



NÉGY MÁSODPERCENKÉNT EGY ÚJ BETEG

Epilepsziás rohamok és az Alzheimer-kór kapcsolata

A súlyos neurokognitív zavar (korábbi nevén demencia) a gondolkodás és a tanulási-, emlékezési folyamatok progresszív hanyatlása, amelyhez a beszéd és a cselekvés zavara, az emóciók és a társas képességek károsodása társul. Mindez a beteg személyt jelentősen korlátozza az önálló életvitelben, a betegség előrehaladásával pedig a beteg képtelenné válik önmaga ellátására. A tünetek jellegzetesen 60 éves kor felett jelentkeznek, ebből következően az átlagéletkor emelkedésével a betegek száma évről-évre nő. A világon jelenleg 47 millió embert érint, és ez a szám feltételezhetőleg triplázódni fog 2050-re.

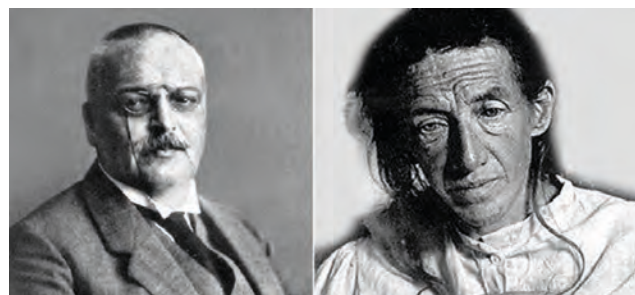
Évente közel 8 millió új súlyos neurokognitív zavarban szenvedő beteget diagnosztizálnak, azaz minden negyedik másodpercben regisztrálnak egy új esetet. A súlyos neurokognitív zavar (NKZ) számos típusa ismert, leggyakrabban az idegrendszer szerkezeti károsodása kimutatható a háttérben. Ritkábban olyan agyi működészavar okozza, amely reverzibilis, azaz megfelelő kezeléssel a tünetek javíthatók vagy megszüntethetők. Ilyen okok lehetnek a pajzsmirigy alulműködése, bizonyos vitaminhiányok vagy az agyvíz keringésének zavarai.

A világon a leggyakoribb neurokognitív zavar az Alzheimer-kór (AK), amely az összes esetek 50-70 százalékát teszi ki. Szövettenilag két jellegzetes elváltozás figyelhető meg az agyállományban; a béta-amiloid fehérjéből álló, az idegsejtek közötti térben elhelyezkedő *neurit-plakkok*, illetve az idegsejteken belül található, tau fehérjéből álló, *neurofibrilláris kötegek*. Az elváltozásokat

először 1892-ben *Paul Blocq* és *Georges Marinesco* írta le epilepsziás betegek agyának szövettani vizsgálata alkalmával, azonban nem állapítottak meg kapcsolatot a lelet és a betegség között. *Alois Alzheimer* 1901 és 1906 között kezelt egy nőbeteget, *Auguste Deter*-t, Frankfurtban egy elmebetegek és epilepsziások számára fenntartott intézetben. A beteg viselkedése az évek során fokozatosan megváltozott: paranoid gondolatai támadtak és a memóriája rendkívül megromlott. Az asszony halála után agyát vizsgálatoknak vetette alá Alzheimer, és 1906-ban egy rövid, majd 1907-ben egy hosszabb közleményben leírta azokat az elváltozásokat, melyeket a mai napig az AK legfontosabb szövettani jellegzetességeinek tartunk. Alzheimer összekapcsolta a szövettani eltéréseket a beteg tüneteivel, és azt állította, hogy az elbutulás nem az öregséggel, hanem az agykéregben kialakuló elváltozásokkal van összefüggésben. A betegséget először

Emil Kraepelin, a kor egyik leghíresebb pszichiátere nevezte Alzheimer-kórnak, akinek müncheni intézetében Alzheimer a szövettani vizsgálatokat végezte.

Az elmúlt 110 évben az Alzheimer-kórról számos fontos ismeret került napvilágra, köszönhetően annak a nagy érdeklődésnek, amely mind a klinikai mind az elméleti idegtudományi kutatások területén megnyilvánult. Mára már bizonyítást nyert, hogy az AK progresszív, az idegsejteket elpusztító neurodegeneratív betegség, amelynek a kiváltó okát azonban nem sikerült megtalálni. A betegség kialakulásának egyik legfontosabb rizikófaktora az életkor; 65 éves kor fölött a betegség létrejöttének rizikója 5 évente megduplázódik. Jelentős rizikót növelő faktorok továbbá a klasszikus szív- és érrendszeri betegségek, a magasvérnyomás-betegség, a 2-es típusú cukorbetegség, valamint a dohányzás, az elhízottság, a magas vérzsír értékek. Érdekes és intenzív kutatások tárgyát képezi a traumás agykárosodás szerepe, amelyet főként sportolók esetében vizsgálnak. Úgy tűnik, hogy a fejet ért traumák is vezethetnek AK-szerű demencia



1. ábra. A kór leírója, Alois Alzheimer (balra) és az első megfigyelt Alzheimer-kórban szenvedő beteg, Auguste Deter (jobbra)

kialakulásához. Bár a jelenség bokszolók esetében régóta ismert, manapság az amerikai futballistákat vizsgáló kutatások kiemelt nyilvánosságot kapnak. Ismert továbbá, hogy a krónikusan fennálló alvászavarok szintén növelik a demencia kialakulásának esélyét. Úgy tűnik, hogy az ébren töltött éjszakákért komoly árat fizethetünk a későbbiekben.

Fontos új megfigyelés, hogy a neuronok pusztulásának kezdete akár 20-30 évvel is megelőzheti az első klinikai tünetek megjelenését. Van tehát egy olyan időszak, amikor a betegség folyamata már megkezdődött, azonban az érintett még nem mutatja a típusos tüneteket. A kórfolyamat felismerése ebben az időszakban kiemelt cél, mivel a későbbi tünetek kialakulásának megelőzésére ekkor lehet a legnagyobb esélyünk.

A betegség korai stádiumában az agynak a temporális (halánték-) lebenye károsodik elsősorban. A temporális lebeny épsége kiemelt jelentőségű a tanulási- és

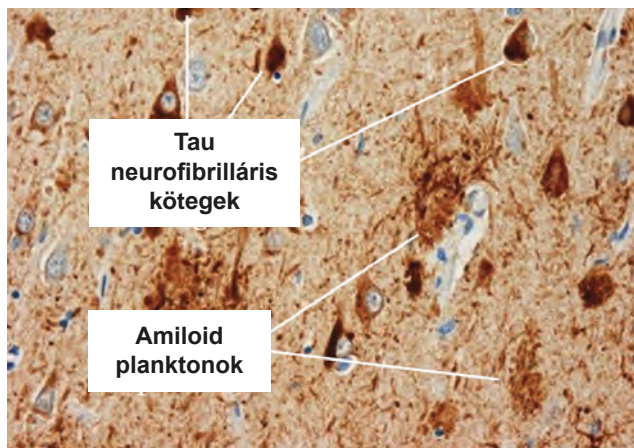
memória-folyamatok szempontjából, mivel ebben a lebenyben helyezkedik el a hippokampusz, mely a rövidtávú memória elsődleges szerve. Az AK tehát kezdetben a hippokampuszt károsítja, ez okozza a betegek súlyos memóriazavarát. A későbbi stádiumokban a nagyagykéreg homlok- és fali lebenye is érintett lesz, emiatt jelentkezik a viselkedés- és magatartás zavar, a beszéd károsodása és a súlyos fokú tájékozatlanság. Ma már azt is tudjuk, hogy a neuronokban illetve a sejten kívüli térben lerakódó béta-amiloid és a tau fehérjék jelentősen károsítják az idegsejtek egymás közötti kommunikációját biztosító szinaptikus kapcsolatokat, és végeredményben neuronpusztulást idéznek elő.

Mivel a betegség kiváltó okát nem ismerjük, a kezelése sem megoldott. Az már az 1970-es években kiderült, hogy a betegségre jellemző gondolkodás- és memóriazavart, többek között, az acetilkolinnak nevezett idegrendszeri ingerületátvivő anyag mennyiségének csökkenése okozza, mivel az azt előállító idegsejtek a betegség korai fázisában elpusztulnak. Az 1990-es évek végén kezdték alkalmazni elsőként azokat a gyógyszereket, melyek az acetilkolin mennyiségét növelik, és ezzel, bár a betegség előrehaladását nem lehet megállítani, de a betegek állapotában javulást lehet elérni. Habár jelenleg is körülbelül 80 terápiás vizsgálat zajlik, a betegség kezelésének lehetőségei rendkívül korlátozottak. Többek között emiatt is a gyógyszeres terápia mellett a kezelésben egyre nagyobb szerepet kapnak a nem-gyógyszeres, rehabilitációs jellegű beavatkozások is, például a rendszeres sportolás, a megfelelő táplálkozás, a nyelvtanulás, a beszédterápia, a motoros és kognitív tréning. A betegség gyógyításával kapcsolatos figyelem az utóbbi időben egyre jobban kiterjedt az AK-ban észlelhető társbetegségekre (magas vérnyomás, cukorbetegség stb.) kezelésére is.

A temporális lebeny károsodása

A temporális lebeny és a benne elhelyezkedő hippokampusz nemcsak a memória-folyamatok kulcsfontosságú idegrendszeri szerkezetei, hanem károsodásuk nagyon gyakran epilepsziás rohamokat idéz elő.

Az úgynevezett temporális lebeny epilepszia jellegzetes klinikai tünetekkel jár. A rohamokat gyakran aura jelenség vezeti be, ennek során a betegek furcsa szag- vagy ízélményekről számolnak be, illetve kellemetlen gyomorpanaszok jelentkezhetnek. A temporális epilepsziás roham alkalmával a beteg nem veszíti el az eszméletét, ugyanakkor viselkedése hirtelen megváltozik, például megáll az éppen végzett cselekvésben, rövid időre elbambul, és ha ilyenkor szólnak hozzá, arra nem reagál. Gyakran cselekvési automatizmusok figyelhetők



2. ábra. Az Alzheimer-kór jellemző neuropatológiai eltérései az idegsejtek között felhalmozódó amyloid plakkok és az idegsejtekben akkumulálódó tau neurofibrillumok.

meg, ismétlődő, sztereotíp rövid mozdulatokat végez a beteg, például matat vagy csámcsogó, rágó mozdulatokat végez. A roham néhány percig tart, majd ezt követően a beteg nem emlékszik a történetekre. A rohamot követő zavartság általában néhány percen belül megszűnik, ritkábban azonban akár napokig is eltarthat. Előfordulhat az is, hogy a roham nem szűnik meg percekben belül, hanem hosszabb ideig, akár órákon keresztül fennáll, és ezen idő alatt a beteg folyamatosan zavartan viselkedik.

Az epilepsziás működészavar kimutatása

Az epilepszia egyértelmű bizonyításához elektroencefalográfiás (EEG) vizsgálatot kell végezni. Az EEG vizsgálat során a fejbőrre helyezett elektródákkal regisztráljuk az agyi elektromos aktivitás változását.

Az idegsejtek (neuronok) nyúlványaikon keresztül elektromos impulzusok közvetítésével lépnek egymással kapcsolatba. Az elektromos aktivitás változása összefüggésben van az idegsejtek normális vagy kóros működésével. Az agyszövet károsodásakor olyan változások jönnek létre a neuronok működésében, illetve egymással való kapcsolataiban, amelyek hatására aktivitásuk kórosan fokozódik. Amennyiben elegendő számú, egymáshoz közeli idegsejtben jön létre kóros túlműködés, úgy epilepsziás aktivitás, illetve epilepsziás roham keletkezik. Az epilepsziás roham alatt az érintett idegsejtek kórosan fokozott mértékben aktívak, megakadályozva ezzel a normális idegrendszeri működést. Az EEG vizsgálat alkalmas az epilepsziás működészavart jelző eltérések, az epileptiform jelek kimutatására.

A temporális lebenyben keletkező epilepsziás jelek detektálása azonban nem egyszerű, mivel a kóros aktivitás az agyállomány mélyén, a felhelyezett elektródoktól távol

keletkezik, ezért a hagyományos regisztrálási módszerek nem mindig elégségesek. A pontosabb detektálás érdekében hosszabb EEG elvezetéseket érdemes végezni. A szokásos EEG vizsgálat általában 20 percig tart. Ha több órán keresztül végezzük a vizsgálatot, akkor jóval nagyobb az esélyünk arra, hogy kóros aktivitást detektáljunk. Régóta ismert, hogy epilepsziás betegeknél alvás alatt az epileptiform jelek gyakrabban megjelennek, ezért ha epilepsziás eltérést keresünk érdemes az EEG vizsgálatot az éjszakai alvás időszakára is kiterjeszteni. Tovább növelheti az epilepszia diagnózisának esélyét, ha a beteget video-EEG monitorizálással vizsgáljuk. Ezt azt jelenti, hogy miközben az EEG elektródok az agyi elektromos aktivitást regisztrálják, egy video kamera a beteg viselkedését rögzíti. Ez a módszer lehetővé teszi, hogy az epilepsziás rohamok által kiváltott viselkedésváltozás és/vagy mozgások és az EEG eltérések közötti összefüggést feltárjuk.

A gondolkodási képességek hanyatlása

Az utóbbi évtizedben végzett neuropszichológiai vizsgálatok adatai azt igazolják, hogy epilepsziás betegek körében a gondolkodási képességek romlása, illetve a tanulás- és memóriazavar nagyobb valószínűséggel alakul ki, mint nem-epilepsziás személyeknél. Azt is igazolták, hogy minél súlyosabb az epilepsziát okozó idegrendszeri szerkezeti eltérés annál súlyosabban érintettek a gondolkodási képességek. Ennek oka lehet az epilepszia betegséggel összefüggő (például a betegnek, a kezelés ellenére nagyon sok rohama van), de megjelenhet akár az epilepszia ellenes gyógyszeres kezelés mellékhatásaként is. Fontos felismerés, hogy bizonyos területeken körülírtan megjelenő epilepsziás működészavar úgy is károsíthatja a gondolkodási funkciókat, hogy rohamok klinikailag nem jelennek meg. Mivel ennek felismerése EEG vizsgálat nélkül nem lehetséges, ismeretlen eredetű kognitív zavarok esetén érdemes ezzel a módszerrel történő kivizsgálását is megfontolni. Előfordulhat azonban, hogy az epilepszia-betegségtől függetlenül jelentkezik gondolkodási- vagy viselkedészavar. Erre elsősorban a tartósan kiegyensúlyozott állapotú epilepsziás beteg hirtelen kialakuló progresszív memóriazavara esetén gondolhatunk, és érdemes a háttérben nem-epilepszia okot keresni.

Epilepszia Alzheimer-kóros betegeknél

Irodalmi adatokból ismert, hogy Alzheimer-kórban az epilepsziás rohamok előfordulási gyakorisága magasabb, mint a hasonló életkorú egészséges személyek

körében. A korai kezdetű, genetikailag meghatározott örökletes Alzheimer-kórban az epilepsziás rohamok előfordulási valószínűsége rendkívül magas. A 14-es kromoszómán található presenilin1 gén mutációja által okozott Alzheimer-kórban szinte minden betegnél jelentkezik epilepsziás roham.

Alzheimer-betegségben a rohamoknak egy része olyan motoros tünetekkel jár, amelyek alapján az epilepsziás működészavar egyértelműnek tartható. Azokban az esetekben azonban, amikor az epilepsziás roham a temporális lebenyből indul, és nem terjed át az agykéreg egészére, nincsenek motoros tünetek, így a rohamot nehéz felismerni, és valószínű, hogy számos esetben ezeket nem is diagnosztizálják. Általános klinikai megfigyelés, hogy az Alzheimer-kóros betegek viselkedése nagyon változékony lehet, előfordul, hogy átmenetileg hirtelen romlik a betegek magatartásvárosa és/vagy memóriateljesítménye. Az ilyen átmeneti epizódok mögött motoros tünetekkel nem járó epilepsziás rohamok állhatnak.

Az alvás és az Alzheimer-kór

Az elmúlt évtizedek során az alvás funkciójáról alkotott elképzelésünk drasztikusan megváltozott: míg korábban mint passzív, az erőforrások feltöltésére szolgáló folyamatot képzeltük el, manapság egyre inkább aktív, az agyi plaszticitás alappilléreinek számító mechanizmusnak tekintjük. A tanulásban és memóriafolyamatokban betöltött funkciónak azonban alapvető követelménye a megtartott alvási struktúra. Az alvási struktúra tanulmányozásának leggyakoribb módja a poliszomnográfias (PSG) vizsgálat, amely során az EEG mellett az izomaktivitást, a szemmozgásokat, a légzést és a szívritmust egy időben regisztráljuk. Az agyi aktivitás elemzésének használatával az alvást különböző szakaszokra tagolhatjuk: REM (rapid eye movements/gyors szemmozgású alvás) fázisra, illetve non-REM alvásra, amely három stádiumból áll (S1, S2, S3). Mindegyik stádiumnak megvannak a jellegzetes EEG jelei.

Az alvás szerkezetének, hosszának változásai az életkori öregedési folyamat jól ismert velejárói; az életkor előrehaladásával az alvás feltöredezik, az elalváshoz szükséges idő (alvási látencia) megnyúlik, a mélyalvás mennyisége csökken, az éjszakai felébredések száma és hosszúsága megnő, a nappali álmoságérzet fokozódik. Irodalmi adatok alapján az alvászavar az Alzheimer-kór rizikótényezője is lehet. Tartós alváshiány hatására az Alzheimer-kórra jellemző amiloid plakkok jelennek meg az agyszövetben. Ismert továbbá az is, hogy Alzheimer-kórban az alvási problémák

kétségtől gyakran jelentkeznek. A fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy az alvás tanulmányozása az Alzheimer-betegség kutatásának ígéretes területe, amely segíthet abban, hogy megértsük a kognitív funkciók károsodásának mechanizmusát.

Állatkísérletes modellek

Az Alzheimer-kórban kialakuló epilepsziás működészavar lehetőségének valódi jelentőségére az állatmodellekből származó megfigyelések elemzése hívta fel a figyelmet.

Az emberi betegségek tanulmányozásának, és a lehetséges gyógyszeres kezelés kifejlesztésének egyik módszere az állatkísérletes modellek használata. Ezekben a modellekben olyan változásokat hoznak létre a kutatók, például genetikai úton, amelyek hatására egy adott emberi kórfolyamat jellegzetességei alakulnak ki az állatban. Az állatmodelleken végzett kísérletek eredményei, — megfelelő szempontok szerinti értékelést követően —, felhasználhatók az emberi betegségre vonatkozó következtetések levonására is.

Az Alzheimer-kór tanulmányozására az elmúlt években több állatmodellt hoztak létre. Ezekben olyan géneket változtattak meg, amelyek az emberi betegség kialakulása szempontjából fontosak. A genetikailag kezelt állatokban bizonyos viselkedési és tanulási tesztek elvégzése során jellegzetes változások figyelhetők meg. A csökkent tanulási képesség erős összefüggést mutat a hippocampusban található neuronok

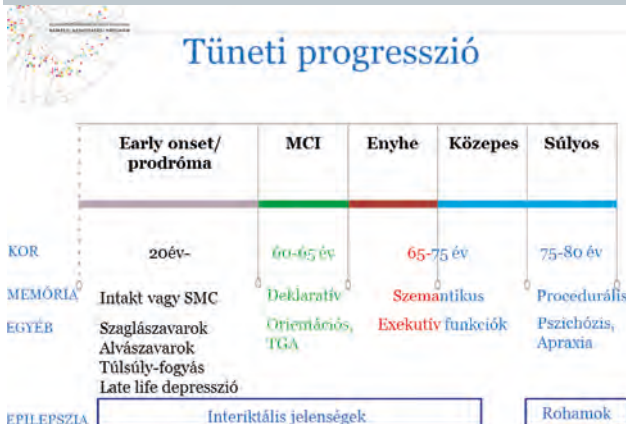
3. ábra. Az Alzheimer-kór előfordulása fokozatosan nő a társadalomban. Míg jelenleg közel 50 millió ember szenved demenciában világszerte, feltételezhetően ez a szám triplázódni fog 2050-re. Jól látható, hogy a legerősebb növekedési tendenciát a fejlődő országokban látjuk, feltételezhetően a változó életmódi szokások, környezeti feltételek és a javuló diagnosztikus technikák miatt.



kórosan fokozott ingerelhetőségével. Természetesen nem szabad azt állítanunk a genetikailag manipulált állatokról, hogy Alzheimer-kórban szenvednek, mindazonáltal, a kórszövettani és kórélettani változások (a neuronok pusztulása, az amiloid plakkok jelenléte, a kórosan megváltozott neuronális kapcsolatok, stb.) mind-mind közös vonások a humán és az állati kór-képek között.

Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolatára vonatkozóan Lennart Mücke és munkacsoportja szolgáltatotta a legfontosabb állatkísérletes adatokat a hAPPJ20 egérmodellben. A genetikailag módosított egerekben a temporális lebenybe helyezett mély agyi elektródák segítségével epilepsziás rohamokat detektáltak. A vizsgálat alatt az egerek viselkedését videón keresztül folyamatosan megfigyelték, és azt találták, hogy érdekes módon az egerek semmilyen motoros aktivitást nem mutattak az EEG-vel bizonyított epilepsziás rohamok zajlása során; szinte mozdulatlanul ültek a ketrecben. Ez a viselkedés nagyon hasonlít az emberi temporális lebeny epilepsziában megfigyelhető, átmeneti magatartásváltozáshoz. A megfigyelés felveti annak a lehetőségét, hogy Alzheimer-kórban a temporális lebenyből kiinduló epilepsziás rohamok valójában gyakoribbak, mint korábban gondolták, de mivel nem járnak motoros aktivitással, ezért nem felismerhetők.

4. ábra. Az Alzheimer-kór tüneti progressziója. Az első patológiai eltérések akár 20 évvel is megelőzhetik a típusos tünetek jelentkezését. Ebben a prodrómális szakaszban figyelmeztető jel lehet a megjelenő enyhe, szubjektív memória panasz (SMC: subjective memory complaints), illetve egyéb homeosztatisz szabályozást érintő eltérések. Ezt követően súlyosabb memória zavarok alakulnak ki, azonban a beteg még képes az önellátásra, szociális életét nem érinti a betegség (MCI: mild cognitive impairment). Ebben a fázisban fontos intő jel a megjelenő orientációs probléma, rövid amnéziás epizód (TGA: tranziens globális amnézia). A legújabb kutatások szerint az epilepsziás működészavar már a betegség iniciális fázisában jelentkezik, azonban a rohamok csak a súlyosabb stádiumokban jelennek meg.



5. ábra. Az elmúlt években az Alzheimer-kór terépiájában az elérhető gyógyszeres támadáspontok mellett egyre nagyobb figyelem terelődik a megelőzésre és az aktív öregedés társadalmi promotálására. A rizikó csökkentésében elengedhetetlen a szív-és érrendszeri állapotok (KV-kardiovaszkuláris) megfelelő kontrollja, illetve újonnan felismert és nagy publicitást kapó tényező a fejtraumát kísérő agykárosodás megelőzésének fontossága (CTE: chronic traumatic encephalopathy). Feltételezések szerint ezek figyelembe vételével akár 5 millió Alzheimer esetet is megelőzhetnénk évente.

Egy másik genetikai állatmodellben végzett EEG vizsgálat elemzése során kiderült, hogy az epilepsziás aktivitás jellemzően alvás alatt keletkezett, és az epilepsziás jelek már jóval azelőtt kimutathatók voltak, mielőtt az egerek a memóriazavar tüneteit mutatták volna. Egy további kísérlet azt igazolta, hogy a fokozottan ingerelhető állapotban lévő neuronok jellemzően az amiloid plakkok környezetében fordulnak elő, bizonyítva azt, hogy az amiloid képes a neuronok fokozott ingerelhetőségét előidézni.

Hol az összefüggés?

A fentiekben tárgyaltak alapján tehát jogosan merülhet fel az a kérdés, hogy van-e kapcsolat a két betegség, az Alzheimer-kór és a temporális lebeny epilepszia között.

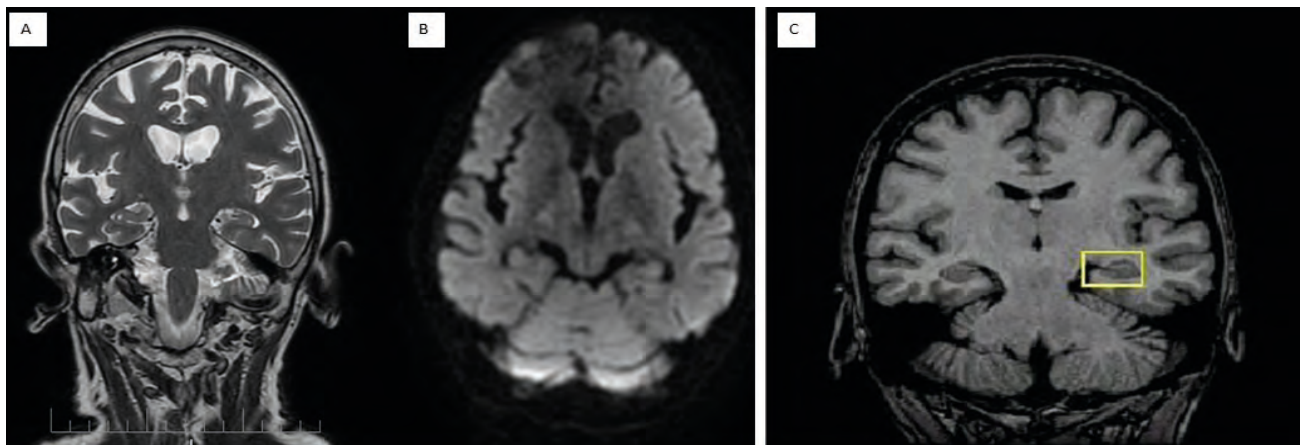
A lehetséges összefüggés kutatása csak az elmúlt évtizedben került a tudományos érdeklődés középpontjába, annak ellenére, hogy – amint korábban említettük –, Blocq és Marinesco már 1892-ben leírta epilepsziás páciensek agyából származó szövettani mintákon az amiloid plakkok jelenlétét. Később ez a megfigyelés további megerősítést nyert, sőt az Alzheimer-kórra jellegzetes másik fehérjét, a tau-t is kimutatták epilepsziás agyszövetben. További hasonlóságokat is feltártak a kutatók, például a hippokampusz térfogata

jelentősen csökken mind Alzheimer-kórban mind temporális lebeny epilepsziában, illetve mindkét betegségben egyformán változik a neuronok fokozott ingerlékenységével összefüggésben álló bizonyos kalcium-kötő fehérjék mennyisége. Mindkét betegségben csökken az idegsejtek közötti információ közvetítése, és csökken a temporális lebenyben az agyszövet anyagcseréje.

A korábbi irodalmi adatokból és a friss állatkísérletes modellek eredményeiből kiindulva kutatócsoportunk az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben, a Nemzeti Agykutatási Program keretében klinikai vizsgálatot indított a temporális lebeny epilepszia és az Alzheimer-kór kapcsolatának feltárására. A kérdés kiemelt jelentőségét az adja, hogy a feljebb ismertetett adatok arra utalnak, hogy Alzheimer-kóros betegnél jelentkező epilepsziás rohamok felgyorsíthatják a kognitív zavar

végzett vizsgálatok eredménye azonban meglepően változatos; epilepsziát 0.5-64 százalék között találtak. Az eltérő adatok hátterében valószínűleg az áll, hogy a kutatók egymástól jelentősen eltérő módszereket alkalmaztak, és nem végeztek megfelelő EEG vizsgálatokat a motoros tünetek nélküli rohamok diagnózisához.

Mindezek fényében megfogalmazható volt az igény egy olyan speciálisan tervezett vizsgálatra, amely megfelelően szelektált betegek beválogatásával zajlik, megfelelően alkalmazott EEG regisztrálás mellett. Kutatócsoportunk Alzheimer-kóros betegeken 24-órás EEG monitorizálással végzett vizsgálatai számos érdekes, és korábban még nem ismert adattal szolgáltak. Megállapítottuk, hogy az AK-os betegeknél a tartós EEG vizsgálat nehézségek nélkül elvégezhető, a betegek jól tűrik az elektródokat, és a vizsgálat során jól kooperálnak. Az EEG görbék elemzéséből kiderült, hogy a betegeknél az



6. ábra. Alzheimer-kórban szenvedő beteg strukturális MR felvétele. Jól látható a temporális és frontális lebenyek kifejezett sorvadása, a hippocampusok volumencsökkenése (A ábrarészlet) és a liquor terek kiszélesedése (B ábrarészlet). Egészséges beteg felvételén a hippocampusok volumene jelentősen kifejezettebb (C ábrarészlet, sárga téglalap).

progresszióját, és tovább ronthatják a beteg gondolkodási képességeit. Az epilepsziás rohamok alatt felszabaduló amiloid képes újabb epilepsziás rohamot provokálni. Ha az Alzheimer-kóros betegeknél zajló epilepsziás rohamokat diagnosztizáljuk, és azokat gyógyszeresen kezeljük, feltételezhetően javulni fognak a betegek gondolkodási- és viselkedési tünetei, illetve csökkenhetnek a kórosan felszaporodó amiloid által előidézett maradandó szerkezeti károsodások az agyszövetben.

A két betegség összefüggésére irányuló humán kutatások korábban jellemzően azt vizsgálták, hogy az Alzheimer-kóros beteg között milyen gyakori az epilepsziás roham. A fiatal korban kezdődő, genetikailag meghatározott formákban az epilepsziás rohamok kifejezetten gyakoriak, a betegek 40-60 százalékában előfordulnak. Ebben a kérdésben a szakirodalom egyetemes. A késői indulású, nem-genetikai formákban

azonos életkorú nem demens személyekhez viszonyítva sokkal gyakrabban fordulnak elő epilepsziára jellemző eltérések. Az Alzheimer-kóros betegek közel felében találtunk ilyen elváltozásokat. Világossá vált továbbá az is, hogy az epilepsziára utaló jelek elsősorban az éjszakai órákban jelennek meg, tehát akkor, amikor a betegek alszanak. Ez az irodalmi adatok ismeretében nem meglepő, hiszen tudjuk, hogy az alvás bizonyos értelemben provokálja az epilepsziás aktivitást, ugyanakkor a AK-ban hasonló megfigyelés korábban még nem volt. Részletesen elemezve az adatokat kiderült, hogy ahhoz, hogy 90 százalékos biztonsággal detektálhassunk epilepsziás jeleket egy betegnél, legalább 8 órás EEG elvezetésre van szükség, és lehetőség szerint ez alatt az időszak alatt alvási aktivitást is regisztrálni kell. Az Alzheimer-kóros betegek negyedénél nem csak epilepsziára utaló jeleket észleltünk



7. ábra. A memória károsodás, Alzheimer patológia és az epilepszia bonyolult multidirekcionális kapcsolatrendszerének feltételezett modellje,

EEG-n, hanem epilepsziás rohamot is azonosítottunk. A rohamok 70 százaléka, az előzetes feltételezéseknek megfelelően, a temporális lebenyből indult.

Megvizsgáltuk azt is, hogy milyen kapcsolat van a betegségjellemzők és az epilepszia előfordulása között. Azt találtuk, hogy azoknál az Alzheimer-kóros betegeknél, akiknek nem volt epilepsziás működészavaruk a betegség később kezdődött, és rövidebb ideig állt fenn. Érdekes módon, azoknál a betegeknél alakult ki nagyobb valószínűséggel epilepsziás eltérés az EEG-n, akiknek magasabb volt az iskolai végzettsége. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség súlyosabb stádiumú volt, szintén nagyobb valószínűséggel találtunk epilepsziás jelet. Az életkor vonatkozásában azonban nem volt ilyen jellegű eltérés, tehát a magasabb életkor önmagában nem jár az epilepsziás jelek gyakoriságának növekedésével. Szintén érdekes megfigyelés, hogy az epilepsziás jelek 65 százalékában izoláltan a bal oldali agyféltekében jelentkeztek, míg kizárólag a jobb oldalon mindössze 10 százalékában. Ennek a különbségnek az oka jelenleg még nem pontosan érthető, magyarázatához további kutatások szükségesek. Mivel ismert az alvás és az epilepsziás működészavar közötti szoros kapcsolat, megvizsgáltuk az Alzheimer-kóros betegek alvásának jellegzetességeit. Azt találtuk, hogy AK esetén az alvás időtartama és az alvás hatékonysága lecsökkent, míg az elalváshoz szükséges időtartam (alvási látencia) kifejezetten megnőtt. A felületes alvás időtartama megnőtt, a mélyalvás és a gyors szemmozgású (REM) alvás időtartama megrövidült. Megállapítottuk azt is, hogy minél súlyosabb volt a kognitív zavar mértéke annál rövidebb volt a mélyalvás és a REM alvás hossza. Kutatásunk legfontosabb kérdése az volt, hogy miképpen függ össze az epilepsziás működészavar jelenléte a betegeknél

észlelhető memóriazavar hosszútávú romlásával. Közel 3 éves követéses vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy azoknál az Alzheimer-kóros betegeknél, akiknél epilepsziás működészavart igazoltunk a gondolkodási képességek közel kétszer nagyobb mértékben romlottak, mint azoknál, akiknél epilepszia nem volt igazolható.

Jelentős javulás esélye

A szakirodalom adatai, valamint a Nemzeti Agykutatási Program keretében végzett saját vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy Alzheimer-kórosban az epilepsziás működészavar, és ezen belül a temporális lebenyből kiinduló epilepszia jóval gyakoribb, mint azt eddig feltételeztük. Az Alzheimer-kór és a temporális lebeny epilepszia közötti kapcsolat feltárása rendkívül fontos, hiszen az epilepsziás rohamok számának csökkentése a betegek állapotában jelentős javulást eredményezhet. Az epilepsziaellenes gyógyszerek új kezelési lehetőségeket jelenthetnek az Alzheimer-demencia klinikai tüneteinek enyhítésében, megfelelően kiválasztott betegek esetében.

KAMONDI ANITA – HORVÁTH ANDRÁS

A közlemény megírását a Nemzeti Agykutatási Program KTIA_NAP_13-1-2013-0001 projektje támogatta.

IRODALOM

Abbott, A. (2011). Dementia: a problem of our age. *Nature*, 475: S2-S4.

Blocq, P., Marinesco, G. (1892). Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. *Sem Méd.*, 12: 445–6.

McKhann, GM., Knopman, DS., Chertkow, H., Hyman, BT., Jack, CR Jr., Kawas, CH., Klunk, WE., Koroshetz, WJ., Manly, JJ., Mayeux, R., Mohs, RC., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7: 263-269.

Horváth, A., Szűcs, A., Barcs, G., Noebels, JL., Kamondi, A. (2016). Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 30: 186-192.

Horváth, A., Szűcs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2017). Sleep EEG detects epileptiform activity in Alzheimer's disease with high sensitivity. *J. Alz. Dis.*, 56: 1175-1183.

Noebels, J. (2011). A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia*, 52: 39-46.

Palop, JJ., Chin, J., Roberson, ED., Wang, J., Thwin, MT., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho KO., Yu, GQ., Kreitzer, A., Finkbeiner, S., Noebels, JL., Mucke, L. (2007). Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 55: 697-711.