

**Neurokognitív zavarok korai felismerése:
demenciaszűrés az alapellátásban
és az enyhe kognitív zavar detektálása verbális fluencia tesztek alkalmazásával**

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Balogh Réka



Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezetők:

Prof. Dr. Kálmán János

Professzor

SZTE SZAOK Pszichiátriai Klinika

Dr. Gosztolya Gábor

Tudományos főmunkatárs

ELKH-SZTE Mesterséges Intelligencia Kutatócsoport

Szeged

2022

Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények listája:

- I. Balogh, R.,** Imre, N., Papp, E., Kovács, I., Heim, S., Karádi, K., Hajnal, F., Pákáski, M., & Kálmán, J. (2019). Dementia in Hungary: General practitioners' routines and perspectives regarding early recognition. *European Journal of General Practice*, 26(1), 1–7.

SJR Indicator: D1

IF: 1.904

- II. Balogh, R.,** Imre, N., Gosztolya, G., Hoffmann, I., Pákáski, M., & Kálmán, J., (2022). The Role of Silence in Verbal Fluency Tasks - A New Approach for the Detection of Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24;1-13.

SJR Indicator: Q2

IF: 3.114

Az értekezéshez kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: **5.018**

I. BEVEZETÉS

1. Neurokognitív zavarok és az alapellátás szerepe a felismerésben

A neurokognitív zavarok napjainkban globális közegészségügyi kihívást jelentenek. Világszinten jelenleg több, mint 55 millió személy szenved demenciában, az érintettek száma pedig folyamatosan nő: a becslések szerint 2050-re a 150 milliót is elérheti majd. A demencia prodromális stádiumának is tekintett enyhe kognitív zavar (EKZ) heterogén tünetegyüttes, amelyet a memória, a nyelv és a végrehajtó funkciók enyhe fokú károsodása jellemez. Napjainkban nem áll rendelkezésre bizonyítottan hatékony oki terápia az EKZ vagy a demencia kezelésére: a jelenlegi gyógyszerek csupán a betegségek tüneti kezelését biztosítják. Az időben történő felismerés és diagnózis éppen ezért kulcsfontosságú: mivel a betegség korai szakaszában alkalmazott intervenciók nagyobb valószínűséggel hatásosak, a gyors beavatkozás hozzájárulhat a kognitív hanyatlás progressziójának mérsékléséhez. A korai felismerés emellett lehetővé teszi a betegek hatékonyabb utánkövetését, így a betegség lefolyásának vizsgálatát; mindeközben pedig a pácienseknek és hozzátartozóiknak esélyt nyújt a jövő megtervezésére is. Jelentősége ellenére a kognitív zavarok korai felismerése világméretű problémát jelent: a kutatások szerint a neurokognitív zavarokkal élők jelentős hányada (akár 60%) nem kap (időbeni) diagnózist.

A házi orvosok kulcsszereplők a demencia felismerésének kezdeti szakaszában, hiszen ők az idősebb populáció szomatikus, illetve krónikus betegségeinek gondozói; emellett ők azok, akiket a páciensek leggyakrabban és legelőször felkeresnek kognitív panaszuk kivizsgálása céljából. A páciens vagy hozzátartozó jelzése mellett a házi orvosokban a betegkonzultáció során felmerülő gyanú, vagy a lakossági szűrések is lehetséges útvai lehetnek a kognitív zavarok korai detektálásának. Mivel a témában végzett felmérések alapján az alapellátásban tapasztalható alacsony teszthasználati arány is jelentősen akadályozza a hatékony felismerést, elengedhetetlen, hogy olyan kognitív mérőeszköz álljon rendelkezésre az egészségügyben és azon belül az alapellátásban, amely gyors, egyszerű, valamint objektív és megbízható eredményt nyújt. A házi orvosok demenciaszűrést illető gyakorlata és az ezzel kapcsolatos nézeteik feltárása szintén elősegítheti a jelenleg világszerte alacsony felismerési ráta javítását.

2. Verbális fluencia tesztek

A verbális fluencia tesztek a leggyakrabban használt neuropszichológiai tesztek közé tartoznak, amelyeket mind a kutatásban, mind a klinikumban széleskörűen alkalmaznak. Minimális eszközigényük mellett jelentős előnyük, hogy eltérő korú, iskolai végzettségű, illetve

különböző kulturális és szocioökonómiai háttérrel rendelkező személyekkel is felvehetők. A verbális fluencia tesztek két altípusra oszthatók: fonémikus (FVF) és szemantikus verbális fluenciára (SzVF) (amelyek másik gyakori megnevezése betű-, illetve kategóriafluencia). A standard tesztváltozatokban a vizsgálati alanyoknak 60 másodpercük van arra, hogy minél több olyan szót soroljanak fel, amely egy adott hanggal kezdődik (FVF) vagy egy adott szemantikai kategóriába tartozik (SzVF). A fentiek mellett jelentős altípus a cselekvés (vagy igei) fluencia is, amely során a résztvevőknek minél több igét (“olyan dolgokat, amiket egy ember csinálhat”) kell felsorolniuk. A következőkben bemutatott tanulmányban a cselekvésfluenciát a SzVF feladatok közé soroljuk, mivel mind a szemantikus, mind a cselekvésfluencia tartalomvezérelt szóelőhívási feladatnak tekinthető.

A fluencia feladatok több kognitív folyamat egyidejű működését követelik meg. Mind a FVF, mind az SzVF tesztek kivitelezése jelentősen igénybe veszi a végrehajtó funkciókat (így a divergens gondolkodást a kategóriaszavak generálásához, illetve kognitív flexibilitást az alkategóriák keresése során) és a munkamemóriát (a pontos instrukció és a korábbi válaszok fejből tartása céljából) is. A kognitív kontrollfolyamatok szintén fontos szerepet játszanak a fluencia tesztek végrehajtásában, mivel a feladatvégzés során az alanyoknak el kell nyomniuk az ismétléseket és az esetleges helytelen vagy irreleváns válaszokat. Bár mindkét feladattípus a mentális lexikonban való gyors és rugalmas tájékozódást igényli, a SzVF jelentősebben támaszkodik a szemantikus asszociációkra, így jobban tükrözve a szemantikus memória integritását. Ezzel szemben a FVF inkább a lexikális reprezentáción alapuló keresési stratégiákra épül. Mivel a demenciák és egyéb neurokognitív zavarok fontos jellemzője – egyebek mellett – a végrehajtó funkciók károsodása, a verbális fluencia tesztek ezen zavarok hatékony szűrőeszközei lehetnek.

A verbális fluenciák kiértékelésére a legtradicionálisabb és így legszélesebb körben használt módszer a résztvevők által produkált helyes és egyedi szavak, illetve az ismétlések, perszeverációk, és a betolakodó (helytelen) szavak számán alapul. Ez a módszer tovább finomítható az egy percen belül kialakított időintervallumokban mért szószámok összehasonlításával, illetve a csak egy adott intervallumban előhívott szavak számának figyelembevételével. Ennek előnye, hogy általa információt nyerhetünk a szóképzés időbeli dinamikájáról. Egy ennél összetettebb elemzési módszer az úgynevezett *klaszterelés*, amely az egymást közvetlenül követő, valamilyen szempontból hasonló szavak csoportosításán alapul, pl. rímelő szavak vagy homonímiák bármely FVF feladatban, illetve háziállatok vagy hasonállatok az “állatok” SzVF esetében.

Az elmúlt években a manuális kiértékelési módszerek korlátainak kiküszöbölése, a nagy elemszámú mintán történő adatfelvétel és elemzés, valamint az objektív és gyors eredmények elérése érdekében több kutatócsoport is megkísérelte a verbális fluencia feladatok felvételének és elemzésének automatizálását. Az ezen jellegű kutatások többsége a hagyományos pontozás, illetve a klaszterelés automatizálására összpontosított.

A verbális fluencia feladatok automatikus elemzése során ugyanakkor rendszerint felmerül egy nehézség, ami az 1 perces hangfelvétel sajátosságaiból adódik. A verbális fluencia feladatok felvételeire jellemző, hogy csak ritka esetben tartalmazzák csupán a feladat szempontjából releváns szavak sorozatát: a legtöbb esetben egyéb, a feladat szempontjából nem releváns beszédrészek is megjelennek bennük. Többségük töltelékszavakat, hezitációkat, hangos gondolkodást kifejező megjegyzéseket, a kísérletvezetőhöz intézett kérdéseket, vagy egyéb grammatikai kapcsolóelemeket (például kötőszavakat, névmásokat) tartalmaz. Az automatikus elemzést megelőzően a hangfelvételeket egy sokszor igen idő- és munkaigényes folyamat során kell előkészíteni: a feladatok szempontjából irreleváns szavakat el kell távolítani a felvételtől vagy átiratból, bizonyos szavakat pedig lemmatizálni szükséges.

Tekintettel arra, hogy a legtöbb fluencia hangfelvétel jelentős mennyiségű, a feladat szempontjából irreleváns beszédrészt tartalmaz, felmerül a kérdés, hogy ezen szegmensek elemzése szolgálhat-e értékes információkkal a vizsgálati alany általános teljesítményéről.

II. CÉLOK ÉS HIPOTÉZISEK

1. Tanulmány

A dolgozatban elsőként bemutatásra kerülő tanulmány a demenciaszűrés alapellátásbeli helyzetét vizsgálja Magyarországon. Ebben a feltáró kutatásában célunk volt:

- (I) a magyar háziorvosok demenciaszűréssel és a demenciák felismerési arányával kapcsolatos nézeteinek vizsgálata
- (II) a háziorvosok által demenciaszűrés céljából alkalmazott módszerek, eljárások feltérképezése
- (III) a háziorvosok elégedettségének felmérése a jelenleg rendelkezésre álló kognitív és demenciaszűrő tesztekkel kapcsolatban
- (IV) a háziorvosok által optimálisnak tekintett kognitív szűrőteszt jellemzőinek meghatározása, illetve azon körülmények feltárása, amelyek véleményük szerint hozzájárulhatnak a demenciák hatékonyabb felismeréséhez a magyar alapellátásban

2. Tanulmány

A dolgozat második feltáró kutatásának középpontjában a FVF és SzVF hangfelvételek vizsgálata állt, a fókusz a résztvevők által felsorolt szavak helyett a felvételekben jelen lévő egyéb beszédjellemzők kinyerésére és elemzésére helyezve. A vizsgálat fő céljai a következők voltak:

- (I) az egészséges kontroll (EK) és az enyhe kognitív zavar (EKZ) csoportok összehasonlítása a verbális fluencia hangfelvételekből kinyert temporális paraméterek tükrében
- (II) a szószámon alapuló (hagyományos) és az általunk bemutatott temporális paraméterekre épülő elemzés összehasonlítása az EK és az EKZ csoportok differenciálásának tekintetében
- (III) a két különböző típusú (fonémikus és szemantikus) verbális fluencia feladat összehasonlítása, azok érzékenységének vizsgálata az EKZ jelenlétére

III. MÓDSZEREK

1. Tanulmány

1.1. Résztvevők

A kutatás résztvevői Magyarországon praktizáló háziorvosok voltak. Az országos vizsgálat egy széleskörű projekt (*“Háziorvosi vélemény a demencia alapellátásról”*) keretein belül, a Szegedi és a Pécsi Tudományegyetem együttműködésével került megvalósításra. Hogy az ország minél több régiójából a lehető legtöbb háziorvos bevonásra kerüljön, a kutatáshoz használt kérdőívek hat kötelező továbbképzésen és három országos konferencián kerültek kiosztásra 2014 február és november között. A kutatásban való részvétel önkéntes és névtelen volt. A kutatást a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottsága hagyta jóvá (kutatási engedély száma: 5244).

1.2. Mérőeszköz

A kutatáshoz használt önkitöltős kérdőívet a projektben résztvevő szakemberek szerkesztették. A felmérés kifejezetten a magyar háziorvosok demenciafelismerésben és a demenciák kezelésében betöltött szerepével kapcsolatos nézeteivel és attitűdjeivel foglalkozott. A kérdőív ezen belül számos különböző altémát magában foglalt, köztük a háziorvosok demenciaszűréssel kapcsolatos nézeteit és szokásait, amelyre a jelen kutatás is fókuszál. Az elemzett kérdések

egyszeres vagy többszörös választásos, illetve Likert-skálás kérdések voltak; nyitott kérdések nem kerültek felvételre.

1.3. Statisztikai elemzés

Az adatokat az *SPSS Statistics* statisztikai szoftvercsomag (v.24) segítségével elemeztük. A kérdőív elemeinek vizsgálata során leíró statisztikai elemzést alkalmaztunk. Egy kérdés esetében összehasonlító elemzést végeztünk a Wilcoxon próba segítségével. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

2. Tanulmány

2.1. Résztvevők

A résztvevőket (pácienseket és hozzátartozóikat) a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának Memória Ambulanciáján toboroztuk. A vizsgálatban való részvétel önkéntes és anonim volt; az alanyok semmiféle juttatásban nem részesültek. Az etikai engedélyt a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta meg (engedélyszám: 231/2017-SZTE).

A kutatásban résztvevők magyar anyanyelvű, 50 év feletti, legalább 8 év iskolai végzettséggel rendelkező személyek voltak. A két fő kizárási kritérium a demencia vagy egyéb neurokognitív zavarok fennállása (Mini-Mentál Teszt (MMT) ≤ 24) és az akut depressziós tünetek (15-itekes Geriátriai Depressziós Skála (GDS-15) ≥ 7) voltak. A vizsgálatból ezek mellett kizárásra kerültek azon személyek, akik kórtörténetében vagy felvett anamnézisében korábbi vagy jelenlegi neuropszichológiai, pszichotikus, vagy affektív zavar, fejsérülés, stroke, szerabúzus, jelentős mértékű (nem korrigált) halláscsökkenés, vagy beszéd fogyatékosság (pl. dadogás) szerepelt. Kizárásra kerültek azok a személyek is, akiknek MRI- vagy CT-felvételei átmeneti agyi keringészavarra, lacunáris vagy egyéb típusú infarktusra, traumás agysérülésre, aneurizmára, érrendszeri malformációra vagy térfoglaló képletre utaló jeleket mutattak.

A 79 toborzott személyből a kritériumok áttekintése és értékelése után 50 alany került bevonásra a vizsgálatba. A résztvevőket MMT-pontszámuk alapján két csoportra osztottunk; a küszöbpontszámokat kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján határoztuk meg. Jelen vizsgálatban így az egészséges kontroll (EK) csoportba soroltuk a 29-30 pontot, míg az enyhe kognitív zavar (EKZ) csoportba a 25-28 pontot elérő vizsgálati személyeket.

2.2. Az adatfelvétel menete

Minden résztvevő részletes neuropszichológiai vizsgálaton esett át, amely hat verbális fluencia feladatot, az előre és fordított számterjedelem tesztet, az álszóismétlési tesztet, a hallási

mondatterjedelem tesztet, az órarajzolósi tesztet (ÓRT), és az Alzheimer's Dementia Assessment Scale kognitív alszkáláját (ADAS-Cog) tartalmazta. A feladatok sorrendje minden résztvevő esetén rögzítve volt; a verbális fluencia feladatokat az öt egyéb kognitív teszt választotta el egymástól. Ügyeltünk emellett arra, hogy az azonos kognitív területet mérő feladatok ne kövessék egymást közvetlenül.

A három FVF-feladatban a résztvevőknek annyi szót kellett felsorolniuk (kerülve a tulajdonneveket), amennyit csak tudnak, amelyek "k", "t", illetve "a" betűvel kezdődnek. A fenti kezdőbetűket korábbi, magyar nyelvű populáción végzett vizsgálatok alapján határoztuk meg. A SzVF feladatokban a résztvevőknek minél több állatot, élelmiszert és igét kellett megnevezniük. A SzVF feladatok tekintetében a résztvevők azt az utasítást kapták, hogy ne mondják ugyanazt a szót különböző toldalékokkal. Mind a hat fluenciafeladat végrehajtása során 1 perc állt a résztvevők rendelkezésére. A feladatokat Olympus diktafonnal (16 kHz-es mintavételi frekvencia, 16 bites felbontás) rögzítettünk.

2.3. Temporális paraméterek

A verbális fluenciafeladatok hangfelvételei a kézzel kerültek átírásra a *Praat* fonetikai szoftverben. Az átíratok a feladatvégzések során elhangzott, a feladatok szempontjából célszavaknak minősülő szavakon túl a néma szüneteket, a hezitációkat (vagy kitöltött szüneteket, mint a *hmm* és az *öö*), az irreleváns megjegyzéseket (például kommentárok, vagy a hangos gondolkodást jelző beszédrészeket) is tartalmazták. Minden szó és egyéb beszédjelenség a kezdő- és végpontját figyelembe véve került megjelölésre, amely lehetővé tette az időtartam szerinti vizsgálatukat.

A fent leírtakat figyelembe véve hoztuk létre és számítottuk ki az elemzéshez használt temporális paramétereket: a *néma szünetek* számát, átlagos hosszát és összhosszát; a *hezitációk* számát, átlagos hosszát és összhosszát, valamint az *irreleváns megjegyzések* számát, átlagos hosszát és összhosszát. Ezek mellett kiszámítottuk minden egyes, a feladat szempontjából releváns szó között eltelt átlagos időt (*átlagos szóelőhívási idő*). Feladat szempontjából releváns szónak tekintettük a helyes válaszok mellett a hibás és az ismételt szavakat is. Az átlagos szóelőhívási idő (függetlenül annak tartalmától, például néma szünet, hezitációk, vagy irreleváns megjegyzés) információt nyújtott arról, hogy a résztvevőknek átlagosan mennyi időre volt szüksége egy új célszó előhívásához.

2.4. Hagyományos elemzési eljárás

A hagyományos pontozási módszer során a helyes szavak, a betolakodó (hibás) szavak, illetve az ismétlések és perszeverációk számát összegeztük. Az "állatok" fluenciában a szinonimák

(pl. cica és macska), az állatfajok nemi változatainak (pl. tyúk és kakas) vagy eltérő fejlődési szakaszainak (pl. ló és csikó) megnevezése esetén a vizsgálati személy csak egy pontot kapott. Főfogalom és annak speciális aleteinek együttes megnevezése esetén a főfogalmat nem, csak az aletet(ek)et pontoztuk.

2.5. Statisztikai elemzés

Leíró statisztikai elemzéssel vizsgáltuk a résztvevők demográfiai jellemzőit, neuropszichológiai teszteredményeit és a verbális fluencia tesztekben elért eredményeit. A csoportok közötti összehasonlításokat a Mann-Whitney U-teszt segítségével végeztük; a kategorikus változók esetében Chi-négyzet próbát alkalmaztunk. A hatásnagyságokat a Pearson-féle korrelációs együttható segítségével számítottuk ki.

A változók diszkriminációs képességét Receiver Operating Characteristic (ROC) analízissel vizsgáltuk. A különböző változók diszkriminációs képességének összehasonlításához a görbe alatti területeket (AUC) vetettük össze DeLong, DeLong és Clarke-Pearson módszere alapján. A statisztikailag szignifikáns különbséget $p < 0,05$ érték esetén állapítottuk meg. Minden elemzést az *SPSS Statistics* programcsomaggal (v.24.) végeztünk, kivéve az AUC-értékek összehasonlítását, amelyhez a *MedCalc* statisztikai szoftvert (v.19.6.) használtuk.

IV. EREDMÉNYEK

A téziszűzetben a tanulmányok legfontosabb statisztikai elemzései és eredményei kerülnek összefoglalásra.

1. Tanulmány

A kérdőívet összesen 402 házi orvos töltötte ki, amely szám a 2014-ben Magyarországon praktizáló 4850 házi orvos körülbelül 8%-át alkotja. A válaszadási arány kérdésenként változott, a válaszadók számát így minden kérdés esetén zárójelben tüntettük fel. A házi orvosok túlnyomó többsége (91%; $n = 355$) arról számolt be, hogy a kognitív állapot felmérése céljából általános kérdéseket tesz fel a pácienseknek, vagy a hozzátartozóktól gyűjt információt (64%; $n = 253$). Csak a megkérdezettek egynegyede (24%; $n = 95$) válaszolta, hogy kognitív tesztek alkalmaz erre a célra, míg kis részük (5%; $n = 22$) egyáltalán nem végez vizsgálatot a lehetséges demencia tesztelésére.

A demencia felmérésére leggyakrabban használt két teszt, az MMT és az ÓRT a magyar házi orvosok körében is jól ismert: a házi orvosok nagy része ismeri az ÓRT-t (89%; $n = 307$), míg némileg kevesebben (76%; $n = 265$) nyilatkoztak ugyanígy a MMT tesztet illetően. A

válaszok alapján emellett több mint kétharmaduk elégedett (teljesen vagy nagyrészt) az ÓRT-vel (69%; $n = 152$), míg valamivel kevesebben, de hasonló arányban fejezték ki elégedettségüket az MMT-vel (65%; $n = 98$) is.

A demencia korai stádiumban történő felismerését illetően túlnyomó többségük (90%; $n = 352$) egyetértett azzal, hogy a korai gyógykezelés lassíthatja a tünetek progresszióját, emellett egyöntetű (97%; $n = 374$) véleményük volt, hogy a korai azonosítás a beteg és a hozzátartozó jólétét is szolgálja. Ami a demencia vizsgálatával és kezelésével kapcsolatos nézeteiket illeti, a háziorvosok háromnegyede (75%; $n = 290$) úgy vélte, hogy a demens betegek és gondozóik kezelése több időt vesz igénybe, mint amennyit a praxisukban megengedhetnek. Megfelelő körülmények megléte esetén a többség (79%; $n = 298$) alkalmazna standardizált kognitív tesztek a korai felismerés érdekében.

A kitöltők egy öt lehetséges tényezőt tartalmazó listából választhatták ki azokat a körülményeket, amelyeket szükségesnek ítélték a praxisukban megvalósítható demenciaszűréshez. A lehetséges tényezőket a következő arányban jelölték meg: több, a betegek fordítható idő (81%; $n = 311$), korszerű tesztek (kitöltéssel, kiértékeléssel maximum 5 perc) (77%; $n = 297$), asszisztensi segítség (50%; $n = 192$), több személyzet (44%; $n = 170$), és végül több vizsgáló helyiség (26%; $n = 103$). Az általuk optimálisnak ítélt, korai szűrőtesztet illetően a háziorvosok négy szempont (a kitöltő személye, a kitöltés módja, időigény, hozzátartozói információ) mentén értékelték. A válaszaik alapján a következő jellemzőket részesítették előnyben: papír-ceruza teszt, amelyet az asszisztens vagy a páciens maga is elvégezhet, és amely hozzátartozói információt is magában foglal.

2. Tanulmány

2.1. A résztvevők demográfiai adatai és tesztpontszámai

A két vizsgálati csoport nem mutatott szignifikáns különbséget a nem és az iskolai végzettség tekintetében ($M_{EK} = 13,48$ ($SD = 2,632$); $M_{EKZ} = 12,36$ ($SD = 2,827$)), a vizsgálati alanyok átlagéletkora azonban szignifikánsan magasabb ($U = 187.000$, $Z = -2.440$, $p = 0.015$) volt az EKZ ($M_{EK} = 71,72$ ($SD = 5,435$)), mint a EK csoportban ($M_{EK} = 67,32$ ($SD = 8,300$)). Az EK alanyok átlagos MMT pontszáma 29,44 ($SD = 0,507$) pont volt, míg az EKZ csoport résztvevői átlagosan 26,96 ($SD = 1,060$) pontot értek el a teszt során. A GDS-15 pontszámokat tekintve ($M_{EK} = 1,84$ ($SD = 1,724$); $M_{MCI} = 2,40$ ($SD = 1,225$)) nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

2.2. Temporális paraméterek elemzése

A FVF-feladatokat tekintve az "a" fluencia esetében az irreleváns megjegyzések átlagos hossza és összhossza szignifikánsan magasabb volt az EKZ csoportban, míg a "k" és a "t" FVF feladatok esetén egyik temporális paraméter sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.

A SzVF feladatok elemzése alapján a néma szünetek száma szignifikánsan magasabb volt az EK csoportban az „állatok” és a cselekvés fluencia feladatok esetén, míg a néma szünetek átlagos hossza és az átlagos szólóhívási idő mindhárom feladatban az EKZ csoportban volt szignifikánsan magasabb.

2.3. Hagyományos, szószám alapú mérőszámok elemzése

A három FVF feladatban nem állt fent statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között a helyes szavak számát, valamint az ismétlések és perszeverációk számát illetően. Az "a" FVF feladatban azonban az EKZ csoport tagjai átlagosan több hibát produkáltak, mint a EK csoportbeli személyek.

A SzVF feladatokat illetően az EK csoport tagjai mindhárom alfeladat (állatok, élelmiszerek, cselekvés) esetén szignifikánsan több helyes szót hívtak elő. A hibák, ismétlések vagy perszeverációk számát illetően nem volt különbség a két vizsgálati csoport között egyik SzVF feladatban sem.

2.4. A szignifikáns temporális paraméterek, és a szóalapú mérőszámok ROC-analízise

A ROC-analízist azon temporális paraméterek és szószám alapú változók esetében végeztük el, amelyek a korábban elvégzett csoportösszehasonlítási eljárások során szignifikáns különbséget mutattak az EK és az EKZ csoportok között. Az egyes változók klasszifikációs képességének vizsgálata során a szenzitivitást és specificitást a korai szűréshez optimális értékeket figyelembe véve határoztuk meg, azaz a diagnosztikai szenzitivitás maximalizálására törekedtünk a specificitás legalább 50%-on tartása mellett.

A temporális paraméterek és a szószám-alapú változók ROC-elemzésével kapott diagnosztikai jellemzőit az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

Fluencia feladatok	Temporális paraméterek	ROC-analízis eredményei					
		<i>p</i>	AUC	95% CI-	95% CI+	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)
FVF 'a'	Irreleváns megjegyzések átlagos hossza (s)	0.010	0.712	0.569	0.855	80.0	52.0
	Irreleváns megjegyzések összhossza (s)	0.035	0.674	0.523	0.824	80.0	52.0
SzVF Állat	Néma szünetek száma (db)	0.004	0.740	0.598	0.882	76.0	50.0
	Néma szünetek átlagos hossza (s)	0.016	0.702	0.549	0.855	72.0	50.0
	Átlagos szóelőhívási idő (s)	0.001	0.787	0.651	0.922	96.0	62.5
SzVF Élelmiszer	Néma szünetek átlagos hossza (s)	0.031	0.678	0.528	0.828	68.0	52.0
	Átlagos szóelőhívási idő (s)	0.006	0.726	0.587	0.866	76.0	52.0
SzVF Cselekvés	Néma szünetek száma (db)	0.013	0.706	0.562	0.849	72.0	52.0
	Néma szünetek átlagos hossza (s)	0.019	0.693	0.544	0.841	72.0	52.0
	Átlagos szóelőhívási idő (s)	0.024	0.686	0.536	0.837	80.0	52.0

1. Táblázat. A diagnosztikai hatékonyság mérőszámai a temporális fluencia paraméterek esetén. A szignifikáns *p*-érték jelzi, hogy az adott változó a véletlennél nagyobb eséllyel képes a két vizsgálati csoport tagjainak megkülönböztetésére. AUC: görbe alatti terület; CI: konfidenciaintervallum.

		ROC-analízis eredményei					
Fluencia feladatok	Hagyományos paraméterek	<i>p</i>	AUC	95% CI-	95% CI+	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)
FVF 'a'	Hibás válaszok száma	0.116	0.630	0.474	0.785	36.0	88.0
SzVF Állat	Helyes válaszok száma	0.000	0.842	0.734	0.949	100	56.0
SzVF Élelmiszer	Helyes válaszok száma	0.002	0.750	0.616	0.884	76.0	64.0
SzVF Cselekvés	Helyes válaszok száma	0.022	0.689	0.543	0.834	68.0	52.0

2. Táblázat. A diagnosztikai hatékonyság mérőszámai a hagyományos fluencia paraméterek esetén. A szignifikáns *p*-érték jelzi, hogy az adott változó a véletlennél nagyobb eséllyel képes a két vizsgálati csoport tagjainak megkülönböztetésére. AUC: görbe alatti terület; CI: konfidenciaintervallum.

2.5. A változók klasszifikációs képességeinek összehasonlítása

A klasszifikációs képességek összehasonlítása során célunk a szignifikáns klasszifikációs képességet mutató hagyományos és temporális változók összevetése volt. Az „állatok” SzVF feladat során nem volt szignifikáns különbség az AUC-k tekintetében a helyes szavak száma és a néma szünetek száma ($z = 1,433$; $p = 0,151$), illetve az átlagos szóelőhívási idő között, a néma szünetek átlagos hossza azonban alacsonyabb klasszifikációs képességgel rendelkezett a helyes szavak számánál ($z = 1,579$; $p = 0,114$). Az „élelmiszerek” feladat esetén nem jelentkezett

szignifikáns különbség a helyes szavak száma és a néma szünetek átlagos hossza ($z = 0,978$, $p = 0,328$), valamint az átlagos szóelőhívási idő ($z = 0,662$, $p = 0,508$) diszkriminációs képessége között. A cselekvésfluencia esetén a helyes szavak számának klasszifikációs képessége szintén nem különbözött sem a néma szünetek számától ($z = 0,267$; $p = 0,789$), sem a néma szünetek átlagos hosszától ($z = 0,056$; $p = 0,954$), vagy az átlagos szóelőhívási időtől ($z = 0,046$; $p = 0,962$).

V. MEGVITATÁS

1. Tanulmány

Az eredmények alapján a magyar házi orvosok többségében egyetértők és elfogadók az alapellátásban történő demenciaszűréssel kapcsolatban, emellett több, mint kétharmaduk a legelterjedtebb szűrőtesztekkel is elégedett. Ellentmondás fedezhető fel ugyanakkor a házi orvosok demenciaszűréssel kapcsolatos általános nézetei és tényleges szokásaik között: csupán a válaszadók egynegyede alkalmaz kognitív szűrőtesztet a praxisában, míg a túlnyomó többség általános kérdések segítségével tájékozódik a páciens kognitív állapotáról, kis részük pedig egyáltalán nem végez vizsgálatot a demencia felismerése érdekében. Mivel a válaszokból az is kitűnik, hogy a házi orvosok jellemzően borúlátóan ítélik meg a jelenleg rendelkezésre álló demenciaterápiák hatékonyságát, szűrési szokásaik terápiaát nihilizmust is tükrözhetnek.

Az eredményeket áttekintve látható, hogy a házi orvosok véleménye szerint az alapellátásban történő demenciaszűrés egyik legnagyobb akadályát a páciensekre fordítható rövid konzultációs idő (ami Magyarországon átlagosan 6 perc) jelenti. Az időhiány mellett a házi orvosok kiemelték a gyors kognitív tesztek hiányát és az egészségügyi személyzet szükségességét. A fentiekhez hasonló aggodalmakat tükrözött több korábbi európai tanulmány is, ami jelzi a probléma általánosságát. Az alapellátásban tapasztalható limitált konzultációs idők ellenére a szakirodalmi források többsége a célzott szűrés alapellátásba való integrálását szorgalmazza a célzott betegpopuláció esetén.

Az idősök feledékenységével és memóriaproblémáival kapcsolatos – kultúránként eltérő – attitűdök szintén befolyásolhatják a demenciák felismerésének sikerességét. Magyarországon így például a korai tünetek felismerése sok esetben elmarad, amely az időbeni diagnózis felállítását is késlelteti. A kognitív hanyatlással szembeni tolerancia ezzel szemben alacsonyabb szintű lehet azokban az országokban, ahol az idősekre jellemző a családtól való távolabbi, független életvitel (pl. Egyesült Államok), amelyet nagymértékben veszélyeztetne vagy ellehetetlenítene egy ilyen jellegű mentális zavar.

A demenciák általános aluldiagnosztizálása valószínűsíthető okaként az idősek szomatikus betegéseinek prioritizálása is megemlíthető. Mivel a 65 évnél idősebbek körében több mint 65% az aránya az akár több krónikus betegség együttes fennállásának, az emlékezeti funkciók vizsgálata a fontossági lista aljára kerülhet. Lényeges megjegyezni emellett, hogy a demencia progressziója a legtöbb esetben lassú, évekig tartó folyamat; kezdeti szakasza így kevésbé szembetűnő mint egy hirtelen fellépő, akut kivizsgálást igénylő szomatikus, esetenként fájdalommal járó betegségnek.

A validált és standardizált tesztek alacsony arányú alkalmazása a fentiek mellett részben azzal is magyarázható, hogy Magyarországon jelenleg nincs érvényben egy iránymutató, demenciaszűrésre irányuló nemzeti program, amely referenciaforrásként segíthetné a házi orvosok munkáját.

2. Tanulmány

A tézis második tanulmányában a házi orvosok kognitív szűrőeszközök irányába támasztott igényeit fókuszba állítva a verbális fluencia feladatok egy újfajta elemzési megközelítését mutattuk be. A vizsgálat fő eredménye alapján a SzVF tesztek esetében egyes néma szüneteken alapuló temporális paraméterek (a néma szünetek száma, illetve átlagos hossza), valamint az átlagos szóelőhívási idő szisztematikusan különbséget mutat a kognitívan egészséges és az EKZ-val rendelkező vizsgálati személyek között. A fentiekén túl egyik temporális változó sem mutatott szisztematikus különbséget a vizsgálati csoportok között egyik feladat során sem.

A csend alapú paraméterek tekintetében eltérés figyelhető meg a különbségek irányát tekintve: a néma szünetek átlagos hossza és az átlagos szóelőhívási idő nagyobb volt az EKZ csoportban, míg a néma szünetek száma az EK résztvevők esetében volt magasabb. Ennek magyarázata a abban gyökerezik, hogy a néma szünetek meghatározásához igazodva az annotálás során a felvételeken fellelhető összes néma szegmenst megjelöltük – függetlenül azok hosszától. Így tehát néma szünetként jelöltük az előhívott szavak közötti rövid, több esetben minimális néma átmeneteket is. Ezáltal a résztvevők által előhívott szavak mennyisége a felvételeikben előforduló néma szüneteik számát is arányosan befolyásolták. Mivel az EK csoport szignifikánsan több szót produkált a SzVF feladatokban, ebben a csoportban következményképpen a néma szünetek száma is jelentősen megnövekedett.

A néma szünetek szignifikáns klasszifikációs képessége alapján az EK és EKZ csoportok SzVF teljesítményének megkülönböztetése lehetséges lehet csupán a beszédükben előforduló néma szünetek vizsgálata által. A fluencia feladatok szünetekkel történő elemzésének előnye, hogy jelentősen kevesebb munkával és előkészítéssel jár, emellett az

elemzést nyelv és kultúra szempontjából is függetlenné teszi. A tanulmányban leírt előzetes adatokra építve a lehetséges következő kutatások során a minél több és minél jobb minőségű hanganyagok gyűjtésére lenne érdemes fókuszálni annak érdekében, hogy az EKZ-t indikáló pontos referenciaértékeket határozhassunk néma szünetek mennyiségére vonatkozóan.

A korábbi tanulmányokkal összhangban eredményeink megerősítették a SzVF tesztek alkalmazásának FVF tesztekkel szembeni előnyét az EKZ-vel összefüggő kognitív eltérések esetén. Jelen kutatás eredményeinek áttekintése során megfigyelhető, hogy az EKZ csoport tagjai egyik SzVF feladatban sem voltak képesek az EK csoporttal hasonló színvonalon teljesíteni (míg szignifikáns különbség nem állt fent a két csoport között a FVF feladatok esetén). Ez a jelenség a szemantikai hálózatok csökkent működésének következményeként interpretálható, amely jelezheti, hogy az EKZ esetén a károsodás a hippokampális régió túl a szemantikus emlékezethez kapcsolódó mediális temporális agykérgi területeket is érinti. A tanulmányunk egy korábbi keresztmetszeti vizsgálat eredményeit is alátámasztva rávilágít a végrehajtott funkciók vizsgálatának jelentős szerepére az EKZ diagnosztikája során.

VI. KONKLÚZIÓ

A fent részletezett eredmények alapján jelen értekezés új megállapításai a következők:

- I. Bár magyar a háziorvosok többsége ismeri, és elégedett a rendelkezésre álló kognitív tesztekkel, csupán egynegyedük alkalmazza ezeket demenciaszűrés céljából.
- II. Az alapellátásban jelenlévő körülmények, kiemelve a túl rövid konzultációs időt, valamint a költség- és időhatékony kognitív eszközök hiányát, a hatékony demenciaszűrés jelentős akadályának bizonyulnak.
- III. A néma szüneteken alapuló temporális paraméterek sikeresen képesek differenciálni az EK és EKZ csoportokat a SzVF feladatok elemzésekor; a hezitációk és irreleváns megjegyzéseket tekintve azonban nem áll fent szisztematikus különbség a két vizsgálati csoport között.
- IV. Egyes néma szünet-alapú temporális paraméterek klasszifikációs képessége a hagyományosan elemzésben alkalmazott, szószám-alapú változóéval megegyező.
- V. A korábbi tanulmányokkal összhangban eredményeink megerősítették az SzVF tesztek FVF tesztekkel szembeni fölényét az EK és EKZ csoportok megkülönböztetése során, kiemelve a szemantikus hálózat fontos szerepét az EKZ azonosításában.

A világszerte az egészségügyi rendszerre nehezedő súlyos terhek, az elterjedőben lévő telemedicina miatt a távdiagnosztikai rendszerek és eszközök fejlesztése az elmúlt években kiemelt figyelmet kapott a kutatásban.

A verbális fluencia tesztek jelentős előnye a telemedicina szempontjából, hogy eszközigényük minimális, a megfelelő infrastruktúra megléte esetén távolról is rögzíthetők. Tekintettel a rövid és egyszerű felvételükre, egy automatizált kiértékelésű verbális fluencia teszt a telemedicina szolgáltatások mellett az alapellátásbeli háziorvosi rutinba is beépíthető lenne, növelve az időben felismert kognitív zavarok arányát.

VII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Doktori tanulmányaim alatt, illetve a disszertációm megírása során számos embertől kaptam segítséget és támogatást, akiknek ezúton szeretném kifejezni köszönetemet.

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Prof. Kálmán Jánosnak, hogy lehetőséget biztosított a Pszichiátria Klinikán történő munkámhoz, és hogy kitartóan irányított és támogatott doktori tanulmányaim alatt.

Rendkívül hálás vagyok témavezetőmnek, Dr. Gosztolya Gábornak a számtalan telefonos konzultációért, értékes hozzájárulásáért és építő javaslataiért, a kéziratok és a disszertáció véleményezéséért.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Hoffmann Ildikónak és Dr. Pákáski Magdolnának, amiért munkám során mindig fordulhattam hozzájuk szakmai tanácsért.

Köszönöm a közlemények minden társszerzőjének a segítségét és hozzájárulását. Köszönettel tartozom emellett minden, a kutatásokban résztvevő személynek is.

Rendkívül hálás vagyok Imre Nóra barátságáért, aki az elmúlt évek során folyamatosan mellettem állt (ült), és akivel megoszthattam a doktorandusz lét, a kutatás, és a kézirat-írás minden örömét és bánatát. Köszönöm továbbá az összes barátomnak, aki akár a közelben, akár a messzi távolban, akár online, akár offline formában mellettem volt, inspirált, támogatott, vigasztalt, vagy éppen ünnepelt velem.

Végül, de nem utolsó sorban a családomnak szeretném megköszönni a szeretetüket, a rengeteg támogatást, biztatást és türelmet, amit nem csak az elmúlt években, de az egész eddigi életem során kaptam tőlük.