR paraméterek összefüggéseit Pearson-korrelációval, illetve Spearman-korrelációval vizsgáltuk azon változóknál, melyek a normál eloszlástól nagymértékben eltértek.

4. EREDMÉNYEK

Első vizsgálatunkba 17 MCI beteget (*átlagéletkor* = 69,2 ± 7 év; 8 nő) és 21 egészséges kontroll résztvevőt (*átlagéletkor* = 64,9 ± 5,2 év; 14 nő), míg második vizsgálatunkba 17 MCI beteget (*átlagéletkor* = 69,9 ± 6,5 év; 7 nő) és 20 egészséges kontroll résztvevőt (*átlagéletkor* = 65,2 ± 6,9 év; 14 nő) vontunk be. A csoportok között nemi megoszlás, iskolai végzettség, depressziós és szorongásos tünetek (GDS, STAI-pontszám) tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az MCI betegek 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, MMSE, TMT), mint a kontroll alanyok.

4.1 AZ I. VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

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

A korai fenntartási szakaszban az MCI csoportban a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent α eseményfüggő szinkronizációt (ERS-t) ($F(1,34) = 4,44, p = 0,04$) és β ERS-t ($F(1,34) = 6,69, p = 0,01$) mértünk. Az életkornak egyik frekvenciatartományban sem volt szignifikáns főhatása ($p > 0,05$). A csoportok közti legnagyobb különbségek az α sávban a jobb centralis (*Cohen's d* = 1,1) és a bal temporalis régióban (0,9), a β sávban a 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 jelentek meg. A forráslokalizációs elemzés során az MCI csoportnál a kontroll résztvevőkhöz képest szignifikánsan alacsonyabb (*korrigált nem-parametrikus p* < 0,05) β aktivitást detektáltunk a temporalis, az occipitalis és a frontalis lebeny területén, mely elsősorban a gyrus temporalis inferior, a gyrus temporalis medius, valamint a gyrus fusiformis csökkent β aktivitásához volt köthető.

A késői fenntartási szakaszban vizsgáltuk a kognitív terhelés hatását: a nagyobb memóriaterhelés szignifikánsan nagyobb α -aktivitást váltott ki mindkét vizsgálati csoport esetében ($F(1,34) = 42,9, p < 0,0001$),

ugyanakkor a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. Ezzel szemben a β -frekvenciatartományban az MCI csoport szignifikánsan csökkent ERS-t mutatott ($F(1,34) = 6,26, p = 0,02$). A memóriaterhelés növelésével párhuzamosan a β ERS a két csoportban hasonló mértékű növekedést mutatott ($F(1,34) = 45,97, p < 0,0001$), mivel a csoport, a memóriaterhelés és a régió háromutas interakciója nem bizonyult szignifikánsnak ($p > 0,05$). A β 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).

A korai fenntartás során mért β ERS szignifikáns összefüggést mutatott az entorhinalis cortex és a gyrus parahippocampalis kortikális vastagságával, valamint a hippocampus volumenével, míg a késői fenntartás során detektált β ERS szignifikánsan korrelált az entorhinalis cortex és a gyrus parahippocampalis kortikális vastagságával és a hippocampus volumenével. Az α ERS és a medialis temporalis lebenyi struktúrák mérete között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

4.2 A II. VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

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).

A fenntartási szakasz során az α frekvenciasávban a memóriaterhelés szignifikáns moduláló hatással volt az átlagos funkcionális konnektivitásra (AEC-c) ($F(2,34) = 5,92$, $p = 0,006$). A csoport és a memóriaterhelés trendszintű interakciót mutatott ($F(2,34) = 3,03$, $p = 0,06$). A post-hoc elemzés alapján az AEC-c memóriaterheléssel összefüggő modulációja a két vizsgálati csoportban eltérő dinamikát követett: míg a kontroll csoportban az alacsony memóriaterheléshez képest szignifikánsan megnövekedett átlagos AEC-c-t mértünk mind közepes ($t = 2,59$, $df = 34$, $p = 0,01$, *Cohen's d* = 0,4), mind nagy memóriaterhelés ($t = 2,88$, $df = 34$, $p = 0,007$, *Cohen's d* = 0,4) esetén, addig az MCI csoportnál bár közepes memóriaterhelés mellett szignifikánsan megnövekedett AEC-c értékeket mértünk az alacsony terheléshez képest ($t = 2,28$, $df = 34$, $p = 0,03$, *Cohen's d* = 0,3), magas memóriaterhelésnél a közepes

szinthez képest szignifikánsan csökkent konnektivitás volt megfigyelhető ($t = 2,5$, $df = 34$, $p = 0,02$, *Cohen's d* = 0,3). A β frekvenciasávban a feladat nehézségének és az életkornak nem volt szignifikáns hatása az átlagos funkcionális konnektivitásra ($p > 0,05$). 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 β funkcionális konnektivitás volt mérhető az alacsony memóriaterheléshez képest ($t = 2,82$, $df = 34$, $p = 0,008$, *Cohen's d* = 0,4), míg az MCI csoportban a memóriaterhelésnek nem volt szignifikáns moduláló hatása. A vizsgálati csoportnak és az életkornak nem volt szignifikáns főhatása az α és β konnektivitásra ($p > 0,05$). Az átlagos α és β AEC-c szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a hippocampus relatív térfogatával (α AEC-c: *Spearman rho* = 0,47, $p = 0,02$, β AEC-c: *Spearman rho* = 0,54, $p = 0,004$) és a gyrus parahippocampalis kérgi vastagságával (α AEC-c: *Spearman rho* = 0,40, $p = 0,04$, β AEC-c: *Spearman rho* = 0,48, $p = 0,01$) és szignifikáns negatív korrelációt a jobb hippocampalis cingulum átlagos

diffúzivitásával (α AEC-c: *Spearman rho* = -0,41, p = 0,03, β AEC-c: *Spearman rho* = -0,50, p = 0,008). Emellett az átlagos β AEC-c szignifikánsan korrelált az entorhinalis cortex kérgi vastagságával (β AEC-c: *Spearman rho* = 0,44, p = 0,02).

A spektrális elemzés alapján a relatív α - és β -teljesítmény nem mutatott szignifikáns összefüggést a vizsgálati csoporttal és az életkorral. Az α -teljesítményre a memóriaterhelés szignifikáns moduláló hatással bírt ($F(2,34) = 4,04$, $p = 0,03$), a csoport és a memóriaterhelés trendszintű kölcsönhatást mutatott ($F(2,34) = 3,13$, $p = 0,06$). A kontrollcsoportban nagy memóriaterhelés mellett a relatív α -teljesítmény szignifikáns emelkedést mutatott az alacsony memóriaterheléshez viszonyítva ($t = 3,69$, $df = 34$, $p = 0,0006$, *Cohen's d* = 0,3). A β - frekvenciasávban a memóriaterhelés nem mutatott szignifikáns összefüggést a relatív β -teljesítménnyel.

A hálózati elemzés során a minimális feszítőfák (MST) módszert használtuk. A két frekvenciasávban hasonló csoportok közti eltéréseket találtunk melyek arra utalnak, hogy az MCI betegek hálózati topológiája centralizáltabb és integráltabb volt a kontroll alanyokhoz képest. Mind az

α , mind a β sávban az MCI csoport MST hálózatait a kontroll csoporttal összehasonlítva szignifikánsan kisebb átmérő (α : $F(1,34) = 5,36, p = 0,03$, β : $F(1,34) = 4,58, p = 0,04$) és excentricitás (α : $F(1,34) = 4,64, p = 0,04$, β : $F(1,34) = 5,62, p = 0,02$), valamint szignifikánsan nagyobb maximális foksám (α : $F(1,34) = 5,69, p = 0,02$, β : $F(1,34) = 7,55, p = 0,01$), foksám-divergencia (α : $F(1,34) = 6,12, p = 0,02$, β : $F(1,34) = 7,15, p = 0,01$) és maximális közöttség-központiség (α : $F(1,34) = 7,37, p = 0,01$, β : $F(1,34) = 6,95, p = 0,01$) jellemezte. Bizonyos hálózati paraméterekre az életkor is szignifikáns hatással bírt (α átmérő: $F(1,34) = 4,64, p = 0,04$, α excentricitás: $F(1,34) = 4,14, p = 0,05$, β foksám: $F(1,34) = 5,2, p = 0,03$, β foksámdivergencia: $F(1,34) = 5,44, p = 0,03$). Ezenkívül a memóriaterhelésnek szignifikáns moduláló hatása volt az α sávban a közöttség-központiségra ($F(2,34) = 3,53, p = 0,04$): a közepes nehézségi szint esetében szignifikánsan megnövekedett értéket mértünk az alacsony memóriaterheléshez képest ($t = 2,6, df = 34, p = 0,01$).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A két vizsgálat a munkamemória-fenntartást kísérő neurofiziológiai jelenségek eltérő aspektusaira fókuszált, hogy az MCI-ben észlelhető munkamemória-zavar hátterét megvilágítsuk. Eredményeink összhangban vannak az irodalmi adatokkal és a munkamemória korai hanyatlását EEG markerekkel is megerősítik.

Első vizsgálatunk alapján MCI-ben munkamemória-fenntartás során csökkent α és β ERS jellemző, mely arra utal, hogy MCI-ben az α - β -teljesítménymoduláció beszűkülése jellemző. Bár a csoportok közt különbség szignifikáns volt, az MCI csoportban is megtartott volt a memóriafüggő moduláció, mely a részben megőrzött kognitív rezerv-kapacitásra utalhat. Igazolni tudtuk, hogy a β -szinkronizációcsökkenés hátterében a munkamemória- hálózat, elsősorban a temporalis lebeny csökkent aktivitása áll, valamint a csökkenés mértéke korrelált a medialis temporalis lebenyi atropiával is.

Második vizsgálatunk eredményei alapján az α - és β -sáv funkcionális konnektivitása érzékenyen tükrözi a kognitív terheléshez kapcsolódó modulációt és a memória-fenntartás károsodását MCI-ben. Az α - β funkcionális

konnektivitás szignifikáns összefüggést mutatott a medialis temporalis lebenyi atrófiával 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 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 EEG eltérések funkcionális és a korai strukturális károsodás markerei szoros összefüggést mutatnak. Az EEG elemzése hasznos kiegészítő 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.

6 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)

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 Amnestic Type MCI from the Non-Amnestic 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)