

A daganatos betegséggel összefüggő kognitív hanyatlás és annak vizsgálómódszerei

Ferencz Valéria¹ ■ S. Nagy Zita^{1, 2} ■ Tóth Miklós dr.^{3, 4}

¹Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budakeszi

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Geriátriai Csoport, Budapest

A daganatos páciensek jelentős része számol be a kognitív funkcióiban bekövetkezett hanyatlásról, amely magának a betegségnek a következménye vagy onkológiai kezelésének a mellékhatása lehet. A kognitív képességek ilyen romlását annak idején találó elnevezéssel „*chemobrain*”-nek vagy „*chemofog*”-nak nevezték el, utalva ezzel arra a korai koncepcióra, amely szerint kizárólag a kemoterápiás kezelés neurotoxicus hatása tehető felelőssé a zavar kialakulásáért. Mára azonban egyre több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy ez csak részben magyarázza a daganatos páciensek és a túlélők kognitív funkciókbeli hanyatlását, ez ugyanis egy sokkal komplexebb mellékhatása a daganatos betegségnek, mint a klasszikus *chemobrain* vagy *chemofog*. Ez az elnevezésben is megmutatkozik, manapság „*cancer-related cognitive impairment*”-ként, vagyis daganattal összefüggő kognitív hanyatlásként (rövidítve CRCI) szokás hivatkozni a daganatos páciensek betegségükkel összefüggő kognitív funkció-romlására. Orv Hetil. 2019; 160(38): 1495–1502.

Kulcsszavak: daganat, kognitív hanyatlás, kutatási módszerek

An overview of the research of cancer-related cognitive impairment

A significant proportion of cancer patients reports a decline in their usual cognitive functions. This impairment may be the consequence of either the malignant disorder itself or the side-effect of the treatment. This impairment in cognitive skills was referred to with a sticky witty name as *chemobrain* or *chemofog*, reflecting on the old conception based on the assumption that solely the neurotoxic effect of chemotherapy was responsible for this kind of disturbances. However, today there is increasing evidence proving that such hypotheses can only partially explain the cognitive decline of cancer patients and cancer survivors. As a matter of fact, the cognitive impairment of cancer patients is a much more complex consequence of the malignant disorder than *chemobrain* or *chemofog*. Nowadays, this process is described as “*cancer-related cognitive impairment*” (CRCI).

Keywords: cancer, cognitive impairment, research methods

Ferencz V, S Nagy Z, Tóth M. [An overview of the research of cancer-related cognitive impairment]. Orv Hetil. 2019; 160(38): 1495–1502.

(Beérkezett: 2019. április 16.; elfogadva: 2019. május 19.)

Rövidítések

APOE = apolipoprotein-E; ASCO = (American Society of Clinical Oncology) Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrop faktor; BMI = (body mass index) testtömegindex; BNO-10 = Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10; CAN-TAB DMS = (Cambridge Neuropsychological Test Automated

Battery; Delayed Matching to Sample) Cambridge neuropszichológiai számítógépes tesztsomag; késleltetett ábrafelismerés; COMT = (catechol-O-methyltransferase) catechol-O-metiltransferáz; CRCI = (cancer-related cognitive impairment) daganatos betegséggel összefüggő kognitív hanyatlás; DNS = dezoxiribonukleinsav; fMRI = (functional magnetic resonance imaging) funkcionális mágnesesrezonancia-képfalkotás; ICCTF

= (International Cognition and Cancer Task Force) Nemzetközi Kogníció és Daganat Munkacsoport; IL = interleukin; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzéskészítés; SD = standard deviáció

Kezdeti kutatások

Az 1990-es évek közepétől került a neuropszichológia homlokterébe a kemoterápián átesett daganatos páciensek szubjektíven megélt kognitív funkció-romlásának vizsgálata. A jelenséget ekkoriban kizárólag a kemoterápia neurotoxicus hatásának tulajdonították, és a vizsgálatok eredményeitől ennek a feltételezésnek a megerősítését várták a kutatók. A 2000-es évek elején azonban az egyre bővülő klinikai adatok elemzése során meglepő eredmények kezdtek kirajzolódni, amelyek megingatták az addigra már tudományos körökben „chemobrain”-ként vagy „chemofog”-ként emlegetett, kizárólag a kemoterápia hatásának tulajdonított kognitív funkció-romlás jelenségét [1–3].

A kezdeti keresztmetszeti vizsgálatokat egyre inkább felváltották a prospektív, longitudinális kutatások. Ezek nehezebben kivitelezhetők, de módszertanilag kifinomultabbak voltak, és ezáltal számos hasznos többletinformációt nyújtottak a témában. Igazolták azt, hogy a kognitív funkció-romlás már az adjuváns kemoterápia megkezdése előtt is megjelenik, így az nyilvánvalóan nem lehet a kemoterápia következménye. Felmerült tehát a kérdés, hogy vajon valóban a kemoterápia-e a fő oka a kognitív funkció-romlásnak ezekben az esetekben, vagy valamely más, a kemoterápiás kezelés megkezdése előtt megjelenő vagy meglévő tényezők (például az anesztézia) indukálják a funkcióromlást, és ennek a gondolkodásra gyakorolt hatása maradhat fenn a kezelés későbbi folyamatán keresztül [3].

Másik újdonság a jelenséggel kapcsolatban az volt, hogy a betegpanaszok ellenére a vizsgálatok jelentős hányada egyáltalán nem tudta igazolni, vagy csak nagyon enyhe fokban és csupán néhány funkcióra vonatkozóan a kognitív gyengülést a kemoterápiával kezelt daganatos betegek esetében. A vizsgálatok alapján a betegeknek hozzávetőlegesen 15–25%-a volt érintett, ennél magasabb százalékos arány csak elvétve fordult elő. Hermelink hivatkozik egy 2012-es metaanalízisre, mely szerint kizárólag a verbális és a téri-vizuális képességek területén mutatkozott nagyobb százalékos enyhe fokú hanyatlás [3]. Ezek a szinte alig kimutatható, csak néhány funkciót érintő változások kételyt ébresztettek a kutatókban, hogy ha a páciensek szubjektív panaszai és a neuropszichológiai eredményeik között ilyen mértékű eltérés mutatkozik, akkor a háttérben valamely más tényező, pszichiátriai kórkép (depresszió, szorongás), egyéb distressz stb. állhat [4].

A téma szakértői azzal szembesültek, hogy amit eddig biztosnak véltek, nem igazolható. Az újabb értelmezés szerint a kognitív hanyatlást nem kizárólag a kemoterápia okozza, amit pedig addig valódi kognitív hanyatlás-

nak gondoltak, valójában egyéb funkciózavar következménye. Ezeket a kétségeket eloszlatni látszott a vizsgálatok legújabb generációja, melynek legfontosabb vizsgálatmódszerei a funkcionális képzéskészítő eljárások, elsősorban a funkcionális MRI (fMRI).

Egy komplex jelenség: daganattal összefüggő kognitív hanyatlás

A máig megjelent releváns vizsgálati eredmények elemzése alapján a daganatos páciensek több mint 25%-ánál írható le kognitív hanyatlás a kemoterápia megkezdése előtt, a páciensek 75%-át érinti a kognitív funkciókban bekövetkező gyengülés a kezelés folyamán, 35%-ot pedig jóval a kezelés befejezése után is. Ezen statisztikai adatok önmagukért beszélnek, a probléma jelentős [2].

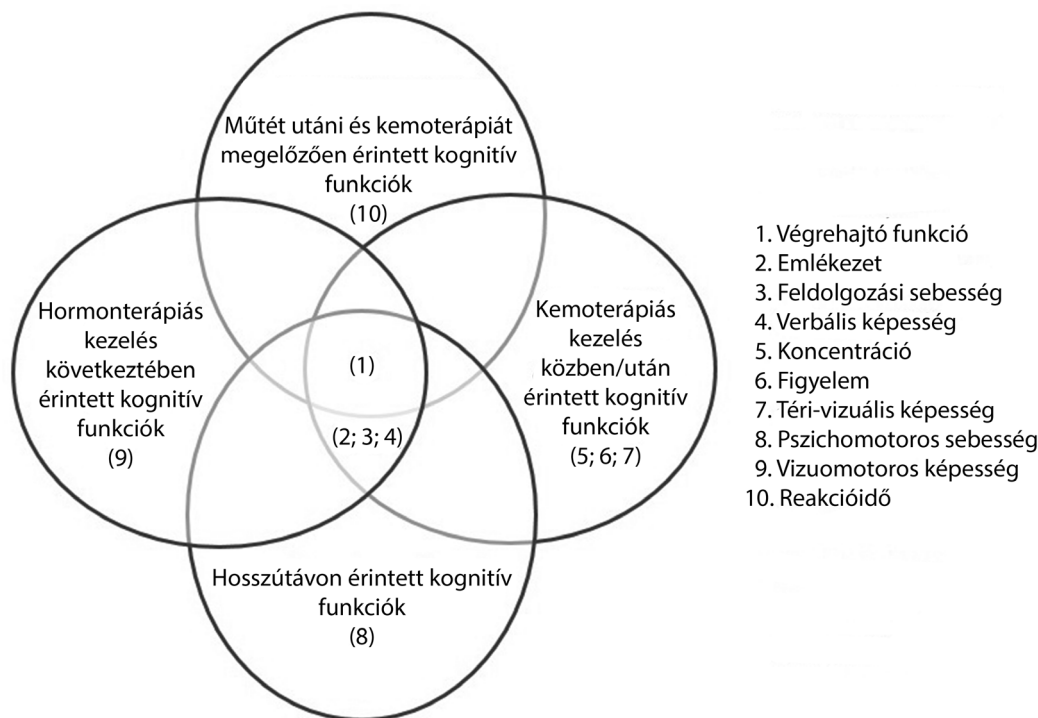
Az ASCO által 2018-ban kiadott, *Kognitív változások daganattúlélőknél* (Cognitive changes in cancer survivors) című kézikönyv a daganatos betegséggel összefüggő kognitív hanyatlást a korai kutatásoktól eltérő módon már komplex jelenségként kezeli [2]. Külön tárgyalja a kognitív képességek érintettségét a felnőtt és a gyermek betegpopulációra vonatkoztatva, valamint ezen belül a központi idegrendszeri és a nem központi idegrendszeri daganatok mellékhatásaként fellépő kognitív gyengülésben érintett gondolkodásbeli funkciókat. A felnőtt populáció központi idegrendszeren kívüli daganatos betegségeire vonatkozóan különválasztja i) a műtét utáni és a kemoterápiát megelőző kognitív változásokat, ii) a kemoterápiás kezelés alatti/utáni kognitív funkciók vizsgálatát, iii) a kezelés hosszú távú hatásait a kognitív funkciókra és iv) a hormonterápiás kezelés hatását a kognitív funkciókra. Továbbá olyan egyéb változókat is felsoroloztat a kézikönyv, melyek nagy valószínűséggel növelik a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás megjelenésének rizikóját, vagy súlyosbítják azt [2]. A nem központi idegrendszeri felnőttkori tumorok esetén érintett kognitív funkciókat az 1. ábra szemlélteti.

Mérőeszközök

Papír-ceruza módszerek

A neuropszichológiai mérések fő irányát a frontális-subcorticalis agyi hálózatok funkciójának vizsgálata képezi. Idetartozik a tanulás, a memória, a végrehajtó funkció működése, a feldolgozási sebesség, a motoros koordináció sebessége stb. [5].

Ideális esetben a mérés egy mérésorozatot jelent, melynek első felvételére a daganat szisztémás kezelésének megkezdése előtt kerül sor. Így lehetőség van a kognitív funkciók változásának nyomon követésére. Ma még nem rendelkezünk egy általánosan elfogadott, standardizált tesztrendszerrel a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás vizsgálatára. A szakirodalmi adatok között lényeges különbségeket találhatunk a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás definíciójában, a vizsgált kognitív



1. ábra | A kezelés függvényében érintett kognitív funkciók nem központi idegrendszeri tumorok esetében

területek között és a vizsgálatok módszertanában is. A kognitív romlás mértékét illetően megkülönböztettek daganattal összefüggő gyenge, közepes és súlyos mértékű kognitív hanyatlást, mely a normálpopuláció átlagértékétől való, szórásegységben (SD) kifejezett negatív eltérésen alapszik (gyenge hanyatlás: az átlagtól -1 -től $-1,49$ szóráson belüli érték, közepes hanyatlás: $-1,5$ -től $-1,99$ szóráson belüli érték, súlyos hanyatlás: -2 szórás vagy azon túli érték) [6].

A daganattal összefüggő kognitív hanyatlás esetén a leghatékonyabban használható papír-ceruza alapú mérőeszközökre vannak ajánlások. *Mayers és Brown* [7], illetve *Wefel és mtsai* [8] kidolgozták saját, megbízható és jól ismert, kognitív mérőeszközökből álló tesztkészletüket, melyben többek között mérik a figyelmet, a végrehajtó funkciót, a memóriát stb. Ezek közül azonban a legtöbb nem alkalmas ismételt vizsgálatokra. A 2006-ban létrehozott International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) egyik munkacsoportja pedig azzal foglalkozik, hogy kialakítsák a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás egységes definícióját, és összeállítsanak egy alapértelmezett tesztsomagot a daganatos betegek kognitív funkcióinak mérésére. A tanulás, emlékezés, végrehajtó funkció, feldolgozási sebesség, valamint a munkamemória mérését széleskörűen ismert tesztek felhasználásával vizsgálják, például a Trail Making Teszt vagy a Hopkins Verbális Szótanulási Teszt [5, 9–11].

Komputerizált mérések

A kognitív funkciók számítógépes vizsgálatának számos gazdasági, logisztikai és kezelhetőségbeli előnye van a

hagyományos papír-ceruza módszerekhez képest. Ma már több olyan digitális felület létezik, ahol megbízható, validált tesztekkel mérhetünk kognitív funkciókat [5].

Hajlamosító tényezők, rizikófaktorok a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulásában

A kognitív hanyatlás kialakulásának lehetséges mechanizmusai

A témában folytatott kutatások egyre növekvő számban és változatos eredményeket felmutatva jelentek és jelennek meg a szakirodalomban.

2015-ben például *Vardy és mtsai* colorectalis daganat miatt kezelt betegek kognitív teljesítmény-vizsgálatokor azt az eredményt kapták, hogy már a kemoterápia megkezdése előtt tetten érhető a végrehajtó funkciók működészavara a vizsgált betegcsoport esetén [12]. A *Yao és mtsai* által végzett 2016-os vizsgálatban szintén az az eredmény született, hogy az emlőrákkal kezelt vizsgálati csoport esetén a sugárterápia és a kemoterápia megkezdése előtt mérhető volt a végrehajtó funkciók alulműködése [13]. A kezdeti vizsgálatokban a kezelés megkezdése előtti mérés hiánya miatt a kemoterápia hatásának tulajdonították a kezelést megelőzően megjelenő kognitív hanyatlást is. Ma már tudjuk, hogy ezek az eredmények csak részben igazak. A szisztémás kezelés előtti változásokat vizsgáló és bizonyító kutatások egyre növekvő számából azonban arra következtethetünk, hogy ez még csak részben feltárt területe a tudománynak, nincs még

rá kielégítő magyarázat [2, 3]. Egyes vizsgálatokban kapcsolatot találtak az IL6 daganatos kezelést megelőző emelkedett szintje és a rosszabb végrehajtófunkció-működés között, illetve az IL6-, IL1-receptor-antagonista és a tumornekrózisfaktor-alfa megemelkedett szintje és a kimerültség között. Az IL8 emelkedett szintje a jobb memóriaműködéssel volt kapcsolatba hozható. Az emelkedett citokinszinten kívül a kognitív hanyatlást okozhatja az immunrendszer deregulációja, de lehetnek a háttérben daganattal összefüggő hormonális változások, mint például az ösztrogén- vagy a progeszteronszint csökkenése a kezelés okozta korai menopauza következtében. Egyes kutatások az oxidatív stressz által okozott DNS-károsodást teszik felelőssé a daganatos betegek kognitív hanyatlásáért, mások a felgyorsult telomerrövidülést okolják ugyanezért [2, 5, 14].

Magának a citosztatikus kezelésnek a közvetlen neurotoxicus hatása is okozhat kognitívfunkció-romlást, ami a kemoterápiás készítmény vér-agy gáton való átjutásával magyarázható. Valamint a terápia sajátosságai is befolyásolják a kognitív hanyatlás mértékét (dózis, hossz, a terápia típusa) [14].

Lehetséges genetikai rizikófaktorok

Újabb kutatások szerint a betegek egy része genetikailag predisponált a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulására. Kapcsolat mutatható ki az apolipoprotein-E (APOE)-gén E4-allélja és a kognitív hanyatlás kialakulása között emlődaganatos, továbbá lymphomás nők esetében [2]. A catechol-O-metiltransferáz (COMT) szerepet játszik többek között a praefrontalis cortex dopaminszintjének szabályozásában. Megfigyelték, hogy azok az emlődaganatos nők, akiknél a COMT-Val genotípus fordult elő, rosszabbul teljesítettek a kognitív teszteken a kemoterápiás kezelés után. A genetikai polimorfizmus a vér-agy gát hatékonyságát is befolyásolhatja. Egyes kognitív tünetek kialakulásában a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is szerepet játszhat [2, 5, 14].

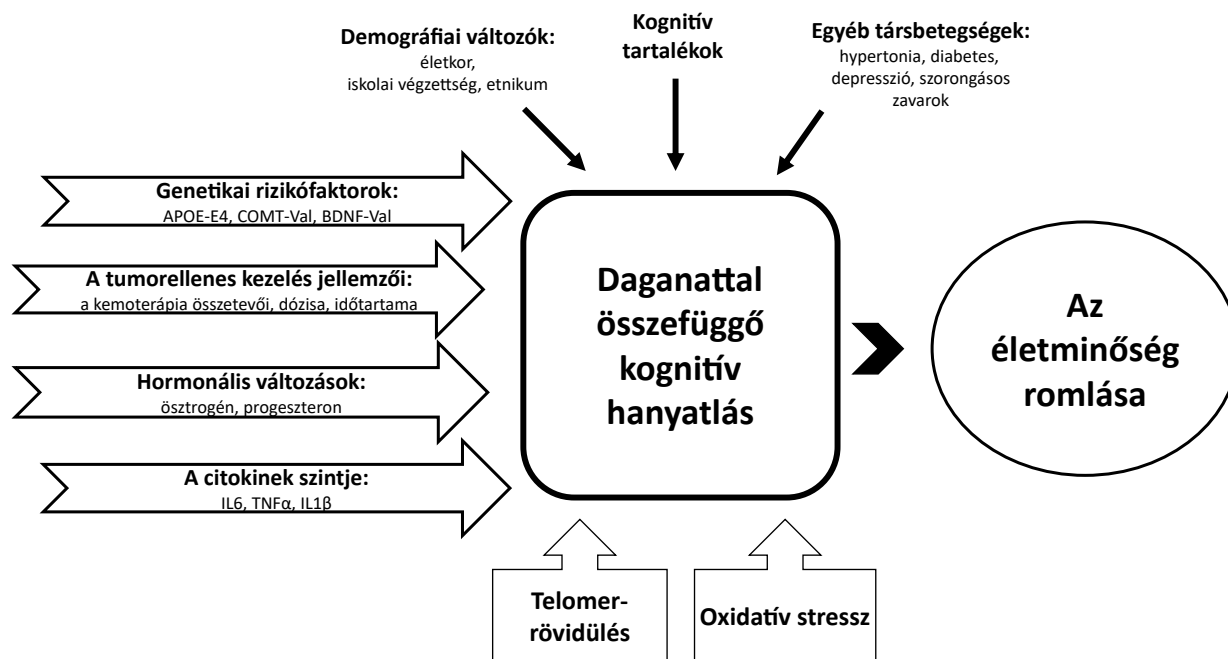
Komorbid és demográfiai rizikófaktorok

Érdeemes kitérni azokra a vizsgálatokra, melyek a betegek által szubjektíven átélt kognitív panaszok és a neuropszichológiai teszteken mérhető deficit között nem tudtak korrelációt kimutatni. Ezekben az esetekben gyakran derült fény arra, hogy a meglévő kognitív panaszok inkább affektív distresszhez és más egyéb, a betegségre jellemző kísérő jelenségekhez kapcsolódnak, azok manifesztációi, és nem valódi kognitív gyengülést jeleznek [15, 16].

Köztudott, hogy több pszichiátriai kórkép, például a szorongás és a depresszió is okozhat kognitívfunkció-romlást. A „debilizáló szorongás” az egyén teljesítményét lerontja, gátolja, „debilizálja” a beteget feladata hatékony elvégzésében. A depresszió BNO-10 szerinti osztályozásában is szerepel a csökkent gondolkodási, koncentrációs és döntési képesség mint lehetséges tünete a depresszióknak. A depressziót kísérő kognitívfunkció-

romlás objektíve mérhető, mindemellett szubjektív szenvedésnyomást is jelent a betegek számára, de a háttérben nem közvetlenül a daganatos betegség vagy annak kezelése áll. Egy összefoglaló tanulmány szerint számszerűen is kimutatható kognitívfunkció-romlást okozhat még daganatos páciensek esetén a szorongáson és depresszióon kívül a fájdalom és a kezelés előtti aggodás (amelynek során az agyi funkciók mintázata is megváltozott) [5, 14]. Vannak olyan komorbid tényezők, amelyek csak szubjektíven átélt kognitívfunkció-romlást okoznak, de neuropszichológiai tesztekkel nem mutathatók ki. Ide sorolhatók a hangulati tünetek, a fáradtság, az átélt distressz, az alacsony életszínvonal. Depresszió vagy szorongás esetén is előfordulhat, hogy a gondolkodásbeli tünetek csak szubjektív panaszokként jelentkeznek. Már önmagában csak annak ismerete, hogy daganatos betegségben megváltozhat az agy működése, szubjektíven átélt kognitívfunkció-romlást okozhat [5, 17]. Lehet, hogy arról van szó, hogy a kognitív hanyatlást átélő páciensek hajlamosabbak a distresszre? Persze az is előfordulhat, hogy a standard neuropszichológiai tesztek nem képesek igazán megragadni és mérni a mindennapi életben előforduló nehézségeket, amelyek kapcsán a betegek a kognitív hanyatlást átélik [3].

A daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulására, mértékére hatással lehetnek még az egyéb, érendszert érintő betegségek (hypertonia, diabetes), de egyéb demográfiai jellemzők is, úgymint életkor, iskolázottság, etnikum. Egy 2018-as longitudinális vizsgálatban kemoterápiával kezelt emlődaganatos nők (stádium I–IIIC) kognitív funkcióit vizsgálták. A kognitív hanyatlás jelentős előrejelzői voltak a következők: idősebb kor, fekete bőrszín, alacsonyabb iskolázottság, alacsonyabb kognitív tartalékok, magasabb szorongásérték, magasabb depressziós érték [18]. Szintén egy korai stádiumú emlőrákos betegek kognitív hanyatlását vizsgáló longitudinális kutatásban azt találták, hogy a kognitív tesztek eredményén néhány daganatspecifikus változó is rontott, úgymint a betegség súlyossága, neoadjuváns kezelés alkalmazása, valamint a demográfiai változók közül az iskolai végzettség és a rassz szintén befolyásolta a tesztek eredményét. Olyan potenciálisan módosítható változók is hatással voltak a teljesítményre, mint az egyidejűen meglévő egyéb szimptomák, különösképpen a fáradtság és a magasabb BMI [19]. Egy 2010-es vizsgálatban *Ahles és mtsai* azt vizsgálták, hogy adjuváns kemoterápiával kezelt emlődaganatos nők esetén a kognitívfunkció-romlás mértékére milyen hatással van az életkor és a kezelés kezdete előtti kognitív színvonal. A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy azok a vizsgálati személyek, akik a vizsgált csoporton belül idősebbek voltak, és a kezelés kezdetekor alacsonyabb kognitív tartalékkal rendelkeztek, a kemoterápiás kezelés folyamán és az azt követő 18 hónapban rosszabbul teljesítettek a kognitív teszteken, mint a kemoterápiával nem kezelt és az egészséges kontrollcsoport tagjai [20].



2. ábra A daganattal összefüggő kognitív hanyatlást meghatározó és módosító tényezők

APOE = apolipoprotein-E; BDNF = agyi eredetű neurotrop faktor; COMT = catechol-O-metiltranszferáz; IL = interleukin; TNF α = tumornekrózis-faktor-alfa

Hormonkezelés

A hormonkezelés csaknem egyidős az emlőrák sebészi kezelésével, de az emlőrákos betegeknél alkalmazott hormonterápia kognícióra gyakorolt hatásának szisztemás vizsgálatai 2000-ben kezdődtek [21]. Egy nagyszabású kutatás enyhe negatív hatást mutatott ki tamoxifenel kezelt nők esetén, a hormonnal nem kezelt kontrollcsoporthoz képest [22]. Hormonterápiára főleg az emlődaganatos nők és a prosztatadaganatos férfiak esetében kerülhet sor. A kezelés célja az ösztrogén vagy az androgén hatásának csökkentése, ezen keresztül a tumorsejtek szaporodásának gátlása.

A hormonterápia kognitív funkciókra gyakorolt hatása bizonyított mind az emlődaganatos, mind pedig a prosztatadaganatos betegpopuláció esetében. Az érintett kognitív területek változatosak. Egy 2017-ben megjelent összefoglaló tanulmány alapján az emlődaganatos betegek körében a kognitív hanyatlás elsősorban a nyelvi képességeket, a tanulást, a végrehajtó funkciót és a feldolgozási sebességet érinti. A vizuomotoros, téri-vizuális képességek, téri memória, végrehajtó funkció, verbális memória hanyatlása a prosztatadaganatos betegekre jellemző [21, 23].

A daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulásának folyamata és hatása az életminőségre

A daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulását számos tényező befolyásolja (a tumorelles kezelés jellemzői, genetikai rizikófaktorok, a citokinek szintjének változása, hormonális hatások, valamint az oxidatív stressz és a telomerrövidülés). Ezek együttesen számos

kognitív funkció enyhe fókú hanyatlását okozhatják, melyek egyéb társbetegségek, demográfiai tényezők hatására felerősödhetnek, és negatívan hatnak a betegek szellemi teljesítőképességére, szociális kapcsolataira, az életminőség romlásához vezetnek (1. és 2. ábra).

A legújabb vizsgálatok, a képalkotó eljárások bevonása

A képalkotó eljárások újabb lehetőséget nyitottak a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás alaposabb vizsgálatára és a meglévő kérdések esetleges megválaszolására. Több vizsgálat során sikerült kimutatni, hogy az agyban strukturális és funkcionális változások is végbemennek a kemoterápiával kezelt betegek és a kontrollcsoport esetén is. Ezeket a változásokat egy 2017-ben megjelent irodalmi áttekintés összegzi, a 2005–2015-ben megjelent releváns vizsgálatok elemzésén keresztül. A legfontosabb változásokat az 1. táblázatban összegezzük [14].

Az agyi szürke- és fehérállományban megfigyelhető változások, valamint az agyi aktivitásmintázatok átrendeződése magyarázatul szolgálhat a szubjektíven átélt, de neuropszichológiai vizsgálómódszerekkel a teljesítményben ki nem mutatható változásokra. A szürke- és fehérállomány változásának következtében az agyi aktivitációs mintázat megváltozik, s ez azt jelzi, hogy az érintett páciensek adott feladatokban más, releváns agyi területek bevonásával kompenzálják a kialakult diszfunkciót, ami magyarázza a kognitív funkciót mérő teszteken elért teljesítmény és a szubjektív panaszok súlyossága közötti diszkrépanciát [2].

1. táblázat | Kemoterápiával kezelt emlődaganatos nők képalkotó eljárással kimutatható főbb strukturális és funkcionális agyi változásai [14]

	Strukturális agyi változások	Funkcionális változások
Kemoterápia előtt	<ul style="list-style-type: none"> A bal cingularis cortex denzitása csökken 	<ul style="list-style-type: none"> A bifrontalis és biparietalis régiók aktivitása nagy terhelésű feladat közben nő Az alsó frontalis gyrus, insula, thalamus és középagy aktivitása a munkamemória működése közben nő A kétoldali frontalis aktivitás fokozódik, a bal parietalis aktivitás csökken A kisagy aktivitása csökken A praefrontalis terület aktivitása egyre nehezedő tervezési feladat esetén nő
1–12 hónappal a kemoterápiát követően	<ul style="list-style-type: none"> A praefrontalis, parahippocampalis és cingularis gyrus, valamint a praecuneus térfogata csökken A kétoldali frontalis, temporalis területek (beleértve a hippocampust és a szomszédos medialis temporalis struktúrákat) és a cerebellaris régiók, valamint a jobb oldali thalamus-szürkeállomány denzitása csökken A bal frontalis kéreg denzitása csökken A frontalis, temporalis, parietalis és occipitalis lebeny térfogata csökken 	<ul style="list-style-type: none"> A bifrontalis régiókban az aktivitás csökken A bal thalamicus és posterior középső temporalis gyrus aktivitása nő, a jobb kisagyi és bal inferior praecentralis és posterior középső temporalis gyrus aktivitása nő A bilaterális insula, a bal inferior orbitofrontalis kéreg és a bal középső temporalis gyrus aktivitása csökken A superior és posterior régiók perfúziója nő Megváltozott a nyugalmi állapotú funkcionális konnektivitás
1–2 évvel a kemoterápiát követően	<ul style="list-style-type: none"> A kétoldali kisagy, a jobb oldali thalamus és a középső temporalis lebeny, a bal középső gyrus és a jobb praecentralis, középső frontalis és felső frontalis gyrusok csökkennek A kétoldali frontalis és temporalis régió csökken A teljes hippocampalis denzitás csökken 	<ul style="list-style-type: none"> A bifrontalis és parietalis területek aktivitása kognitív feladatok végzése közben nő, miközben a feladatok eredményében nincs különbség
2–10 évvel a kemoterápiát követően	<ul style="list-style-type: none"> A hátsó corticalis régiók és a kisagy térfogata csökken A bal hippocampalis térfogat csökken 	<ul style="list-style-type: none"> A bal középső dorsolaterális praefrontalis kéreg és a premotoros kéreg aktivitása csökken A frontalis aktivitás nő – jobb teszteredmények A bal praecuneus konnektivitása csökken Az agyi default mode network nyugalmi állapotú funkcionális kapcsolata megváltozik A praefrontalis cortex aktivitása rejtjelezési feladatban csökken
Több mint 10 évvel a kemoterápia után	<ul style="list-style-type: none"> A teljes agy és szürkeállomány térfogata csökken 	<ul style="list-style-type: none"> A praefrontalis és parietalis területek aktivitása csökken

Az agyi kompenzáció

Egy 2007-es vizsgálatban egyetett ikerpár kognitív funkcióit vizsgálták képalkotó eljárással, miután az ikerpár egyik tagja kemo-, majd hormonterápiás kezeléssel át emlődaganat miatt. A testvérpár az APOE-gén E4-alléljával rendelkezett, amely genetikailag hajlamosító faktor a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás kialakulásában. A kemo-, majd hormonterápiában részesült nő kifejezett kognitív panaszokról számolt be, a tesztek során azonban az egészséges testvérral azonos szinten teljesített. A fMRI-vizsgálat is azt erősítette meg, hogy a vizsgált agyi régiók (hippocampus, amygdala, a hippocampalis gyrus elülső része, corpus callosum) aktivitásmintázatai között nem volt különbség a két testvér között. A munkamemóriát igénybe vevő „n lépést vissza” feladat során azonban a korábban kemo- és hormonterápiában részesült testvér esetében az agyi mintázatok aktívabbak voltak, miközben a feladat megoldása során nyújtott teljesítményben nem volt különbség a két test-

vér között. A megfelelő teljesítményszint eléréséhez több neurális hálózati aktivitásra volt szükség a daganatos betegséget túlélő személy esetében, ami nagyobb mentális erőfeszítést igényel, és ez a magyarázata a teljesítményben nem jelentkező, csak szubjektíve megélt kognitív romlásnak. Abban az esetben, ha a munkamemóriát igénybe vevő feladatot fokozatosan nehezítik, egy bizonyos szint után az agyi kompenzációs mechanizmusok elégtelenné válnak, és ez már meg fog jelenni a teljesítmény romlásában is [24].

A hippocampus kritikus fontosságú a memória működésében, ugyanakkor sérülékenysége kimutatható a daganat kezelésének hatására, tehát bizonyítottan érintett agyi terület a daganattal összefüggő kognitív hanyatlás vonatkozásában. Ezt próbálja bizonyítani *Apple és mtsai* 2018-as vizsgálata is, amelyben daganatos túlélők hippocampusát vizsgálták fMRI-készülékkel. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy a kísérleti csoport tagjai rosszabbul teljesítettek az epizodikusmemória-teszteken, és a kognitív funkciókra vonatkozó panaszuk kifejezettebb-

bek voltak, mint az egészséges kontrollcsoport tagjainak. Továbbá a képalkotó eljárás során azt találták, hogy a tamoxifennel kezelt, kemoterápián átesett személyek hippocampusának aktivitásmintázata intenzívebb, több kapcsolatot mutat a bal cuneussal, a bal linguával, a bal praecuneussal és a jobb oldali középső praefrontalis gyrusszal az egészséges kontrollszemélyekhez képest. A feladatok elvégzése közbeni magasabb hippocampalis-corticalis kapcsolódás egy szubjektíve rosszabbnak észlelt kognitív funkcionalitáshoz kapcsolódott. Ahol a bal cuneus aktivitásmintázata volt magasabb, ott a kognitív teljesítményben mért gyengülés nemcsak a szubjektív panaszokban jelent meg, hanem mérhető is volt. Ez a kutatás is bizonyítéka lehet a daganat és kezelése miatt kialakuló kognitív diszfunkció agyi kompenzálásának, amelyet a betegek szubjektíven kognitív-funkció-romlás-ként érzékelnek [25].

A biztató kezdet után azonban a kutatók azzal a paradoxonnal találták szembe magukat, melyre az 1990-es évek derekán figyeltek fel első alkalommal. A fentebb említett abnormális agyi aktivitásmintázatok ugyanis már a kemoterápia előtt is megfigyelhetők, sőt a kemoterápián nem kezelt daganatos betegek agyi mintázataiban is. Egy 2012-es longitudinális vizsgálatban szintén „*n lépést vissza*” feladat közben fMRI-készülékkel monitorozták a munkamemória működése közbeni agyi aktivitást. A vizsgálatban emlődaganatos kezeléssel átesett nőket és egészséges személyekből álló kontrollcsoportot hasonlítottak össze három időpontban: a kezelés előtt, a kezelés közben, majd a kezelés lezárulta után. A két csoportot összehasonlítva különbséget találtak a kutatók az agyi aktivitásmintázatokban, míg a teszteken nyújtott teljesítményben nem. A praefrontalis területek fokozott aktivitása a daganatos kezelés megkezdése előtt megjelent a vizsgált személyek esetében [26].

A daganatos betegségnek és kezelésének a szerepe a kognitív funkciók gyengülésében részleteiben még ma sem tisztázott. Számos olyan tényező ismert, amely a kognitív funkciók romlását előidéző „nyomot” hagyhat az agyban. Ez lehet a műtéti anesztézia következménye, hormonterápiák, a betegség miatti pszichés terhelés, a kezelés miatt a megszokott életmód felborulása, biológiai faktorok, úgymint emelkedett citokinszint, daganatra és kognitív hanyatlásra hajlamosító egyéb tényezők. A kemoterápiában részesülő betegek esetében nyilvánvalóan nagyobb a kognitív hanyatlás kialakulásának valószínűsége, de nem szükségszerűen a neurotoxicus hatás következtében, hanem számos tényező összeadódásának következményeként [27].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. V.: Szakirodalmi kutatómunka, a közlemény megírása. S. N. Z.: Neuropszichológiai

szupervizor. T. M.: Endokrinológiai és onkológiai szupervizor. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Nagykálnai T, Landherr L. The post-treatment cognitive impairment (“chemobrain”) in breast cancer patients. Short review. [Az emlőrák kemoterápiáját követő kognitív működési zavar, a „chemobrain”. Rövid áttekintés.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 349–351. [Hungarian]
- [2] Hardy SJ, Krull KR, Wefel JS, et al. Cognitive changes in cancer survivors. *Am Soc Clin Oncol. Educ Book* 2018; 38: 795–806.
- [3] Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015; 51: 67–69.
- [4] Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 926–934.
- [5] Pendergrass C, Targum SD, Harrison JE. Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innov Clin Neurosci.* 2018; 15: 36–44.
- [6] Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2455–2463.
- [7] Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1305–1309.
- [8] Wefel JS, Wittgert MA, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev.* 2008; 18: 121–131.
- [9] Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 50: 830–841.
- [10] Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al. International Cognition and Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 703–708.
- [11] Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110: 223–231.
- [12] Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 4085–4092.
- [13] Yao C, Rich JB, Tannock IF, et al. Pretreatment differences in intraindividual variability in reaction time between women diagnosed with breast cancer and healthy controls. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016; 22: 530–539.
- [14] Andryszak P, Wilkoś M, Izdebski P, et al. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017; 21: 6–15.
- [15] Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, et al. Two different sides of ‘chemobrain’: determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized multicenter study. *Psychooncology* 2010; 19: 1321–1328.
- [16] Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neu-

- ropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 791–801.
- [17] Yang Y, Hendrix CC. Cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: Influences of psychological variables. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2018; 5: 296–306.
- [18] Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Longitudinal trajectory and characterization of cancer-related cognitive impairment in a nationwide cohort study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 506–514.
- [19] Lyon DE, Cohen R, Chen H, et al. The relationship of cognitive performance to concurrent symptoms, cancer- and cancer-treatment-related variables in women with early-stage breast cancer: a 2-year longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142: 1461–1474.
- [20] Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4434–4440.
- [21] Wu LM, Amidi A. Cognitive impairment following hormone therapy: current opinion of research in breast and prostate cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11: 38–45.
- [22] Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 64: 165–176.
- [23] Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 168: 229–310.
- [24] Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, et al. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3866–3870.
- [25] Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, et al. Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Neuroimage Clin.* 2018; 20: 110–118.
- [26] McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2500–2508.
- [27] Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192–201.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
 e-mail: toth.miklós@med.semmelweis-univ.hu)



GYÓGNÖVÉNYTŐL A GYÓGYÍTÁSIG

FARMAKOGNÓZIA – FITOKÉMIA –
 FITOTERÁPIA – BIOTECHNOLÓGIA

Ez a könyv egyszerre nehéz és könnyű, tudományos és olvasmányos, konzervatív és modern. Egyedülálló módon, integráltan tárgyalja a farmakognózia széles spektrumát.

Számos színes fénykép, didaktikus ábrák, precíz leírások mutatják be a Kárpát medence és a nagyvilág gyógynövényeit, azok használatát, a hatóanyagokat, a biológiailag aktív molekulák szerkezeti képletét és bioszintézisét, a kedvező vagy a mérgező hatások mechanizmusát.

Analitikai, szerkezetkutató és biotechnológiai módszertani leírások is gazdagítják a könyvet.

A gyógynövények és hatóanyagaik a korszerű biogenetikai szempontok szerinti csoportosításban kerülnek bemutatásra.

Nem csak az egyetemi hallgatók, a gyógyszerészek és orvosok, a szakképzésben és továbbképzésben résztvevők, hanem a gyógynövények iránt érdeklődő minden olvasó örömmel és haszonnal forgathatja e gondosan szerkesztett, igényes könyv lapjait.