

# Spontán beszéd temporális jellemzőinek elemzése az időskori kognitív hanyatlás korai szűrésének céljával

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Imre Nóra, M.A.



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
Pszichiátriai Klinika  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Szegedi Tudományegyetem

## **Témavezetők:**

**Prof. Dr. Kálmán János**

tanszékvezető egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika

**Dr. Pákáski Magdolna**

tudományos főmunkatárs

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika

Szeged

2022

**Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények (összesített impakt faktor: 5.397):**

I. Kálmán, J., Devanand, D. P., Gosztolya, G., Balogh, R., **Imre, N.**, Tóth, L., Hoffmann, I., Kovács, I., Vincze, V., & Pákáski, M. (2022). Temporal speech parameters detect mild cognitive impairment in different languages: validation and comparison of the Speech-GAP Test® in English and Hungarian. *Current Alzheimer Research*, 19(5), 373-386. DOI: 10.2174/1567205019666220418155130.

**IF (2021): 3.040; SJR (2021): Q2 (Neurology (clinical))**

II. **Imre, N.**, Balogh, R., Gosztolya, G., Tóth, L., Hoffmann, I., Várkonyi, T., Lengyel, Cs., Pákáski, M., & Kálmán, J. (2022). Temporal speech parameters indicate early cognitive decline in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 36(2), 148-155. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000492.

**IF (2021): 2.357; SJR (2021): Q1 (Clinical Psychology, Gerontology)**

**Az értekezéshez kapcsolódó konferenciaabsztraktok:**

I. **Imre, N.**, Balogh, R., Gosztolya, G., Tóth, L., Hoffmann, I., Várkonyi, T., Lengyel, Cs., Pákáski, M., & Kálmán, J. (2021). Temporal speech characteristics in elderly type 2 diabetes mellitus patients – examining cognitive state through speech. *The International Online Workshop on Language in Healthy and Pathological Aging*, 29-30 April (online).

II. **Imre, N.**, Balogh, R., Gosztolya, G., Tóth, L., Hoffmann, I., Várkonyi, T., Lengyel, Cs., Pákáski, M., & Kálmán, J. (2021). Spontán beszéd temporális vizsgálata II. típusú diabétesssel élő idősök körében. *Magyar Pszichiátriai Társaság XXIV. Vándorgyűlése*, 9-12 June (online); *Psychiatria Hungarica*, XXXVI. Supplementum I., 48-49.

III. Pákáski, M., Davangere, D. P., Gosztolya, G., Balogh, R., **Imre, N.**, Tóth, L., Hoffmann, I., Kovács, I., Vincze, V., & Kálmán, J. (2021). Beszédes jelek kognitív zavarban: Nem kell tolmács. *Magyar Pszichiátriai Társaság XXIV. Vándorgyűlése*, 9-12 June (online); *Psychiatria Hungarica*, XXXVI. Supplementum I., 86.

## I. BEVEZETÉS

### 1. Az értekezés témája és célkitűzései

A neurokognitív zavarok az idős korosztály életminőségét befolyásoló leggyakoribb egészségügyi problémák közé tartoznak világszerte. A kogníciót leíró spektrum súlyosabb állapotot jelző végpontjánál foglal helyet a demencia, mely az esetek többségében Alzheimer-kórhoz (angolul: *Alzheimer's disease* vagy *AD*) köthető, és rendkívül komoly következményekkel bír mind az érintettek, mind hozzátartozóik életére. Azonban a szellemi hanyatlásnak létezik egy kevésbé magától értetődő oldala is, mely bár napjainkban számos kutatás tárgya, a közvélemény számára még kevésbé ismert: ez az enyhe kognitív zavar (angolul: *mild cognitive impairment*, azaz *MCI*).

A demencia háttérében meghúzódó neuropathológiai folyamatok terápiája a kezdeti stádiumban a leghatékonyabb, így a korai diagnózis kritikus fontosságú. Az MCI ennek megfelelően került a kutatások középpontjába, mivel az e szakaszban kiszűrt és diagnosztizált páciensek megfelelő, rendszeres orvosi állapotkövetéshez juthatnak, illetve a demenciára leginkább veszélyeztetettek esetében megkezdődhet a rizikótényezők aktív csökkentése.

A jelen értekezésben ismertetett kutatások az MCI-szűrés egy telemedicina alapú módszerét (*Speech-Gap Teszt*, vagy röviden *S-GAP Teszt*) vizsgálják, mivel a hagyományos papír-ceruza mérőeszközöket időhiány miatt ritkán alkalmazzák az alapellátásban. A módszer azokon a kutatási eredményeken alapul, melyek szerint a beszédzavarok a kognitív hanyatlás jelei (a szélesebb körben ismert memóriaromlás mellett), mivel a nyelvhasználat az agykérgi funkciók érzékeny mutatója. Szótalálási- és emlékezeti problémák egyaránt a beszédgördülékenységre (vagy fluencia) csökkenésében nyilvánulhatnak meg. A beszéd temporális (azaz idői alapú: a szünetek számára és hosszára, valamint a beszédsebességre épülő) elemzése emiatt különösen értékes információkkal szolgálhat az idősök kognitív állapotáról, és segítheti az MCI-ra vagy később demenciára leginkább fogékony személyek szűrését.

A *spontán beszéd* a folyamatos beszéd egy típusa, mely tervezetlenségéből fakadóan természetes módon tartalmazhat hibákat és lehet kevésbé gördülékeny, akár szaggatott. Különösen alkalmas kutatási célokra, mivel 1) számos kognitív folyamat összehangolt működését feltételezi (pl. szemantikus tárolás és előhívás, munkamemória, végrehajtó funkciók), ezáltal komplexebb, mint egy izolált lingvisztikai feladat; 2) gyakran használjuk a

mindennapok kontextusában, így magas relevanciájú a valós életbeni működésre nézve; 3) ismerőssége miatt kevésbé befolyásolja a teszhelyzetekkel gyakran együtt járó szorongás.

A tézisben bemutatott mindkét eredeti közlemény az S-GAP Tesztet alkalmazta, mely egy spontán beszéd feladatból, automatikus beszéd felismerésből (angolul: *automatic speech recognition* vagy *ASR*), illetve azt követő statisztikai elemzésből áll. Mindkettőben idős, egészséges kogníciójú (*healthy cognition* vagy *HC*), illetve MCI-val élő személyeket vizsgáltunk, ám eltérő populációban és célokkal. **1. tanulmány:** célja anyanyelvi magyar és angol beszélők temporális beszédjellemezőinek vizsgálata, illetve a kognitív hanyatlás jeleinek összevetése a két nyelvben, mely korábban csak eltérő kutatásokban, eltérő módszertannal valósult meg. **2. tanulmány:** célja 2-es típusú cukorbetegséggel (angolul: *type 2 diabetes mellitus* vagy *T2DM*) élő személyek temporális beszédjellemezőinek vizsgálata, mivel a szellemi hanyatlás e jelentős rizikófaktora összefüggésbe hozható számos kognitív domainben mutatott csökkent teljesítménnyel, ám temporális beszédvizsgálatot korábban még nem végeztek.

## 2. Temporális beszédjellemezők demenciában és MCI-ban (1. tanulmány)

A beszéd temporális (azaz időbeli, vagy időviszonyon alapuló) jellemzői a nyelvészet fonetika-fonológia tárgykörébe tartoznak, és olyan informatív paraméterekkel mérhetők, mint a beszédtempó és artikulációs tempó (v.ö. másodpercenkénti beszédhangszám szünetekkel és szünetek nélkül), szünetek száma és hossza, illetve a csend/jel arányából számított egyéb mutatók. Szünetnek (vagy hezitációnak) a beszéd legalább 30 ms hosszú hiányát tekintjük, mely lehet néma (csend), illetve kitöltött (pl. „ööö”, „hmm”).

A (spontán) beszéd temporális jellemzői a nyelvi működés különösen hasznos mutatói, illetve a kognitív hanyatlás érzékeny biomarkerei lehetnek, mivel a beszéd szerveződés háttérében számos kognitív folyamat áll: pl. munkamemória, mentális lexikonhoz való hozzáférés, beszédprodukciónak tervezése, illetve (feladattól függően) akár epizodikus emlékezet. A beszéd szünetek száma/hossza tükrözi a szólóhíváshoz szükséges időt, valamint a gondolatmenet tartásával járó kognitív terhet is – minél több/hosszabb a szünet, annál lassabb a szótalálás, illetve nehezebb a beszéd fókuszt megőrzése. Ennek megfelelően mind demenciában/AD-ban, mind pedig MCI-ban leírtak olyan beszédjelenségeket, mint a diszfluencia (jelkimaradás, csökkent gördülékenység), valamint csökkent beszédsebesség.

Egy szisztematikus szakirodalmi áttekintés nemrégiben rámutatott arra, hogy a beszéd kutatások módszertana rendkívül heterogén, különböző feladatokkal és eltérően

kiszámított beszédparaméterekkel, mely tendencia ellentétben áll azzal a törekvéssel, hogy a neurokognitív szűrőműszerek nemzetközileg összehasonlíthatók és alkalmazhatók legyenek. Az ilyen klinikai irányultságú neurolingvisztikai kutatások egyik fő fókusza kellene, hogy legyen ugyanazoknak a módszereknek különböző nyelvi környezetekben történő kipróbálása – mely hiányosságot igyekezett pótolni kutatócsoportunk a magyar és angol anyanyelvű minták vizsgálatával az **1. tanulmányban**.

### **3. 2-es típusú diabetes: a kognitív hanyatlás jelentős rizikófaktora (2. tanulmány)**

A demencia és az MCI kockázati tényezői közül kiemelendő a 2-es típusú cukorbetegség (a továbbiakban: T2DM) mint világszerte nagy számban elterjedt és közegészségügyi aggályokat okozó krónikus betegség. Növekvő számú bizonyíték igazolja, hogy a cukorbetegeket nagyobb eséllyel érintik a neurokognitív zavarok: hajlamosabbak a vaszkuláris (érrendszeri) elváltozásokra, melyek hozzájárulnak a vaszkuláris demenciához, valamint az AD-hoz és MCI-hoz is, összességében akár megduplázva a demenciák előfordulási kockázatát. Noha az e mögött álló pontos kórélettani folyamatok jelenleg is kutatottak, feltételezhető, hogy a T2DM a megváltozott glükóz-, inzulin- és amyloid-anyagcserén keresztül felgyorsítja az agyi öregedési folyamatokat. Az összefonódó pathofiziológia miatt kialakult egy olyan megközelítés is, mely szerint az AD egy, a T2DM-re nagyban hasonlító neuroendokrin zavarként is felfogható, és emiatt „3-as típusú cukorbetegségként” is aposztrofálják. Kutatási eredmények alapján a T2DM-re jellemző anyagcserezavar közvetlenül hozzájárul azokhoz a biokémiai, molekuláris, strukturális, és funkcionális rendellenességekhez, melyek összefüggésbe hozhatók az AD kialakulásával (*pl.* idegsejtek károsodása, szinaptikus kommunikáció zavara, béta-amyloid felhalmozódása). A megváltozott glükózanyagcsere kognícióban betöltött szerepét támasztják alá azok a kutatások is, melyek szerint AD-ben jellemző a romló glükózfelhasználás, valamint hogy a meglévő cukorbetegség kezelése jótékony hatással van a memóriára. Az inzulin emellett szerepet játszik az amyloid plakkok lerakódásában, illetve közvetetten a tau-foszforylációban is, mely folyamatok együttesen neurofibrilláris fonatok kifejlődéséhez vezetnek, és melyek az AD-ben gyakran megfigyelt kórélettani jelenségek.

A kogníció T2DM-ben jelentkező zavarát számos domainben leírták, így a tanulás, verbális memória, figyelem, feldolgozási sebesség, végrehajtó funkciók, pszichomotorium, valamint a nyelvi működés területén. Utóbbi azonban rendszerint csak néhány neuropszichológiai teszttel került vizsgálatra (*pl.* verbális fluencia és megnevezési feladatok), kevert eredményekkel.

Egyes tanulmányok nem találtak különbséget cukorbeteg és kontrollszemélyek között baseline méréskor, longitudinális kutatások azonban a cukorbetegek nagyobb mértékű teljesítménycsökkenéséről számoltak be későbbi életkorban történt utánkövetéskor.

Tekintettel a T2DM és a kognitív hanyatlás erős kapcsolatára, valamint utóbbi összefüggésére a temporális beszédjellelmzőkkel, az idős cukorbetegek, mint emelt rizikónak kitett populáció beszédvizsgálata nagy klinikai jelentőséggel bírhat. Mivel tudomásunk szerint korábban nem készült ilyen kutatás, ezért ennek megvalósítása volt célunk a **2. tanulmányban**.

## II. CÉLOK ÉS HIPOTÉZISEK

Az **1. tanulmányban** 60 év feletti, angol és magyar anyanyelvi beszélők temporális beszédjellelmzőinek azonos módszertannal történő összehasonlítását hajtottuk végre, az MCI korai detekciója céljából. Mindeddig a hasonló kutatások eltérő módszerekkel, egymástól függetlenül vizsgálták ezt a témát különböző nyelvekben. Ezek alapján az alábbi hipotéziseket fogalmaztuk meg:

- H<sub>1</sub>*) Mind az angol, mind a magyar anyanyelvű mintán elkülöníthető lesz az MCI és a HC csoport temporális beszédjellelmzőik alapján.
- H<sub>2</sub>*) A temporális beszédjellelmzők MCI-diszkriminációs képessége hasonló lesz mindkét nyelvben, azt bizonyítva, hogy bizonyos jellelmzők nyelv-függetlenek, ezért alkalmasak volnának nemzetközi szűrőeszközben történő vizsgálatra is.

A **2. tanulmányban** 50 év feletti cukorbeteg (T2DM) páciensek temporális beszédjellelmzőit vizsgáltuk és hasonlítottuk össze illesztett kontrollcsoporttal, külön mind HC, mind MCI-mintában. Tudomásunk szerint ez az első kutatás, amely cukorbetegek körében explorálta a T2DM kognícióra gyakorolt hatását, a temporális beszédjellelmzők tükrében. Az alábbi hipotéziseket állítottuk fel:

- H<sub>3</sub>*) A cukorbeteg páciensek spontán beszéde a neurokognitív zavarokban jellelmzőhöz hasonló deficitet fog mutatni a temporális beszédjellelmzők tekintetében (*pl.* szünetek megnövekedett mennyisége, csökkent beszédsebesség).
- H<sub>4</sub>*) A temporális beszédjellelmzők alapján elkülöníthetők lesznek a cukorbeteg páciensek mind a neuropszichológiai tesztek szerint kognitívan egészséges (HC), mind pedig az enyhe kognitív zavar már detektált jegyeit mutató (MCI) mintákban.

### III. MÓDSZEREK ÉS MÉRŐESZKÖZÖK

#### 1. Résztevők és a kutatás felépítése

##### 1.1 1. tanulmány

A **résztevők** toborzása és az adatgyűjtés két országban (Amerikai Egyesült Államok, Magyarország) zajlott: 1) *Memory Disorders Center of the Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and Columbia University* (New York, NY, USA), illetve 2) *Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Memória Ambulancia* (Szeged, Magyarország). Kezdetben 88 személy került toborzásra a két járóbeteg-ellátó intézményben, akik közül a kizárási folyamatot követően 66 fő került be a kutatásba. Az angol és a magyar anyanyelvű minták azonos elemszámúak voltak ( $n = 33$ ). A résztvevők a Petersen-kritériumok, illetve a Mini-Mentál Teszt (MMSE) mint objektív mérőeszköz alapján kerültek besorolásra, kognitív státuszuk szerint (30-28 pont: HC; 27-24 pont: MCI). Ennek eredményeképp 4 csoport jött létre: angol-nyelvű HC ( $n = 19$ ), angol-nyelvű MCI ( $n = 14$ ), magyar-nyelvű HC ( $n = 20$ ), és magyar-nyelvű MCI ( $n = 13$ ). A **beválasztási kritériumok** mindkét kutatóhelyen azonosak voltak: legalább 60 év, legalább 8 osztályos iskolázottság, illetve az országnak megfelelően angol/magyar anyanyelv. A **kizárási kritériumok** között szerepelt a súlyos hallási/beszédzavar, a szerabúzus, a stroke, a demencia, illetve az akut depresszió. A **kutatási protokoll** egy bevélasztási interjúval és anamnézissel indult (demográfiai adatok, orvosi előzmények), melyet egy rövid neuropszichológiai felmérés követett a következő szűrőtesztekkel: 1) MMSE, 2) Órarájz Teszt (*Clock Drawing Test, CDT*), 3) Geriátriai Depresszióskála (*Geriatric Depression Scale, GDS*), illetve 4) magával a spontán beszédfeladattal.

##### 1.2 2. tanulmány

A **résztevők** toborzása és a vizsgálatok a *Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ* két különböző intézményében valósultak meg: 1) a cukorbeteg (T2DM) pácienseké a *Belgyógyászati Klinika Diabetológiai-Endokrinológiai Osztályán*, míg 2) a kontrollszemélyeké (CTRL) a *Pszichiátriai Klinika Memória Ambulanciáján*. Összesen 160 jelölt került toborzásra, majd a kizárási kritériumok alapján 100 fő került be a végső mintába. A résztvevők kognitív státusza az MMSE szűrőteszt alapján került megállapításra (30-28 pont: HC; 27-25 pont: MCI). Ennek eredményeképp 4 csoport jött létre: HC-T2DM ( $n = 39$ ), HC-CTRL ( $n = 34$ ), MCI-T2DM ( $n = 12$ ), és MCI-CTRL ( $n = 15$ ). A **bevélasztási kritériumok**

mindkét kutatóhelyen azonosak voltak: legalább 50 év, legalább 8 osztályos iskolázottság, és magyar anyanyelv. A **kizárási kritériumok** között szerepelt a súlyos hallási/beszédzavar, a szerabúzus, a stroke, a demencia, illetve az akut depresszió. A T2DM-mintában a fő kritérium a 2-es típusú diabetes mellitus orvosi diagnózisa volt (egyéb inzulinhoz kötődő megbetegedések kizárásra kerültek). A körülbelül 1 órás **kutatási protokoll** egy beválasztási interjúval és anamnézissel indult (demográfiai adatok, orvosi előzmények), melyet a spontán beszéd feladat, valamint részletes neuropszichológiai felmérés követett. Utóbbi tartalmazott három kognitív állapotfelmérő tesztet: 1) MMSE, 2) CDT, 3) Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog); négy munkamemóriát és végrehajtott funkciókat mérő tesztet: 4-5) Számterjedelem Teszt (Előre és Fordított), 6) Álszóismétlési Teszt, és 7) Hallási Mondatterjedelem Teszt; illetve egy depresszió szűrésére szolgáló affektív tesztet: 8) GDS.

## 2. Spontán beszéd feladat

Az S-GAP Teszt gerincét a beszéd feladat képezi, mely segítségével spontán (azaz előre nem megtervezett) beszéd rögzíthető temporális elemzés céljából. Ez a feladat úgy került kiválasztásra, hogy 1) lehetővé tegyen akár távoli, ismételt felvételt is, 2) mind a munka-, mind az epizodikus memóriát igénybe vegye. Mind az **1.**, mind a **2. tanulmányban** azonos volt a feladat menete: a kutatási protokoll két neuropszichológiai feladata között egy vizsgálatvezető felhívta a résztvevőt mobiltelefonon, és egy rövid bemutatkozást követően a következő standard instrukciót adta (angol/magyar nyelven): „*Please tell me about your previous day in as much detail as you can.*” „*Kérem, mesélje el a tegnapi napját, olyan részletesen, amennyire csak tudja.*” Ezt követően a vizsgálatvezetők nem adhattak további emlékeztetőt vagy segítséget; a hívás további részében csendben maradtak, amíg a résztvevő be nem fejezte a feladatot. A létrejött monológot a mobiltelefonra telepített hívásrögzítő alkalmazás vette fel.

## 3. Beszédfelvételek elemzése

A **beszédfelvételek előkészítése** során megtörtént azok tömörítetlen PCM mono, 16-bit wav, 8,000 Hz-es mintavételezésű formátumba konvertálása. A felvételek elejét és végét manuálisan levágtuk, hogy azok az üdvözlő/búcsúzó formulák és az instrukció elhagyásával tisztán a résztvevők beszédét tartalmazzák. Az elemzés megkezdéséhez egy **automatikus beszédfelismerő rendszer betanítása** volt szükséges: az **1. tanulmány** magyar-nyelvű részéhez, valamint a **2. tanulmányhoz** ez a BEA adatbázis egy részhalmazán történt (116 beszélő, 44 órányi felvételén); az **1. tanulmány** angol-nyelvű részéhez pedig a TED-LIUM adatbázison



(100 beszélő, 15 órányi felvételén). Az ASR-modellek mind a néma, mind a kitöltött szüneteket azonosították, kimenetük pedig minden felvételre egy *időzített beszédhang-sorozat* volt. Ez alapján a nyers *beszédjellemezők kinyerése* egyszerű számítások útján, automatikusan történt, melyekből létrejött a további elemzés alapjául szolgáló 15 temporális beszédjellemező.

#### 4. Statisztikai elemzés

A leíró statisztikai elemzések mellett az összehasonlító elemzéseket normalitáselemzés előzte meg (Shapiro-Wilk teszt). A komparatív csoportanalízisek folytonos változók esetén (a szóráshomogenitástól függően) független mintás *t*-próbával / Welch-féle *t*-próbával, vagy a Mann-Whitney U próbával történtek (utóbbival nem-normáloszlás esetén); kategorikus változóknál pedig Chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk. A korrelációs elemzések a Kendall-tau korrelációval történtek. Annak meghatározására, hogy mely temporális beszédparaméterek rendelkeznek a legjobb MCI vs. HC, illetve T2DM vs. CTRL diszkriminációs potenciállal, ROC-analízis (*receiver operating characteristic*) került alkalmazásra, a ROC-görbe alatti terület (*area under curve, AUC*) kiszámításával. A szenzitivitási és specificitási mutatók (valódi pozitív arány és valódi negatív arány) a korai szűrésre optimalizált küszöbvel kerültek meghatározásra, mely a szenzitivitást maximalizálta a specificitás 50% felett tartása mellett. A statisztikai elemzések az IBM SPSS 24.0 és a MedCalc v.19.4 szoftverekkel történtek.

## IV. EREDMÉNYEK

### 1. 1. tanulmány

A *demográfiai adatokat* (nem, életkor, iskolázottság) illetően nem találtunk különbséget az MCI vs. HC csoportok közt sem az angol-nyelvű, sem a magyar-nyelvű mintában. A *temporális beszédjellemezőket* illetően az *angol-nyelvű mintában* az MCI csoport 15-ből 7 paraméter esetén mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a HC csoporthoz képest. Az MCI-páciensek spontán beszédét az alacsonyabb artikulációs tempó ( $t(31) = 4.732; p < 0.001$ ) és alacsonyabb beszédtempó ( $t(31) = 4.810; p < 0.001$ ), valamint az összes (néma+kitöltött) szünetek magasabb előfordulási rátája ( $t(31) = -2.736; p = 0.010$ ), a néma szünetek ( $t(31) = -3.927; p < 0.001$ ) és az összes szünet nagyobb időaránya ( $t(31) = -4.228; p < 0.001$ ), illetve a néma szünetek ( $t(15.802) = -3.108; p = 0.007$ ) és az összes szünet nagyobb átlaghossza ( $t(15.968) = -3.007; p = 0.008$ ) jellemezte. Ezentúl, annak meghatározására, hogy mely temporális beszédjellemezők a

legérzékenyebbek az MCI esetek felismerése során, ROC-elemzést is alkalmaztunk. Ennek eredményeképp a 15-ből 8 paraméter mutatott szignifikáns diszkriminatív erőt (a legmagasabb AUC-tól indulva): beszédtempó ( $AUC = 0.891$ ;  $p < 0.001$ ), artikulációs tempó ( $AUC = 0.891$ ;  $p < 0.001$ ), összes szünet időaránya ( $AUC = 0.846$ ;  $p = 0.001$ ), néma szünetek időaránya ( $AUC = 0.835$ ;  $p = 0.001$ ), néma szünetek átlaghossza ( $AUC = 0.808$ ;  $p = 0.003$ ), összes szünet átlaghossza ( $AUC = 0.782$ ;  $p = 0.006$ ), összes szünet előfordulási rátája ( $AUC = 0.748$ ;  $p < 0.016$ ), valamint a kitöltött szünetek előfordulási rátája ( $AUC = 0.703$ ;  $p = 0.049$ ). Az érzékenységet illetően két paraméter ért el 90% fölötti értéket: beszédtempó (szenzitivitás: 100%; specificitás: 63.2%) és artikulációs tempó (szenzitivitás: 100%; specificitás: 57.9%).

A *magyar-nyelvű mintát* tekintve, az MCI vs. HC csoportok a 15-ből 5 paraméter esetében mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget. Az MCI páciensek teljes beszédhossza ( $U = 66.000$ ;  $Z = -2.358$ ;  $p = 0.018$ ) rövidebb volt, mindeközben pedig beszédükben a néma szünetek ( $t(31) = -2.750$ ;  $p = 0.010$ ) és az összes szünet nagyobb időaránya ( $t(31) = -2.367$ ;  $p = 0.024$ ), valamint a néma szünetek ( $U = 70.000$ ;  $Z = -2.211$ ;  $p = 0.027$ ) és az összes szünet nagyobb átlaghossza ( $U = 73.000$ ;  $Z = -2.100$ ;  $p = 0.036$ ) volt megfigyelhető. A ROC-elemzés eredménye alapján a 15-ből 5 paraméter rendelkezett szignifikáns diszkriminációs potenciállal (a legmagasabb AUC-tól indulva): néma szünetek időaránya ( $AUC = 0.746$ ;  $p = 0.018$ ), beszédhossz ( $AUC = 0.746$ ;  $p = 0.018$ ), összes szünet időaránya ( $AUC = 0.742$ ;  $p = 0.020$ ), néma szünetek átlaghossza ( $AUC = 0.731$ ;  $p = 0.027$ ), valamint összes szünet átlaghossza ( $AUC = 0.719$ ;  $p = 0.036$ ). Érzékenység tekintetében három paraméter haladta meg a 90%-ot: a néma szünetek időaránya (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 60.0%), az összes szünet időaránya (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 55.0%), illetve az összes szünet átlaghossza (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 55.0%).

Mindezekén túlmenően, az AUC-k összehasonlítása is megtörtént az angol- és magyar-nyelvű minta között, z-statisztika segítségével. Az elemzés eredménye alapján az S-GAP Teszt 15 paraméterének AUC-értékei nem különböztek a két anyanyelvi mintán, azaz az S-GAP Teszt hasonló hatékonysággal bír angol és magyar beszélők körében is.

Kiegészítő elemzésként *nyelvek közötti (inter-language) összehasonlítást* is végeztünk, annak feltárására, hogy az azonos kognitív státuszú résztvevők (HC illetve MCI) mutatnak-e valamilyen tisztán nyelvfüggő sajátosságot. Az eredmények szerint a HC-mintában 8, az MCI-mintában pedig 9 paraméter esetén volt szignifikáns különbség a két nyelvben: összefoglalva

az angol-nyelvű beszélők hosszabb monológokat produkáltak, melyek során lassabban, és több szünetet tartva beszéltek, mint az illesztett magyar-nyelvű minta tagjai.

## 2 2. tanulmány

A *demográfiai adatokat és a neuropszichológiai tesztek* eredményeit illetően a HC mintában nem találtunk különbséget; az MCI mintában a Fordított Számterjedelem Teszten nyújtott teljesítmény bizonyult eltérőnek: az MCI-T2DM páciensek alacsonyabb pontszámot értek el, mint az MCI-CTRL résztvevők ( $U = 49.000$ ;  $Z = -2.161$ ;  $p = 0.047$ ).

A T2DM vs. CTRL résztvevők összehasonlítása először a **HC mintán** belül történt meg. A cukorbeteg páciensek rövidebb teljes beszédhosszt produkáltak ( $U = 407.000$ ;  $Z = -2.831$ ;  $p = 0.005$ ), valamint beszédükben a néma szünetek ( $U = 429.000$ ;  $Z = -2.588$ ;  $p = 0.010$ ) és az összes szünet nagyobb időaránya ( $U = 474.000$ ;  $Z = -2.090$ ;  $p = 0.037$ ), valamint a néma szünetek ( $U = 453.000$ ;  $Z = -2.322$ ;  $p = 0.020$ ) és az összes szünet nagyobb átlaghossza ( $U = 419.000$ ;  $Z = -2.698$ ;  $p = 0.007$ ) volt megfigyelhető, a kontrollszemélyekkel összevetve. Az ezt követő ROC-elemzés szerint ugyanez az 5 temporális beszédjellemző rendelkezik szignifikáns diszkrimináló képességgel. A legmagasabb AUC-értéket a teljes beszédhossz érte el ( $AUC = 0.693$ ;  $p = 0.005$ ), amit az összes szünet átlaghossza ( $AUC = 0.684$ ;  $p = 0.007$ ), a néma szünetek időaránya ( $AUC = 0.676$ ;  $p = 0.010$ ) és átlaghossza ( $AUC = 0.658$ ;  $p = 0.020$ ), valamint az összes szünet időaránya követett ( $AUC = 0.643$ ;  $p = 0.037$ ). Érzékenység tekintetében az összes szünet átlaghossza érte el a legmagasabb értéket (79.5%). Mindezzel szemben, az **MCI mintán** belül egyetlen temporális beszédjellemző esetében sem mutattunk ki szignifikáns különbséget a T2DM vs. CTRL csoportok között, melyet a ROC-elemzés is megerősített.

A *demográfiai változókat* mind a 4 csoportban megvizsgálva, a résztvevők életkora 4 esetben korrelált a temporális beszédjellemzőkkel: artikulációs tempó (HC-T2DM:  $\tau_b = -0.221$ ,  $p = 0.050$ ), beszédtempó (HC-T2DM:  $\tau_b = -0.229$ ,  $p = 0.042$ ), és néma szünetek gyakorisága (MCI-CTRL:  $\tau_b = 0.390$ ,  $p = 0.046$ ). Az *iskolázottságot* explorálva gyenge, illetve közepes korreláció volt megfigyelhető 8 paraméter esetében, melyek a következők voltak: teljes beszédhossz (HC-T2DM:  $\tau_b = 0.269$ ,  $p = 0.035$ ; MCI-T2DM:  $\tau_b = 0.478$ ,  $p = 0.044$ ), artikulációs tempó (MCI-T2DM:  $\tau_b = 0.478$ ,  $p = 0.044$ ), beszédtempó (MCI-T2DM:  $\tau_b = 0.546$ ,  $p = 0.021$ ), kitöltött szünetek előfordulási rátája (HC-T2DM:  $\tau_b = 0.274$ ,  $p = 0.022$ ), kitöltött szünetek időaránya (HC-T2DM:  $\tau_b = 0.268$ ,  $p = 0.025$ ; MCI-CTRL:  $\tau_b = 0.596$ ,  $p = 0.004$ ), néma szünetek

átlaghossza (MCI-T2DM:  $\tau_b = -0.580$ ,  $p = 0.014$ ), kitöltött szünetek átlaghossza (MCI-CTRL:  $\tau_b = 0.618$ ,  $p = 0.003$ ), és az összes szünet átlaghossza (MCI-T2DM:  $\tau_b = -0.615$ ,  $p = 0.010$ ).

## V. MEGVITATÁS

### 1. Főbb eredmények összefoglalása és új megállapítások

Az értekezés által felölelt mindkét tanulmány a temporális beszédjellemzők elemzésén alapult, az idősebb korosztály neurokognitív szűrésére fókuszálva. Az **1. tanulmány** egy nemzetközi együttműködés keretében valósult meg, azzal a céllal, hogy a korábbi szakirodalmi előzményektől eltérően azonos módszertannal vizsgáljuk és vessük össze a beszédjellemzőket két különböző anyanyelvű (angolul, illetve magyarul) beszélő populációban. A **2. tanulmányban** ugyanezt a módszertant alkalmazva, tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) temporális beszédjellemzőit, arra az összefüggésre építve, hogy ez a krónikus betegség a kognitív hanyatlás jelentős rizikótényezője. Az elemzések alapjául szolgáló beszédanyagot mindkét kutatásban spontán (azaz tervezetlen) beszéd feladat során rögzítettük, melyben a résztvevőket arra kértük, meséljék el az előző napjukat. A feladat kiválasztásának fő szempontja az volt, hogy annak elvégzése komplex kognitív folyamatok összehangolt működését igényli, ezáltal a teljesítmény jól tükrözheti az esetleges kognitív hanyatlás apró jeleit. Eredményeink alapján jelen értekezés új megállapításai a következők:

- 1) A temporális beszédjellemzőket azonos módszertannal (S-GAP Teszt) elemezve mind az angol-nyelvű, mind a magyar-nyelvű idős mintáján statisztikailag elkülöníthetővé vált az enyhe kognitív zavarral élő (MCI) vs. egészséges kogníciójú (HC) csoport; ennek során főként a néma szünetek szerepe mutatkozott meg, melyek megnövekedett jelenléte a beszédben a kognitív deficit nyelv-független markere lehet ( $H_1$ ).
- 2) A vizsgált temporális beszédjellemzők diszkriminációs képessége nem különbözött az angol-nyelvű és magyar-nyelvű minta között, tehát az S-GAP Teszt módszere hasonló hatékonysággal alkalmazható MCI-szűrésre mind a két anyanyelvi mintán. Ezzel együtt a beszédjellemzők specifikus mintázata kognitív státusztól függetlenül is eltérhet a két nyelvben, amelyet figyelembe kell venni különböző országok beszélőinek közvetlen összehasonlításakor ( $H_2$ ).
- 3) A 2-es típusú cukorbetegséggel (T2DM) élő, ám kognitívan egészséges (HC) személyek spontán beszédében több, illetve hosszabb (néma) szünet figyelhető meg, mint az illesztett

kontrollcsoportban. Ez az eredmény újabb területtel gyarapítja azon kognitív domain-ek listáját, melyek érintettek a T2DM-mel együttjáró neuropathológiai folyamatok miatt ( $H_3$ ).

- 4) A temporális beszédjellemezők olyan 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) esetében mutattak teljesítményromlást, akik kognitívan egészségesnek (HC) minősültek, azonban az enyhe kognitív zavar (MCI) jeleit már mutató személyeknél nem bírtak többlet diszkriminatív erővel. Ez arra utalhat, hogy a temporális beszédelemzés a T2DM-el együttjáró neuropathológiai változások olyan finom, kezdődő jeleinek kimutatásában hasznos, melyek a hagyományos neuropszichológiai szűrőtesztek által vizsgált kognitív domainekben még nem detektálhatók, ezáltal nem érik el az MCI diagnosztikus küszöbét ( $H_4$ ).

## 2. Temporális beszédjellemezők: az MCI-detektálás tényezői különböző nyelvekben

Az **1. tanulmány** fő célkitűzésének megfelelően azonos kutatási elrendezéssel, protokollal, beválasztási/kiválasztási kritériumokkal, analízissel és beszédjellemező-listával vizsgáltuk 60 év felettiek spontán beszédét, életkorban és iskolázottságban illetett, ám anyanyelvükben eltérő (angol/magyar) mintákon, hogy megvilágítsuk az S-GAP Teszt nemzetközi alkalmazhatóságának kérdését.

Összehasonlítva a két nyelvben az MCI vs. HC csoportok temporális beszédjellemezőit, 4 olyan paramétert találtunk, mely mindkét mintában diszkriminációs erővel rendelkeztek, tehát mind angol-, mind magyar anyanyelvű, MCI idősek spontán beszédében megfigyelhetők voltak: 1) a néma szünetek nagyobb időaránya, 2) az összes szünet nagyobb időaránya, valamint 3) a néma szünetek nagyobb átlaghossza, és 4) az összes szünet nagyobb átlaghossza. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a (néma) szünetek ezen mutatói a kognitív hanyatlás nyelv-független biomarkereiként szolgálhatnak. Szakirodalmi kontextusba helyezve, korábbi kutatások szintén leírták a szünetek magasabb számát/hosszát (illetve ezenfelül a beszéd-/artikulációs tempó csökkenését is) MCI-ban, azonban ezek a legkülönbözőbb elemzési módszerekkel és feladatok alapján történtek (*pl.* hangos olvasás, képleírás, narratív felidézés), így jelen eredmények megerősítik és kiegészítik az előzményeket.

A ROC-elemzés eredményeit vizsgálva észrevehetjük, hogy az angol-nyelvű mintában a legmagasabb érzékenységű diszkriminációt két olyan paraméter érte el, melyek a magyar-nyelvű mintán nem különböztek szignifikánsan MCI vs. HC viszonylatban: ezek a beszédtempó (szenzitivitás: 100%; specificitás: 63.2%) és az artikulációs tempó voltak (szenzitivitás: 100%; specificitás: 57.9%), majd ezeket követték a szünetekkel összefüggésben álló paraméterek

(85.7%-os és 78.6%-os szenzitivitással). A magyar-nyelvű mintában ez utóbbiak kerültek az élre: legmagasabb érzékenységgel a néma szünetek időaránya (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 60.0%), az összes szünet időaránya (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 55.0%), valamint az összes szünet átlaghossza (szenzitivitás: 92.3%; specificitás: 55.0). Ezek alapján feltételezhető, hogy 1) noha az S-GAP Teszt mindkét nyelvben alkalmazható az MCI korai szűrésére, angol anyanyelvű mintákon nagyobb hatékonyság várható, illetve 2) a beszéd/artikuláció sebességének csökkenése nem feltétlenül nyelv-független bejósolója a kognitív hanyatlásnak.

A szüneteken alapuló beszédjellemzők megnövekedett jelenléte a spontán beszédben előhívási nehézségekre utal, mely a hippocampalis agyi régiók degenerációjához köthető. Ez a funkcióromlás összefüggésben áll a frontopolaris (vagy Brodmann) agykérgi régiók szürkeállományának atrófiájával is, mely terület olyan magasabb rendű kognitív működésekben játszik szerepet, mint a multitasking vagy az emlékek előhívása. Feltételezhető, hogy a megnövekedett számú és időtartamú szünetekben egyrészt a gondolatmenet beszéd közbeni fenntartásával járó megnövekedett kognitív terhelés nyilvánul meg, másrészt a szünetek fontos indikátorai a kognitív hanyatlásban megjelenő tervezési, szóelőhívási, valamint végrehajtó funkciókat érintő nehézségeknek – még akkor is, ha ezek a finom jelek nem feltétlenül érzékelhetők egy beszélgetőpartner vagy hallgatóság számára. A nyelvi működés és a neuropathológia közti szoros kapcsolatot támasztják alá azok a kutatási eredmények is, melyek korrelációt mutattak ki MCI és AD páciensek hagyományosabb nyelvi teszteken (*pl.* megnevezési vagy verbális fluencia feladatok) nyújtott teljesítménye, illetve a bal oldali halántéklebenyük szürkeállományának vastagsága között.

A tanulmányban megfigyelt, angol és magyar nyelvek közötti (inter-language) különbségek felhívják a figyelmet annak fontosságára, hogy minden nyelvi vizsgálóeljárás nemzetközi alkalmazása (így az S-GAP Teszté is) alapos előkészületet és nagyszámú normatív adat előzetes gyűjtését igényli. A nyelvenként természetes módon jelentkező alapkülönbségek (*pl.* gyorsabb/lassabb beszédsebesség) miatt minden országban külön szükséges az adott nyelvre meghatározni a szűrési küszöböket, hiszen a temporális beszédjellemzők nyelvenként más-más átlagértéket vehetnek fel a HC beszélők esetében is.

### 3. Temporális beszédjellemezők: a T2DM-ben jellemző kognitív hanyatlás korai jelzői

Tudomásunk szerint a **2. tanulmány** volt az első, mely cukorbeteg páciensek beszédét vizsgálta abból a célból, hogy temporális beszédjellemezőket elemezve keresse a T2DM-ben leírt neuropathológiai változások kognitív teljesítménycsökkenésben megmutatkozó finom jeleit. Kutatásunk fő eredményeképpen azt találtuk, hogy a T2DM-páciensek statisztikailag elkülöníthetők az életkorban és iskolázottságban illesztett CTRL-személyektől, a beszédükben található néma szünetek alapján.

Elsődleges célunk azon 50 év feletti T2DM-pácienseknek a vizsgálata volt, akik a hagyományos neuropszichológiai szűrőtesztek alapján kognitívan egészséges (HC) besorolást kaptak. Eredményeink szerint e cukorbeteg résztvevők beszéde 5 temporális paraméterben is különbözött a kontrollszemélyektől: a cukorbetegek rövidebb beszédhosszt produkáltak, emellett mind néma szüneteik, mind összes szünetük átlaghossza, valamint ezek időaránya is magasabb volt. Érdekes azt is megfigyelni, hogy ugyanazek a beszédjellemezők különböztették meg az MCI vs. HC résztvevők beszédét az **1. tanulmány** magyar-nyelvű mintájában. Ez az ismétlődés további alátámasztásul szolgálhat arra nézve, hogy az esetleges klinikai használatban (*pl.* mobiltelefonos applikáció) ezekre a beszédjellemezőkre, mint a kognitív deficit leginkább informatív és érzékeny temporális mutatóira volna érdemes építeni egy egyszerűsített, szűkített paraméterlistát.

A bemutatott különbségek illeszkednek a korábbi szakirodalmi eredményekhez: több és/vagy hosszabb szünetet számos neurokognitív zavarban megfigyeltek már, mint a csökkent lexikális hozzáférés és szótalálási nehézségek jeleit. Az előzményeket jelen eredményeinkkel kiegészítve arra következtethetünk, hogy a temporális beszédelemzés főként a neurokognitív zavarok korai, preklinikai, akár tünetmentes időszakában nyújtja a leghasznosabb információkat, mivel ekkor az egyéb kognitív domáinek deficitje még nem ölt akkora méreteket, hogy a konvencionálisan használt neuropszichológiai tesztek azt detektálhatnák. A cukorbeteg páciensek esetében a spontán beszéd ilyen finom változását a T2DM-mel összefüggő agyi pathofiziológiai történések magyarázhatják – mint a gyulladás, vaszkuláris károsodás, sérült inzulin-jelátvitel, idegrendszeri inzulinrezisztencia, mitokondriális diszfunkció, vagy a szinaptikus plaszticitás zavara –, melyek mindegyike a kognitív hanyatlás megindulásához vezethet.

További célunknak megfelelően az MCI-páciensek körében is elvégeztük a cukorbetegk vs. kontrollszemélyek temporális beszédjellemezőinek összehasonlítását, mely során azonban nem találtunk szignifikáns különbséget egyik paraméter tekintetében sem. Ennek egy lehetséges magyarázata (az alacsony elemszám mellett) a következő lehet: a jelenlegi protokollok szerint az MCI diagnózisa akkor kerülhet leírásra, amikor (több más szempont mellett) teljesül annak kritériuma, mely szerint objektív mérőeszközön is megmutatkozik a kognitív deficit. Mindazonáltal a mögöttes neuropathológiai jelenségek jóval e szint elérése előtt (akár évekkel vagy évtizedekkel előbb) jelen vannak már az agyban, többé-kevésbé manifeszt tünetek nélkül. Feltételezhető tehát, hogy a cukorbeteg páciensek esetén a HC státusból az MCI-ba történő látens konverzió *kezdeté* tolódik korábbra. Az agyban időskorban esetlegesen beinduló pathofiziológiai folyamatokat a T2DM felgyorsítja és facilitálja, ezzel együtt pedig a kognitív teljesítmény is fokozatosan csökken, melynek korai jelei éppen a beszédben jelentkező apró rendellenességek lehetnek. Eredményeink azt sugallják, hogy cukorbetegk esetén ezek a (robusztusabb tüneteket megelőző) finom jelek előfutárként hamarabb megjelenhetnek, mint kontrollszemélyeknél, azonban az MCI diagnosztikus küszöbét elérve a cukorbetegség már nem feltétlenül súlyosbítja tovább a már kialakult beszéddeficitet, mivel az a többi tünet előfutárának, és a kezdeti szakasz fémjelzőjének tekinthető. Ennek feltárásához nagy klinikai jelentőséggel bírna a T2DM beszédre gyakorolt hatásának longitudinális, akár élettartamon keresztül zajló vizsgálata.

A demográfiai tényezők és a temporális beszédjellemezők közti összefüggéseket tekintve egyrészt megfigyelhető volt, hogy a néma szünetek megnövekedett gyakorisága illetve átlaghossza együttjárást mutattak a kognitív hanyatlás demográfiai rizikófaktoraiival is (alacsonyabb iskolázottság, magasabb életkor). Másrészt a beszédprodukción pozitív aspektusai (hosszabb beszéd, gyorsabb artikulációs- és beszédtempó) pedig az alacsonyabb demenciakockázat tényezőivel függött össze (magasabb iskolázottság, alacsonyabb életkor).

## VI. KONKLÚZIÓ

Összefoglalva, az S-GAP Tesztet angol- illetve magyar anyanyelvű, időskorú beszélőknél alkalmazva kimutattuk, hogy a temporális beszédjellemezők mindkét nyelvben használhatók az MCI korai szűrésére. Mivel a néma szüneten alapuló paraméterek mindkét nyelvi mintában szignifikánsan nagyobb mértékben voltak jelen az MCI-páciensek beszédében, ezért



feltételezhető, hogy a szünetek nyelvfüggetlen indikátorai a szótalálási és beszédtervezési nehézségeknek.

Cukorbeteg beszédét temporális szempontból elsőként vizsgáltuk, mely kutatási tervet a T2DM és a neurokognitív zavarok közös pathofiziológiás elváltozásaira, valamint a kogníció hanyatlása és a beszédzavarok közti szoros kapcsolatra építettük. Kimutattuk, hogy mintánkon a cukorbeteg, ám hagyományos neuropszichológiai szűrőtesztek szerint HC kognitív státuszú, idős személyek beszédét a (néma) szünetek megnövekedett aránya és hossza jellemezte a demográfiailag illesztett kontrollcsoportéhoz képest – mely jelenség a T2DM-hez köthető, ám szűrőtesztek által nem detektálható, látens elváltozások korai megkezdődésére utal. Következtetésünk szerint a temporális beszédanalízis ezért megfelelő korai szűrőpotenciállal bírhat azoknál a személyeknél, akik valamely szempontból az MCI vagy a demencia rizikócsoportjaiba tartoznak, kiemelten pedig a cukorbeteg körében.

A módszer jövőbeni alkalmazásait tekintve a beszédanalízis mind klinikai, mind kutatási célokra fokozottan jól alkalmazható lehetne különböző neurokognitív zavarok vizsgálatában, akár egy könnyen használható, interaktív, okostelefonos alkalmazás formájában. A módszer és az alkalmazott spontán beszédfeladat előnye, hogy olcsó, gyors, noninvazív, alacsony stresszel jár, és ökológiailag valid módon, egy hétköznapi telefonbeszélgetéshez hasonlóan tenné lehetővé a szűrést, mely akár az alapellátásban (pl. háziorvosi praxisokban) is alkalmazható volna.

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Jelen munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alaphól finanszírozott szakmai támogatásával (UNKP-21-4-SZTE-114), valamint az Emberi Erőforrások Minisztériumának támogatásával készült (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009). Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Kálmán Jánosnak és Dr. Pákáski Magdolnának iránymutatásukért, bizalmukért, valamint a doktorandusz éveim alatt tőlük kapott értékes tapasztalataimért. Kutatócsoportunk minden tagjának hálás vagyok a közös munkáért, különösen Dr. Gosztolya Gábornak és Dr. Hoffmann Ildikónak, akik kezdettől fogva kollégaként, jószándékú és őszinte visszajelzéseikkel támogattak. Mindenekelőtt pedig mély hálámat szeretném kifejezni szeretteimnek és családomnak, különösen édesanyámnak és édesapámnak, akik feltétlen szeretettel és folyamatos támogatásukkal segítettek – köszönetképp osztom meg velük ezt a fontos mérföldkövet. Ugyanez igaz barátaimra (különösen Balogh Rékára), akikre mindig támaszkodhattam, és akik empátiával, inspirációval és humorral kísérték engem az idáig vezető úton.