

Kockázati tényezők vizsgálata a kognitív hanyatlás különböző spektrumaiban

Doktori tézisek

Dr. Zsuffa János András

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágotthai János Idegtudományi Tagozat



Témavezető:

Dr. Horváth András Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Barótfiné Dr. Gulyás Szilvia, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Makkos Zoltán, Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gyórfi Orsolya, Ph.D., klinikai szakorvos

Dr. Sirály Enikő, Ph.D., klinikai szakorvos

Budapest
2024

1. Bevezetés

A neurokognitív hanyatlás és megelőzési lehetőségei

Az időskori kognitív hanyatlást okozó betegségek negatív hatásai nemcsak az egyént és családját érintik, hanem az egész társadalomra is jelentős egészségügyi, szociális és gazdasági terhet rónak.

A neurokognitív hanyatlás kialakulása akár több évtizeden át zajló folyamat is lehet. A major neurokognitív zavart megelőző enyhe neurokognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) fennállásakor a kognitív hanyatlás még nem akadályozza a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos önállóságot, de a kognitív deficit már az arra érzékeny neuropszichológiai tesztekkel kimutatható. Az MCI-t megelőző szubjektív kognitív panaszok (subjective cognitive complaints, SCC) fennállásakor - önbevallás alapján - a kognitív funkciók tartós károsodása tapasztalható. Az állapot az MCI diagnosztikai kritériumainak szerves részét képezi, és a szubjektív kognitív hanyatlás (subjective cognitive decline, SCD) egyik fő jellemzője is. SCD fennállása esetén az érintettek normális teljesítményt nyújtanak a standardizált kognitív teszteken.

A neurokognitív hanyatlásnak számos kockázati tényezője ismert. Az életkor, a nem és a genetikai tényezők tartoznak a nem módosíthatóak közé. A befolyásolható kockázati tényezők a következők: alacsonyabb iskolai végzettség, magasvérnyomás-betegség, halláscsökkenés, dohányzás, elhízás, depresszió, mozgásszegény életmód, cukorbetegség, szociális izoláció, túlzott mértékű alkoholfogyasztás, eszméletvesztéssel járó fejsérülés, légszennyezés. A fenti 12 kockázati tényező mérséklésével a major neurokognitív hanyatlás kialakulása az esetek közel 40%-ában megelőzhető vagy késleltethető lenne.

Az egészségügyi alapellátó rendszer kulcsszereplő a neurokognitív zavar kialakulásának megelőzésében, a betegek korai kiszűrésében, a betegség progressziójának lassításában, valamint az előrehaladott állapotú betegek gondozásában és a családtagok támogatásában. Sajnos a COVID-19 pandémia világszerte negatív hatással volt a neurokognitív hanyatlás megelőzésére, szűrésére és gondozására.

Alzheimer-kór

Az Alzheimer-kór (AK) - mint a major neurokognitív hanyatlás leggyakoribb oka - egy progresszív neurodegeneratív betegség, amelynek hisztopatológiai alapjait az extracelluláris szenilis plakkok (aggregált béta-amyloid peptid) és intracelluláris neurofibrilláris kötegek (hiperfoszforiált tau) alkotják. Számos vizsgálat ellenére a kórkép oki terápiája máig nem ismert, gyógyszeres kezeléssel csupán a betegség progressziójának mérséklése érhető el. A 2021 óta elérhető új típusú béta-amyloidellenes monoklonális antitest készítmények (aducanumab, lecanemab, donanemab) alkalmazása az AK korai fázisában ígéretesnek tűnik.

A betegség diagnosztikájában és tanulmányozásában a különféle neuropszichológiai, orvosi képpalkotó és laboratóriumi vizsgálatok mellett, egyre nagyobb szerepet kapnak a neurofiziológiai eljárások is. Számos elektroencefalogram (EEG) vizsgálattal történt kutatási eredmény áll a témával kapcsolatban rendelkezésre. EEG vizsgálat segítségével az agyi hiperexcitabilitás, szubklinikai epileptiform aktivitás (subclinical epileptiform activity, SEA) formájában detektálható. A 24 órás EEG monitorozás segítségével az alvás alatti agyi elektromos aktivitás is vizsgálható. Noninvazív jellege és alacsony költsége miatt fontos szerepe lehet a neurokognitív hanyatlásban szenvedő betegek optimális, individuális kezelési programjának kialakításában.

2. Célkitűzések

1. A COVID-19 pandémia és a kapcsolódó intézkedések hatásának vizsgálata a 60 év feletti magyar emberek életmódjára, életminőségére, krónikus betegségeik gondozására, mentális és fizikai egészségére (1. vizsgálat).
2. A szubjektív kognitív panaszok kialakulásával összefüggő szociodemográfiai és komorbid tényezők, illetve az életmódban és a szociális életben bekövetkező változások szerepének azonosítása; valamint az állapotra leginkább hajlamosító tényezők meghatározása (1. vizsgálat).
3. A 24 órás EEG monitorozás során detektált szubklinikai epileptiform aktivitás előfordulásának vizsgálata egészségesek és Alzheimer-kórban szenvedők körében (2. vizsgálat).
4. A 24 órás EEG monitorozás során detektált szubklinikai epileptiform aktivitás jelentőségének vizsgálata (a kognitív teljesítményre és a betegség progressziójára vonatkozóan) Alzheimer-kórban szenvedők körében (2. vizsgálat).

3. Módszerek

1. VIZSGÁLAT:

Általános módszertan

A vizsgálat a World-Wide (WW) FINGERS konzorcium keretében, 2021. február 1. és 2021. június 1. között, magyarul beszélő, ismert major neurokognitív zavarban nem szenvedő 60 év felettiiek részvételével történt (n=431). A résztvevők fővárosi és vidéki háziorvosi praxisok páciensei (93%), illetve idősek otthonának lakói (7%). A kiválasztás elsődleges szempontja a vizsgálati ciklusba bevonható személyek minél nagyobb számban történő elérése volt, egy alkalommal történt adatfelvétel; többségében személyes, papíralapú (95%), kisebb arányban online, önkitöltős kérdőívet alkalmaztunk. Valamennyi válaszadó írásos beleegyezésével hozzájárult a vizsgálatban való részvételhez (IKEB 17/2020).

Alkalmazott kérdőív

A kérdőív a következő főbb kérdéscsoportokra fókuszált:

- Szociodemográfiai adatok
- COVID-19 fertőzéssel kapcsolatos kérdések
- A pandémia direkt és indirekt az életmódra, a szociális életre és a viselkedésre gyakorolt hatása
- Biometriai adatok és azok változása, krónikus betegségek és a kapcsolódó egészségügyi és szociális ellátáshoz való hozzáférés és azok változása
- Egyéb kérdések: a hangulatra, az életminőségre, a mobilitásra, az esendőségére, a munkaerőpiaci helyzetre vonatkozóan

A szubjektív kognitív hanyatlás vizsgálata

A szubjektív kognitív panaszok (SCC) predikciójának vizsgálatakor, az adatok feldolgozásából kizártuk a PCR-ral

igazolt COVID-19 fertőzésen átesetteket (n=26), az ismert enyhe neurokognitív zavarban szenvedőket (n=8), a pandémia kitörése óta memóriájukban javulást tapasztalókat (n=4), valamint azokat a válaszadókat, akik a fenti kérdésekre nem feleltek (n=4), vagy nem tudták az állapotukat megítélni (n=30).

A válaszadókat két csoportra osztottuk aszerint, hogy a pandémia kitörése óta tapasztaltak-e memóriaromlást (SCC+ n=88 vs. SCC- n=271).

Irodalmi adatok alapján 20 különböző, az SCC-re hajlamosító tényező szerepét vizsgáltuk. A szociodemográfiai faktorok (életkor, nem, iskolázottság, családi állapot, munkaerőpiaci helyzet) mellett; a pandémiát megelőző egészségügyi állapot (dohányzás, alkoholfogyasztás, testtömegindex, krónikus betegségek száma, fizikai mobilitás); a pandémia életmódra gyakorolt hatása (alvásra, családi kapcsolatokra, sportolásra, távmunkára, internethasználatra fordított idő változása); és a szociális élet (unokákkal, önkénteskedéssel, önképzéssel, sportolással vagy egyéb rendezvényeken töltött idő) változását vizsgáltuk.

2. VIZSGÁLAT:

Általános módszertan

Vizsgálatunkat az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben és a kaposvári Kaposi Mór Megyei Oktatókórház Neurológiai Osztályán 2015 és 2019 között végeztük, azon betegek bevonásával, akik elsősorban memória domináns klinikai tünetekkel rendelkeztek és a National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) 2011-es diagnosztikus kritérium rendszere alapján az AK diagnózisa felállítható volt (n=80). A kontroll csoportot 20 fő alkotta. Valamennyi résztvevő 60 év feletti, magyarul beszélő volt.

A vizsgálatból összesen 28 főt zártunk ki az alábbi okok miatt: normál nyomású hidrokefalusz (n=4), B12-vitaminhiány (n=5), pajzsmirigy alulműködés (n=3), klinikailag igazolt

depressziós tünetek (n=7), pszichoaktív szerek használata (n=9). Az anamnézisben epilepszia egyik résztvevőnél sem szerepelt. Az AK beteget 3 éven keresztül követtük, évente ugyanazokat a neuropszichológiai vizsgálatokat ismételtük meg. A 3 éves követés során további 14 főt zártunk ki az elemzésből.

Minden résztvevő írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez (024505/2015/OTIG).

Klinikai vizsgálatok, neuropszichológiai vizsgálat

Valamennyi résztvevőnél részletes fizikális és neurológiai vizsgálat, laboratóriumi vérvizsgálat, valamint agyi MRI vizsgálat történt.

A neuropszichológiai teszteket képzett neurológusok vagy neuropszichológusok végezték, a követéses vizsgálat során évente kontrollálták. Az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (AKV) magyar változatát használtuk a major neurokognitív hanyatlás súlyosságának felmérésére, a teszt magába foglalja a Mini Mentál Tesztet (MMT) is. A résztvevők a Beck Depressziós Kérdőív II (BDI-II) és a Spielberger-féle Állapot és Vonásszorongás Kérdőív (STAI) magyar változatát is kitöltötték.

A kontroll csoportba tartozóknak nem volt kognitív panaszuk, agyi MRI- és laboreredményeik, fizikális és neurológiai státuszuk eltérés nélküli volt, neuropszichológiai teszteken elért pontszámuk a normál tartományba tartozott (MMT >26, AKV pontszám >84, STAI <45, BDI II <13).

EEG vizsgálat

Minden résztvevőnél, a vizsgálat kezdetekor egy alkalommal, ambuláns 24 órás Holter EEG vizsgálatot végeztünk, kiegészítve poliszomnográfias vizsgálattal (Micromed Morpheus, 10-20-as elektróda elhelyezés). A következő EEG-beállításokat alkalmaztuk: bipoláris longitudinális montázs, 10 mikrovolt/mm érzékenység, 30

mm/sec sebesség, 70 Hz-es aluláteresztő és 0,5 Hz-es felüláteresztő szűrő, 50 Hz-es lyukszűrő.

A szubklinikai epileptiform aktivitást 20-200 ms időtartamú, a háttér EEG-aktivitás megszakításával járó paroxizmális EEG-grafoelemként definiáltuk, amelyet lassú hullám követ. Az EEG-eket két külön vizsgáló vizuálisan értékelte. Az AK betegeket a SEA jelenléte alapján EEG pozitív, illetve EEG negatív alcsoportokba osztottuk (AK+SEA n=28 vs. AK-SEA n=24). A spike-okat vizuálisan számoltuk, a spikefrekvencia meghatározáshoz számukat elosztottuk a felvételi órák számával. A SEA-k időbeli eloszlását alvási ciklusoknak megfelelően végeztük, térbeli eloszlását vizuálisan és EEG-szoftver alkalmazásával is elemeztük, helyének meghatározása a 10-20 elektróda rendszerben a legnagyobb elektronegativitás alapján történt.

Az adatok feldolgozása és statisztikai elemzése

A statisztikai elemzéshez SPSS (20.0 ill. 25.0) és Microsoft Excel programokat használtunk. Az adatok normál eloszlását Kolmogorov-Smirnov-teszt, illetve Shapiro-Wilk-teszt segítségével ellenőriztük. A válaszok leírása folytonos változók esetében átlag és szórás segítségével, illetve medián és interquartilis intervallumokkal történt; kategorikus változók esetében százalékos arány formájában ismertettük az adatokat. A folytonos változókat t-próba, illetve Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze. A kategorikus változókat khi-négyzet-próbával vetettük össze. A csoportok hiányzó válaszadási aránya közötti különbséget szintén a khi-négyzet-próba segítségével hasonlítottuk össze. A statisztikai szignifikanciát ($p < 0,05$) csak azoknál a változóknál vettük figyelembe, amelyeknél nem volt szignifikáns különbség a hiányzó válaszok eloszlásában.

Az SCC vizsgálata során az egyes tényezők egymástól való függetlenségét Pearson-korrelációval ellenőriztük ($r < 0,35$, $p < 0,05$). Forward stepwise logisztikus regresszióval az SCC-re legfőbb hajlamosító tényezőket határoztuk meg. A

válaszváltozót (SCC) csoportosító változóként határoztuk meg. A prediktorváltozók folyamatos változók (életkor, iskolai végzettség, BMI), kategorikus változók (nem) vagy közvetlenül a skála alapú válaszokból kategorikus változóként előállított változók voltak. A Cohen-féle d hatásnagyság értékeket feltüntettük, az eredményeket becsült regressziós együtthatók formájában mutatjuk be, feltüntetve az esélyhányadosot (OR) és a 95%-os konfidenciaintervallumot (CI) is.

Az EEG vizsgálat elemzése során Holm-Bonferroni-módszert használtunk a többszörös összehasonlítások korrekciójára, logisztikus regressziót alkalmaztunk a Alzheimer-kóros és a kontroll csoport SEA gyakoriságának összehasonlítására. Repeated measure általános lineáris modellt (General Linear Model = GLM) alkalmaztunk az AKV pontszám és az MMT pontszám által reprezentált neuropszichológiai adatok longitudinális változásainak értékelésére. A független tényező az epileptiform aktivitás jelenléte (AK+SEA) vagy hiánya (AK-SEA) volt, míg a mért AKV és MMT pontszámok 0 időpontban, 1 év múlva, 2 év múlva és 3 év múlva jelentették a függő változót. A modellbe kovariánsként több ismert regresszió-módosító tényezőt is bevontunk (nem, iskolai végzettség, kiindulási pontszámok). Mivel a Mauchly-teszt eredményei alapján nem lehetett feltételezni a sphericitást ($p < 0,05$), a p - és F -értékek páros összehasonlításához Greenhouse-Geisser-korrekciót végeztünk. Az időbeli változások post-hoc elemzésre Tukey-tesztet használtunk Bonferroni-korrekcióval. A 4 időpont többszörös összehasonlításaihoz korigált p -értékeket ($p < 0,0125$) közöltünk. A spike-frekvenciát és a kognitív károsodás romlását Spearman-korreláció segítségével vetettük össze ($p < 0,001$). A spike-ok térbeli eloszlásának és kognitív károsodás romlásának összefüggését ANOVA-módszer segítségével elemeztük ($p = 0,051$). A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

4. Eredmények

1. VIZSGÁLAT:

Demográfiai és klinikai jellemzők

Vizsgálatunkban összesen 431 fő vett részt, a válaszadók 63%-a nő, átlagéletkoruk $73,54 \pm 8,19$ év volt, döntő többségük minimum középiskolai végzettséggel rendelkezett, 33%-uk egyedül, 81%-uk a fővárosban vagy 40 ezer főnél nagyobb lakosságú városban élt. A résztvevők 7%-a idősek otthonában élt, a válaszadás időpontjáig 6%-a esett át PCR-ral igazolt COVID-19 fertőzésen.

A pandémia életmódra gyakorolt hatása

Önbevallás alapján a válaszadók 63%-ánál növekedett az internet és a digitális eszközök használata. A nassolások száma az esetek 36%-ában növekedett, a zöldség (64%) és gyümölcsfogyasztás (70%) nem változott, a dohányzás (79%) és az alkoholfogyasztás (83%) sem növekedett és az étvágyra (69%) sem volt különösebb hatással a pandémia. A családon belüli egyet nem értés (70%) és erőszaktól való félelem változása (89%) sem volt jellemző. A válaszadók közel fele csökkenő fizikai aktivitást (45%) és rosszabb alvást (47%) jelzett; jövőjét reménytelenebbnek (56%), magát magányosabbnak (47%) érezte. A családdal és barátokkal töltött időre volt a legkifejezettebb negatív hatással a világjárvány, az a válaszadók közel 80%-ában csökkent.

A pandémia hatása a krónikus betegek ellátására

369 fő (86%) jelölt meg minimum egy krónikus betegséget, átlagosan kettőnél több krónikus betegségük volt ismert. Saját bevallásuk szerint, gondozott betegségeikkel kapcsolatosan csupán az esetek 15%-ában igényeltek orvos-beteg találkozást. Döntő többségük meg is kapta a szükségesnek vélt orvosi ellátást: a vizit személyes találkozás formájában az

esetek 56%-ában, míg telefonos vagy online formában az esetek 21%-ában jött létre. Az esetek kevesebb mint egy negyedében maradt el a vizit; 14%-ban a páciens, míg 9%-ban az egészségügyi ellátó mondta le a vizitet. A válaszadók mintegy negyedében (110 fő) volt szükség a pandémia alatt fogászati kezelésre, amely az esetek 65%-ában megtörtént. Hasonló az arány a sürgősségi ellátások, mentális egészségügyi szolgáltatások, szociális szakemberrel való konzultációk, idősek vagy mozgáskorlátozottak otthoni gondozása megvalósulása esetében is; de összesen csupán 34 vizitre volt igény, amelyből 22 esetben történt meg az ellátás.

A pandémia hatása az egészségre, a pszichés állapotra és az életminőségre

A megkérdezettek csupán 20%-a ítélte rosszabbnak saját egészségi állapotát a pandémia előttihez viszonyítva. Az életminőség romlása azonban jelentősnek mondható, hiszen a válaszadók 45%-a rosszabbnak ítélte jelenlegi életminőségét a pandémia kitörése előtti időszakhoz viszonyítva. Memóriáját a válaszadók 25%-a érezte rosszabbnak a korábbiakhoz képest.

A szubjektív kognitív panaszokra hajlamosító tényezők vizsgálata

A kizárási kritériumokat követően 359 személy, köztük szubjektív memória romlást nem panaszoló (n=271) és szubjektív memória romlást panaszoló (n=88) adatait vizsgáltuk tovább. A szubjektív memória romlást panaszolók szignifikánsan idősebbek voltak ($76,3 \pm 8,9$ vs. $72,6 \pm 7,4$; $p < 0,001$), nagyobb volt a nők aránya (65% vs. 61%; $p < 0,001$), átlagosan több krónikus betegség miatt álltak gondozás alatt, fizikai mobilitásuk és függetlenségük szignifikánsan rosszabb volt, körükben - a pandémia kitörése óta - nagyobb mértékben növekedett az internetezéssel töltött idő (75,93 vs. 55,88%; $p < 0001$).

Az alkalmazott forward stepwise logisztikus regressziós modell azt mutatta, hogy a csökkent fizikai mobilitás és önállóság (500 métert nehézség nélkül gyalogolni képes; OR=1,186; $p < 0,001$; 95%CI=1,101, 1,270) és az unokákkal töltött idő csökkenése (OR=1,04; $p = 0,015$; 95%CI= 1,008, 1,073) volt a legjelentősebb hatással a vizsgált populációban az SCC kialakulásának kockázatára. A közölt modell, amely csak a fizikai mobilitást vette figyelembe, 0,082-es R-négyzetet mutatott, míg a mindkét tényezőt figyelembe vevő modell R-négyzete 0,108 volt. A két modell között szignifikáns javulás volt tapasztalható az R-négyzet értékekben ($p = 0,026$).

2. VIZSGÁLAT:

Demográfiai és klinikai jellemzők a 0. évben

A kontroll csoporthoz ($n = 20$) képest az AK csoportja ($n = 52$) szignifikánsan idősebb volt ($75,5 \pm 8$ vs. $67,8 \pm 4,8$ év $p = 0,01$). Valamennyi Alzheimer-kórban szenvedő beteg a major neurokognitív zavar enyhe vagy közép súlyos fázisába tartozott, az MRI-vizsgálatok az összes esetben az AK-ra jellemző hippocampusz-atrófiát, valamint bifrontális-bitemporális atrófiát igazolt.

A szubklinikai epileptiform aktivitás prevalenciája, térbeli és időbeli eloszlása Alzheimer-kóros betegeknél a 0. évben

Az AK betegek 54%-ánál ($n = 28$) és a kontroll csoport 25%-ánál ($n = 5$) találtunk SEA-t, az eltérés statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,018$).

A SEA elsősorban a temporális elektródák felett volt jelen (23/28; 82%). A bal temporális SEA (12/23; 52%) gyakoribb volt, mint a jobb temporális (5/23; 22%) vagy bitemporális (6/23; 26%) előfordulás.

A spike-ok óránkénti előfordulása 0,29 és 6,68 között volt a SEA+ körében (átlagosan 2,02/óra). A spike-ok 92%-a alvás közben fordult elő. Az 1. alvási stádiumban a spike-ok

23%-a volt detektálható, a 2. (31%) és 3. (34%) alvási stádiumban volt a legmagasabb a spike-ok megjelenési aránya. A spike-ok mindössze 4%-a fordult elő a gyors szemmozgásos (REM) alvás során.

A szubklinikai epileptiform aktivitással rendelkező és nem rendelkező Alzheimer-kóros betegek jellemzői a 0. évben

AK betegeinket két alcsoportra osztottuk az EEG-felvételeken észlelt SEA jelenléte vagy hiánya alapján: AK+SEA (n=28) és AK-SEA (n=24). A SEA jelenléte nem változtatta meg jelentősen az AK betegek klinikai vagy epidemiológiai jellemzőit. Az AK+SEA alcsoportba tartozóknál nagyobb, de statisztikailag nem szignifikáns VLOM-hányadost találtunk.

Az AKV különböző kognitív területekhez kapcsolódó pontszámainak elemzésekor az AK+SEA csoportba tartozó páciensek alacsonyabb memória (Md=3,84; p=0,007) és tér-vizuális pontszámokat értek el (Md=1,05; p=0,03), mint az AK-SEA csoport. A Holm-Bonferroni-korrekció után az AKV memória pontszámában mutatkozó különbség szignifikánsnak bizonyult (p<0,008).

A szubklinikai epileptiform aktivitás hatásának prospektív elemzése az Alzheimer-kór progressziójára a 3. évben

Prospektív vizsgálatunkban összesen 38 AK beteg adatait elemeztük. Csak a kiindulási AKV VLOM-hányadosa különbözött szignifikánsan (Md=-0,57; p=0,039) az AK+SEA betegek (n=21) és az AK-SEA betegek (n=17) között. Az AK+SEA csoportban az SEA térbeli eloszlása a kiindulási évben a következő módon alakult: bal temporális (7/21; 33%), jobb temporális (5/21; 24%), bitemporális (4/21; 19%), jobb frontális (1/21; 5%), bifrontális (3/21; 14%) és biparietális (1/21; 5%).

A hároméves követés során az AK+SEA betegek szignifikánsan jelentősebb kognitív hanyatlást mutattak, amit a teljes AKV pontszámok átlagos éves csökkenése (12,15 pont/év

az AK+SEA betegeknél vs. 8,17 pont/év az AK-SEA betegeknél, $F=15,891$; $p<0,001$) és az MMT pontszámok átlagos éves csökkenése (2,71 pont/év az AK+SEA betegeknél vs. 2,22 pont/év az AK-SEA betegeknél, $F=9,64$; $p=0,01$) mutatott. A Cohen-féle d hatásnagyság 1,53 volt a 3 éves AKV csökkenés és 0,86 a 3 éves MMT csökkenés esetében. A Tukey post-hoc elemzéssel szignifikáns különbségeket találtunk az összes mért időpontban (1., 2. és 3. év) az AKV és az MMT pontszámokban ($p<0,001$). A kovarianciával súlyozott elemzés a demencia kezdetének (évek), a nemnek (a nők %-a), az iskolai végzettségnek (összes év) és a betegség súlyosságának (MMT pontszám) a 0. időponttal való figyelembevételével továbbra is azt mutatta, hogy az AKV 50%-kal nagyobb csökkenése és az MMT 20%-kal nagyobb csökkenése a SEA jelenlétében szignifikáns volt. Csak a kiindulási MMT pontszám mutatott szignifikáns progresszió-módosító hatást ($F=9,661$; $p<0,001$ az AKV esetében; $F=8,212$, $p=0,01$ az MMT esetében).

Spearman-korreláció során a kiindulási spike-frekvencia és az 3 év alatti AKV pontszám csökkenése szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ($r= +0,664$; $p<0,001$).

A spike-ok térbeli eloszlásának a kognitív hanyatlás progressziójára gyakorolt potenciális hatásának ANOVA-analízissel történő vizsgálata során nem szignifikáns tendenciát találtunk ($F=3,775$; $p=0,051$) ahol a bal temporális megjelenés ($n=7$) nem különbözött a bitemporálistól ($n=4$) ($p=1$), míg a jobb oldali megjelenés ($n=5$) nem szignifikáns kisebb mértékű AKV csökkenéssel járt a bal oldalihoz képest ($Md=11,85$; $p=0,058$).

5. Következtetések

1. A pandémia és az ahhoz kapcsolódó korlátozások jelentős hatással voltak a 60 év felettek életmódjára, életminőségére, mentális és fizikai egészségére Magyarországon.
2. A pandémia és az ahhoz kapcsolódó korlátozások káros hatással voltak a prevenció különböző szintjeire Magyarországon.
3. A fizikai immobilitás és a szociális izoláció jelentős hajlamosító tényezők a szubjektív kognitív panaszok kialakulására.
4. 24 órás EEG monitorozással a hiperexcitabilitás (szubklinikai epileptiform aktivitás) az Alzheimer-kórban szenvedő betegek felénél kimutatható.
5. Követéses vizsgálat során a hiperexcitabilitás (szubklinikai epileptiform aktivitás) jelenléte gyorsabb kognitív hanyatlással járt Alzheimer-kórban szenvedő betegek körében.
6. A 24 órás EEG vizsgálat ideális eszköz a hiperexcitabilitás detektálására Alzheimer-kórban szenvedő betegeknél.

Vizsgálatainkkal a kognitív hanyatlás különböző spektrumaiban történő prevenciók lehetőségeire hívjuk fel a figyelmet, amelyben az alapellátásnak kiemelkedő szerepe van.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk jegyzéke:

Zsuffa, J. A., Katz, S., Koszovacz, V., Berente, D. B., Kamondi, A., Csukly, G., Mangialasche, F., Rocha, A. S. L, Kivipelto, M., Horvath, A. A. (2024). Lifestyle and behavioural changes in older adults during the COVID-19 pandemic are associated with subjective cognitive complaints. *Sci Rep*, 14, 2502.

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-52856-0>

IF: 4,6

Zsuffa, J. A., Kalabay, L., Katz, S., Kamondi, A., Csukly, G., Horvath, A. A. (2023). Care of dementia in the general practice. *Orv Hetil*, 164(32): 1263–1270.

<https://doi.org/10.1556/650.2023.32816>

IF: 0,6

Zsuffa, J. A., Koszovacz, V., Berente, D. B., Balint, Z., Katz, S., Kamondi, A., Csukly, G., Horvath, A. A. (2022). Impact of the third wave of the covid pandemic on the lifestyle, mental and physical health of the Hungarian population over 60. *Orv Hetil*, 163(31), 1215-1223.

<https://doi.org/10.1556/650.2022.32572>

IF: 0,6

Horvath, A. A., Papp, A., **Zsuffa, J.,** Szucs, A., Luckl, J., Radai, F., Nagy, F., Hidasi, Z., Csukly, G., Barcs, G., Kamondi, A. (2021). Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clin Neurophysiol*, 132(8), 1982-1989.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.050>

IF: 4,861

A disszertációhoz kapcsolódó összesített IF: 10,661

(ebből eredeti közlemény IF: 10,061)

A disszertációhoz nem kapcsolódó összesített IF: 14,6

∑IF: 25,161