

# **Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon**

**MTA Doktori Értekezés Tézisei  
Dr. Bencsik Krisztina  
2022.**

Szegedi Tudomány Egyetem, Szent-Györgyi Albert  
Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
Neurológiai Klinika



A Sclerosis Multiplex (SM) fiatal felnőtt korban, a központi idegrendszerben (KIR) a baleseti sérülések után a második leggyakoribb, rokkantságot okozó megbetegedés, patomechanizmusában autoimmun, gyulladásszerű és neurodegeneratív folyamatok játszanak szerepet. Napjainkban etiológiájában környezeti-, genetikai- és autoimmun gyulladásszerű folyamatok szerepét feltételezzük, de kiváltó oka nem ismert teljes egészében. Bár fiatal felnőttek között az epilepszia után a második leggyakoribb megbetegedés, a teljes populáció tekintetében ritka kórképnek számít. A WHO adatai szerint a világon megközelítőleg 2,3 millió SM beteg él. Európában 2013-ban 690000 SM-mel élő páciens volt. Fiatal életkorban kezdődő, krónikus, rokkantságot okozó kórkép, mely főként nőket érint. A fiatal életkori kezdet miatt befolyásolja a pályaválasztást, továbbtanulást, családalapítást, gyermekvállalást, a korai rokkantság kialakulása miatt a beteg és családja, gyermekei egzisztenciális lehetőségeit is. Az átlag populációval összehasonlítva az SM-es pácienseknek nagyobb az esélye a társas kapcsolatok felbomlására és a válásra, illetve ezek az események hamarabb következnek be. A betegek 50%-a a fizikális állapotot kifejező Expanded Disability Status Scale (EDSS) skála alapján meghatározott EDSS 3 pont elérésekor (enyhe fizikális károsodottság, mozgáskorlátozottság nélkül), vagy megközelítően 10 évvel a diagnózis felállítása után elveszítik munkájukat. A páciensek SM-mel összefüggő halálozási aránya magasabb, mint a cardiovascularis betegségek, a stroke és a korai diagnózisú emlőrák esetén. Az SM diagnózisának felállítása napjainkban a legújabb diagnosztikus protokollok alapján is klinikai diagnózis, igazolni kell a kórkép térbeli és időbeli disszeminációját. Ugyanakkor, a korai diagnózis és a differenciáldiagnosztika, a klinikai kórforma meghatározása számtalan magas költségigényű vizsgálatot, a beteg gondozása komoly szakmai felkészültségű SM Centrumot igényel. Napjainkban sincs az SM-nek oki kezelése, bár 15 különböző betegségmódosító terápia áll rendelkezésünkre, mely farmakonok képesek megváltoztatni a kórkép természetes lefolyását, késleltetni a rokkantság kialakulását, ugyanakkor teljes gyógyulást nem eredményeznek.

A legújabb szakmai ajánlás szerint a betegeket olyan SM Centrumban kell kezelni, ahol a diagnózis felállításához szükséges személyzeti és infrastrukturális feltételek biztosítottak. Az SM Centrumban a teljes terápiás spektrumot képesek alkalmazni, a gyógyszerek mellékhatását képesek menedzselni, minden kórformát tudnak a protokollnak megfelelően kezelni. A betegségmódosító kezelések teljes spektrumát csak olyan SM Centrumban írhatják fel, ahol tudják biztosítani a következőket: a páciensek teljes körű kivizsgálását, megfelelő monitorozásukat, az esetleges mellékhatások azonnali észlelését és azok elhárítását, valamint ahol rendelkezésre áll az intézményi háttér a beteg komplett ellátásához. A páciensek ellátásának minőségbiztosítási indikátora, hogy az adott centrum képes-e vizsgálni a betegek pszichopatológiai tüneteit. Mindezek a gyógyszerek magas költsége mellett, további komoly anyagi terhet rónak a finanszírozóra. A költségek tervezéséhez elengedhetetlen a konkrét betegszám, a páciensek kórformájának, állapotának ismerete, ami magas költség- és időigényes epidemiológiai vizsgálatokat és betegregiszterek meglétét igényli. Az SM terápiás regiszterek részint kutatási adatbázisként, részint „klinikai minőségbiztosítási adatbázisként” működnek. Mindezek alapján belátható, hogy bár az SM ritka megbetegedés, a társadalmi jelentősége messze túlmutat a betegszám alapján várhatótól.

Neurológusként kutatásaim során az SM pszichopatológiai tüneteire, továbbá epidemiológiai vizsgálatokra összpontosítottam.

## 1. HÁTTÉR

### 1.1. A Sclerosis Multiplex természetes lefolyása, kórformák

Az SM a betegség természetes lefolyását tekintve heterogén. Rendkívül változatos tünettannának köszönhetően megjósolhatatlan formában és mértékben befolyásolja a páciensek fizikai és kognitív állapotát, emocionális státuszát, az egészséggel összefüggő életminőségüket. Az első, korszerű fenotípusra vonatkozó klasszifikációt Lublin közölte 1996-ban. Ez alapján megkülönböztetünk

benignus, relapszáló-remittáló (RRSM), relapszáló-progresszív (RPSM), szekunder progresszív (SPSM) és primer progresszív (PPSM) kórformát. A páciensek többségének első klinikai tünetei 20-40 éves életkor között jelentkeznek, de gyermekkori (16 év alatt) és 50 év feletti életkorban is kezdődhet, ezek a betegek a mindekori SM populáció 5-10%-át jelenti. A páciensek közel 90%-ban a kórlefolást az első évtizedben akut, vagy szubakut kezdetű, kiszámíthatatlanul jelentkező rosszabbodások (relapszus, exacerbáció, attack) jellemzik. Ezen relapszusok kapcsán új neurológiai tünetek jelennek meg, ismét jelentkezik egy korábbi tünet, vagy a beteg maradványtünetei súlyosbodnak. A tünetek jelentkezésekor a betegnek nincs infekciója és a szimptomák legalább 24 órán át fennállnak, az előző exacerbációtól legalább 30 nap eltelt. A betegség klinikai aktivitását az évente jelentkező relapszusok számával és súlyosságával jellemezzük. A kórlefolást kezdetén a relapszusok spontán remisszióba kerülnek 10-12 hét alatt. Az első években a remisszió teljes, majd a későbbiekben a relapszusok maradványtünetekkel „gyógyulnak”, és a halmozódó károsodottság súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezet. A páciensek 50%-a 15 év után, 90%-a 25 év után kezdetben relapszusokkal, majd relapszusok nélküli progresszív lefolást mutat. Az SM ezen fenotípusát nevezzük szekunder progresszív kórformának.

A páciensek 10-15%-ának betegsége a kezdetektől myelopáthiára utaló, fokozatosan romló klinikai tünetek formájában jelentkezik. Ezt a fenotípust primer progresszív formának nevezzük. Ebbe a csoportba sorolnak be egy ritka entitást (1-5%), a relapszáló-progresszív formát, mely esetén a relapszusokat nem követi teljes remisszió, továbbá az exacerbációk között is lassú romlás észlelhető a páciens állapotában. A PPSM fenotípusban a betegek életkora az első tünetek jelentkezésekor 35-50 év között van, 5 éven belül súlyosan mozgáskorlátozottá válnak, kb. 10-12 év után a páciensek 90%-a ágyhoz kötött.

A Lublintól származó klasszifikáció szerint benignus SM-nek tekintettük azt a fenotípust, amikor a betegnek legalább 15 év kórtörténet után az EDSS pontszáma 0-3 pont között volt. Az elmúlt évtizedben a kórkép természetes kórlefolását vizsgáló tanulmányok alapján a benignus SM léte megkérdőjeleződött. Bebizonyosodott, hogy azok a páciensek, akiknek betegsége első két évében 1 relapszusuk volt, több mint 20 évvel élnek tovább, mint azok, akik ennyi idő alatt 3, vagy annál több relapszust szenvedtek el. Továbbá arra is fény derült, hogy az EDSS 3 pont elérése után minden esetben közel azonos sebességgel progrediál a betegség. Tehát hosszútávon az a páciens is súlyosan mozgáskorlátozottá válik, akinek a betegsége első 10-15 évében kevés relapszust észleltünk.

Az elmúlt 20 évben az SM diagnosztikájának fejlődése és a természetes kórlefolásról szerzett ismereteink alapján szükségessé vált egy új fenotípusra vonatkozó terminológia, amely 2014-ben jelent meg, majd 2016-ban módosították. Az új klasszifikáció az SM két fő típusát különíti el: a relapszáló-remittáló és a progresszív kórformát. Megkülönbözteti a klinikai tünetek nélkül SM-re utaló radiológiai eltérések állapotát, amit radiológiailag izolált szindrómának (RIS) nevez. Az SM első klinikai megjelenését klinikailag izolált szindrómának (CIS) tartjuk és az RRSM spektrumába soroljuk. A progresszív fenotípus spektrumába tartozik a PPSM, az SPSM, valamint az RPSM. Az RRSM csoporton belül a klinikai és MRI aktivitás, továbbá az alkalmazott betegségmódosító kezelés hatása alapján elkülönítünk aktív, valamint inaktív betegséget. A klinikai betegség aktivitás akkor áll fenn, ha a páciensnek újabb relapszusa volt, és/vagy EDSS progresszió következett be. Radiológiai aktivitás bizonyításához MRI felvételen legalább egy új gadolinium halmozó T1 lézióknak és/vagy új T2 lézióknak és/vagy a már meglévő T2 lézió(k) növekedésének kell bekövetkeznie.

Inaktívnak tekintjük a páciens betegségét akkor, ha az teljesíti a NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) kritériumait: a beteg relapszus mentes, nincs EDSS és MRI paraméterekben észlelt progresszió. A progresszív fenotípusnak 4 alcsoportját különíti el az új klasszifikáció, a fentebb ismertetett MRI paraméterek, EDSS progresszió, relapszus alapján. Ezek az altípusok: az aktív-nem progresszív, aktív-progresszív, nem aktív-progresszív és a stabil formák.

## 1.2. A Sclerosis Multiplex diagnosztikus kritériumai

Az SM diagnosztikáját a képalkotó vizsgálatok, elsősorban a mágneses rezonanciás (MR) képalkotás, a liquor analitikai módszerek fejlődése, a kiváltott válasz vizsgálatok alkalmazása (vizuális kiváltott válasz-VEP, szomatoszenzoros kiváltott válasz-SSEP) forradalmasította. Ezen diagnosztikus eszközök elterjedése előtt a biztos diagnózist csak post mortem lehetett felállítani. A Schumacher diagnosztikai rendszer még csak klinikai megközelítést tartalmazott. A kórkép bizonyításához igazolni kellett, hogy a páciens KIR-i tünetei térbeli és időbeli disszemináltak, az alternatív diagnózisokat pedig ki kellett zárni. Az első MRI vizsgálatokra épülő kritérium rendszert Poser publikálta 1983-ban. A Poser kritériumok alapján megkülönböztettünk klinikailag határozott, vagy valószínűsíthető, illetve paraklinikai vizsgálatokkal alátámasztott és klinikailag határozott, továbbá paraklinikai vizsgálatok alapján valószínűsíthető csoportot. A paraklinikai bizonyítékok közé tartoztak az MR-rel igazolt multiplex fehérállományi léziók, a liquorból kimutatott oligoclonalis gammopathia (OGP), vagy emelkedett IgG-index, továbbá a VEP és SSEP vizsgálatok eredményei. A Poser protokoll a PPSM diagnózisát nem tárgyalta.

Az immunmoduláló kezelések napi gyakorlattá válása szükségessé tette, a minél korábbi diagnózis és betegségaktivitás bizonyítását. Ezért 2001-ben jelent meg az új McDonald diagnosztikus kritérium rendszer, amit 2005-ben, 2010-ben és legutóbb 2017-ben módosítottak.

A Poser kritériumokhoz képest, McDonald alapján a diagnózis lehet SM, lehetséges SM (ebbe a kategóriába tartoznak a CIS-es betegek, akár monoszimptomás, akár multifokális tünetekkel jelentkezik a kórkép), illetve nem SM. A betegség diagnózisának felállítása változatlanul klinikai tünetek alapján történik, igazolni kell a szimptomák térbeli és időbeli disszeminációját.

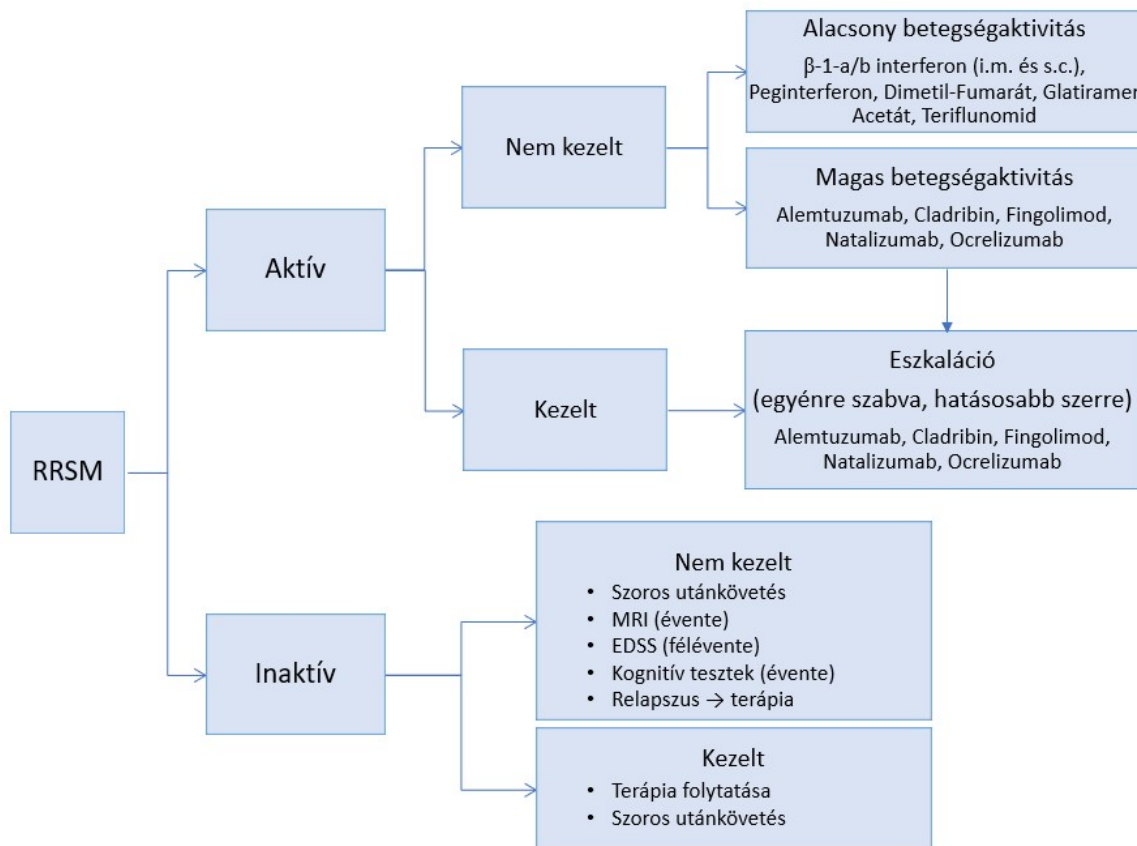
A 2017-es McDonald kritériumok „újítása” a korábbiakhoz képest, hogy a CIS-ből klinikailag definitív SM (CDSM) diagnózisát segíti elő a liquor immunológiai és MRI vizsgálati eredmények alapján. Az első tünetek jelentkezésekor liquorból igazolt OGP bizonyítja az SM időbeli disszeminációját. Szintén a CIS páciens első MRI vizsgálata alapján igazolható a térbeli disszemináció, amennyiben a koponya és gerinc MRI a „típusos lokalizációkban” (periventricularis, juxtacorticalis, infratentorialis, spinalis) legalább két helyen, egy, vagy annál több T2 léziót mutat. Amennyiben a CDSM igazolt, az MRI-vel detektált léziók száma, gadolinium halmozása alapján már az első tünet jelentkezésekor bizonyítható a betegség aktivitása, a kórkép aktivitása alapján a betegségmódosító kezelések megkezdése indokolt.

## 1.3. A Sclerosis Multiplex kezelése

Az SM kiváltó oka nem ismert, így oki kezelés sem áll rendelkezésünkre. Terápiás stratégiánk az akut relapszus kezelése, a betegségmódosító terápiák alkalmazásával a kórkép természetes lefolyásának megváltoztatása, továbbá a krónikus maradványtünetek szimptomás kezelésére fókuszálnak.

Az akut relapszust megadósító steroid terápiával kezeljük Beck 1992-ben megjelent vizsgálata alapján, 3-5 napig napi 1 gramm methylprednisolon intravénásan (i.v.) infúzióban, majd 10 napig napi 1mg/testsúly/kg methylprednisolon per os (p.o.). Ez a kezelés nem változtatja meg az SM természetes lefolyását, mindössze a spontán remisszió idejét rövidíti le, 10-12 hétről 1-2 hétre. Jelen disszertációnak nem célja az SM betegségmódosító kezelésére vonatkozó részletes ismertetés, ezért ezen terápiákra az alábbiakban egy ábrát adok meg, amely a betegségaktivitásnak megfelelően tartalmazza az adott gyógyszer indikációs helyét (1. ábra).

**1. ábra: A betegségmódosító kezelésekkel történő terápia algoritmus relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben**



RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, EDSS: kiterjesztett rokkantsági skála, i.m.: intramuszkuláris, s.c.: szubkután.

1.4. Psychopatológiai tünetek és az életminőség változása Sclerosis Multiplexben

1.4.1. A kognitív funkciókárosodás és vizsgálata SM-ben

A SM klinikai jellemzőinek kutatása során évtizedekig elfogadott nézet volt, hogy a betegségben kognitív funkciózavar, pszichopatológiai tünet csak krónikus stádiumban jelenik meg. Az elmúlt két évtizedben bebizonyosodott, hogy az SM bármely fenotípusában, a páciens bármely életkorában jelentkezhet a kognitív funkciókárosodás: CIS betegekben prevalenciája 10%, a teljes SM populációban 43-70%. A kognitív funkció romlása akut relapszusként is előfordulhat. A kognitív funkció a legfontosabb tényezője a munkaalkalmasságnak, az alkalmazási státusznak, a betegellátáshoz kapcsolódó szociális költségeknek, a kezelések pontos betartásának, a mentális egészségnek. A kognitív deficit nem globális SM-ben, tipikusan csak néhány kognitív tünetet érint, a leggyakoribb az információ feldolgozási sebesség, ritkábban verbális és vizuális memória zavar jelentkezik. A pácienseknek időszakos memória és végrehajtó funkció zavara alakul ki. A deficit lehet enyhe fokú, amit az érintett, vagy környezete nem vesz észre. A betegek között nagy különbségek észlelhetők, főként az eltérő kompenzációs kapacitások (kognitív rezerv) miatt. A pácienseknek a kognitív deficittel szembeni reális megítélése is rendkívül különböző. Enyhe károsodás esetén nem ért egyet a deficit meglétével, vagy depresszió miatt túlértékelés alakul ki. A kognitív funkciózavar gyakran motoros és/vagy szenzoros tünetekkel együtt jelenik meg, így a fizikális károsodás következményének tekinti. A kognitív deficit a napi gyakorlatban nincs a neurológus gondolkodásának frontvonalában, de a páciens számára ugyanolyan fontos, mint az EDSS pontszámmal kifejezhető károsodás, vagy az MRI léziószám változása. A kognitív státusz vizsgálata időigényes, speciális tesztek, gyakorlattal rendelkező

magasan képzett szakembert (neuropszichológus) igényel. Ezek a feltételek csak kevés SM centrumban állnak rendelkezésre, a napi gyakorlat számára nem átültethető. SM-ben a leggyakrabban használt validált neuropszichiátriai tesztek a „Breif Repeatable Battery (BRB-N) és a „Minimal Assessment of Cognitiv Function in MS (MACFIMS). Ezeket a teszteket neuropszichológusok végzik, és 45-90 percet vesznek igénybe. Súlyos ellentmondás, hogy a kognitív diszfunkció vizsgálatához szükséges szakemberekkel az SM centrumok nem rendelkeznek, ugyanakkor a deficit felismerése, kezelése az SM betegellátás minőségi indikátorának számít. Éppen ezért a napi gyakorlat számára szükségessé vált egy olyan rövid mérőeszköz, amely megfelelő megbízhatósággal, validitással, érzékenységgel, specificitással rendelkezik, szélesebb körű és pontos kognitív vizsgálatot tesz lehetővé. Ez a teszt a DW Langdon és mtsai által 2012-ben publikált „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis” (BICAMS). Javaslatuk alapján célszerű a BICAMS teszt nemzeti validálását minél több országban, minél több nyelven létrehozni. Javasolják a BICAMS rutin klinikai gyakorlatban történő használatát, továbbá a nemzetközi klinikai vizsgálatokban a validált tesztek alkalmazását a kognícióra vonatkozó végpontokban.

#### 1.4.2. A kóros fáradékonyság (fatigue) patomechanizmusa, vizsgálata

A fatigue, vagy kóros fáradékonyság egy olyan tünet, amely neurológiai vizsgálattal nem objektivizálható, ugyanakkor rontja a beteg életminőségét, korlátozza a személyes kapcsolatokat és fizikális vizsgálattal tünetmentes esetekben is a munkaképesség elvesztésével járhat. Definíciója az American Multiple Sclerosis Council irányelve alapján: „egy szubjektív fizikális és/vagy mentális energia hiánya, amit elszenvedője vagy annak ápolója úgy él meg, hogy akadályozza őt a megszokott vagy végrehajtani kívánt tevékenységében”. A fatigue-ot észlelő betegek különböző módon ítélik meg ezt a tünetet, sokan az SM „leginkább megnyomorító” szimptomájának tekintik. A kóros fáradékonyság egy összetett tünet, melyet 3 alapvető jelenség jellemez: 1. gyengeség/napközbeni fáradtság érzés, 2. patológiás kimerülés, 3. stresszre rosszabbodó tünetek. Túlnyomórészt a nap második felében jelentkezik. A fatigue lehet primer, ami az SM-hez társul, és lehet szekunder, ami gyógyszerek, a testhőmérséklet emelkedése, depresszió, alvászavar, fájdalom következtében jön létre. Prevalenciája változó, pont prevalenciája 28-68% közötti, de élettartam prevalenciája akár 92% is lehet.

Kialakulásának háttere ma sem tisztázott teljes egészében. Nagy valószínűséggel multifaktoriális eredetű. Felmerül a nem megfelelő perifériás oxigén felhasználás és a demyelinizáció következtében kialakuló vezetési zavarok szerepe. A gyulladásos cytokinek hatására vonatkozó kutatási eredmények ellentmondásosak, egyes vizsgálatokban összefüggést tudtak kimutatni, míg más vizsgálatok ezt cáfolták. Hasonló korú egészséges és SM-es betegek agyának glükózfelhasználását vizsgálva FDG-PET-tel igazolódott, hogy SM-es páciensekben az agy glükózfelhasználása 9%-kal csökken a kontroll csoporthoz képest. A hypometabolizmus érinti az agykérget, a subcorticalis nucleusokat, a periventricularis fehérállományt és az infratentorialis struktúrákat. A legjelentősebb csökkenés a frontalis, parietalis és occipitalis cortexben és a hídban volt. Fatigue-os és nem fatigue-os SM betegek vizsgálata esetén a kóros fáradékonysághoz társuló metabolikus aktivitás csökkenés a prefrontalis és motoros cortexben, a putamenben és a jobb supplementer motoros areaban volt kimutatható.

A kóros fáradékonyságnak 3 formáját különböztetjük meg: motoros vagy fizikális, mentális vagy kognitív és szociális fatigue-ot. A kóros fáradékonyságot önkitöltős kérdőívvel mérjük. A legrészletesebb, a fatigue mindhárom formáját (motoros, kognitív, szociális) értékelő tesztet „Fatigue Impact Scale (FIS)” Fisk dolgozta ki 1991-ben. A FIS kérdőívvel összesen 160 pont érhető el, 40 ponttól tekintjük kórosnak az értéket és igazoltnak a fatigue meglétét.

#### 1.4.3. Pszichiátriai betegségek incidenciája és prevalenciája SM-ben

SM-ben a pszichiátriai kísérőbetegségek jelentősen rontják a páciens életminőségét, az SM következtében kialakult kognitív deficitet, nagyobb mértékű kóros fáradékonyság alakul ki, továbbá befolyásolják a betegségmódosító kezelések pontos betartását. A tanulmányok többsége a depressziót

és szorongást vizsgálja, kevés figyelmet szentelnek a vizsgálatokban a többi pszichiátriai kísérőbetegségnek, mint a bipoláris affektív zavar, pszichózis, szkizofrénia, alkohol és drogfogyasztás és függőség, potenciális klinikai jelentősége ellenére. Az irodalmi adatok főként Nyugat-Európából és Észak-Amerikából származnak, a világ többi része alul-, vagy egyáltalán nem tanulmányozott.

Ma már elfogadott, hogy SM-ben a depresszió és a szorongás előfordulása gyakoribb, mint az átlag populációban, bár az adatok rendkívül heterogén SM betegcsoportból származnak és a vizsgáló módszerek is különbözőek. Éppen ezért nem meglepő, hogy a depresszió prevalenciája 6,94-70,10% között változik, ugyanakkor a népességalapú tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy SM betegekben a prevalencia magasabb, mint az átlag populációban.

A szorongás prevalenciája 1.2-44.6% között változik az irodalmi adatok alapján. A betegség korai stádiumában akár a páciensek 43-70%-át érintheti. A szorongásnál is ritkábban vizsgált az alkoholabúzus és alkoholfüggőség. A pszichózis prevalenciája SM betegekben 0,41-7,46%, az SM kezdetén a szkizofrénia prevalenciája 0,06%, míg az SM diagnózis időpontjában 0,08%. Kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre az átlagpopulációhoz viszonyított prevalenciáról, ezek ellentmondásosak, néhány tanulmány az SM páciensek nagyobb érintettségét vélelmezi. A fentiekből is látható, hogy az SM betegek ellátása túlhaladja a rutin neurológiai vizsgálatok által megszerzett információk menedzselését, interdiszciplinális szemléletet és számtalan megbízható, validált pszichometria teszt alkalmazását teszi szükségessé.

#### 1.4.4. Életminőség vizsgálata SM betegekben

Az első SM betegek életminőségére vonatkozó publikáció 1992-ben jelent meg. A tanulmányban gyulladáscsökkentő bélbetegséggel, rheumatoid arthritis-szel és SM-mel élő páciensek életminőségét hasonlították össze. A három csoportból az SM betegek ítélték meg a legrosszabbnak az életminőségüket.

A WHO 1948-as egészségdefiníciója szerint az egészség nem csak a betegség, illetve fogyatékosság hiányát, hanem a teljes testi, szellemi és szociális jólét állapotát jelenti. Az egészséggel összefüggő életminőség - Health-related quality of life (HRQoL) - az életminőség azon aspektusát jelenti, melyek az egyén egészségi állapotával összefüggnek. A HRQoL a fizikális, mentális és szociális egészségen alapul. Vizsgálata életminőség kérdőívekkel történik. Ezek lehetnek általánosak, specifikusak és kombináltak. Az általános kérdőívek az átlagpopuláció állapotfelmérésére alkalmasak, a speciálisak „betegség specifikus” kérdéseket tesznek fel, a kombináltak az általános és specifikus kérdőívek összekapcsolódását jelentik. Az általános HRQoL kérdőíveket, mint a Health Survey: SF-12, Medical Outcomes study Short Form Health Survey: SF-36, Sickness Impact Profile: SIP, korábban több SM tanulmányban használták. Ezek az eszközök lehetővé teszik más betegcsoportokkal, vagy egészséges populációval való összehasonlítást, de az SM-re jellegzetes egyedi és fontos doméneket figyelmen kívül hagyják, vagy alábecsülik. A terápiás hatás megítélésének vizsgálata során az SF-36 padló-plafon effektusa limitálja a kérdőív hasznosságát. Vickrey és mtsai 1995-ben publikálták a Multiple Sclerosis Quality of Life-54 kérdőívet (MSQoL-54), amely a legrészletesebb életminőség vizsgálati eszköz SM betegekben. Ez egy kombinált kérdőív, amely a Short Form-36 (SF-36) általános és 18 SM specifikus kérdésből áll. Az így kapott kérdőív egyrészt alkalmas az SM páciensek problémáinak feltárására, másrészt az eredmények összehasonlíthatók az átlagpopulációval. Az MSQoL-54-et több nyelvre validálták, napjainkban a klinikai tanulmányokban a leggyakrabban használt vizsgálati eszköz.

#### 1.5. Betegregiszterek Sclerosis Multiplexben

Az SM a teljes populáció tekintetében ritka betegség, ezért epidemiológiai vizsgálatokra a morbiditási és mortalitási adatok nem alkalmasak. Az epidemiológiai vizsgálatok a prevalencia és incidencia adatokra épülnek. A prevalencia megmutatja, hogy egy adott földrajzi területen, egy adott időpontban 100000 lakosra számítva mennyi egy adott betegségben érintettek száma. Az incidencia ugyanilyen körülmények között az évente frissen diagnosztizált páciensek számát határozza meg. Az SM

prevalenciája a diagnosztikai lehetőségeknek és protokolloknak megfelelően az elmúlt 60 évben folyamatosan nőtt. Az egyes földrajzi területek és a különböző népcsoportok között is különbségek figyelhetők meg az SM-ben érintett betegek számát tekintve. Az SM-re vonatkozóan magas prevalenciájú területek Észak-Amerika (standardizált prevalencia:164,6-153,2-177,1), Észak- és Nyugat-Európa (127,0-115,4-139,6), és Ausztrália (91,1-81,5-101,7). Alacsony prevalenciájú területek Kelet-Afrika (3,3-2,9-3,8), Közép-és Szub-Szaharai Afrika (2,8-2,4-3,1) és Óceánia (2,0-1,71-2,29). Az irodalmi adatokból ismert egy észak-déli geográfiai prevalencia rizikó, az északi területeken a legmagasabb az SM előfordulása, a mérsékelt égövön közepes a rizikó, egyenlítőhöz közelítve az SM előfordulása rendkívül alacsony. A világ különböző pontjain más és más módszerekkel határozzák meg az SM-ben érintett betegek számát. Leggyakrabban az egészségügyi biztosítási adatbázisokat használják, amely adatok az érintett páciensek számának meghatározásán kívül egyéb paraméterek vizsgálatára (kórforma, kezelési státus, fizikális állapot, kognitív funkciók) nem alkalmasak. Az első SM regisztert („Danish Multiple Sclerosis Registry” - DMSR) Dániában hozták létre 1956-ban. A DMSR alapításának pénzügyi támogatója 1956-ban az „American Multiple Sclerosis Association” volt. A regiszterbe az epidemiológiai vizsgálatokhoz az adatokat a neurológiai osztályok, háziorvosi praxisok és rokkantság elbírálását végző (Disability Insurance Court) hatóság adatai alapján gyűjtötték. A DMSR alapítását követően 1966-ban a finanszírozást és működtetést a Dán Sclerosis Multiplex Társaság (Danish Multiple Sclerosis Society), majd 1986-tól a Danish Institute for Clinical Epidemiology, végül 1999-től az University of Southern Denmark vette át. A betegségmódosító kezelések bevezetését követően 1996-ban szintén elsőként a világon létrehozták a Dán SM Terápiás Regisztert („Danish Multiple Sclerosis Treatment Register” - DMSTR). Ennek a regiszternek akkor a fő célkitűzése az volt, hogy az elsőként bevezetett betegségmódosító kezelés, az interferon-béta-1b (IFN- $\beta$ ) hosszútávú hatásosságát és a gyógyszerrel szemben képződő neutralizáló antitestek kezelésre gyakorolt hatását vizsgálják. A későbbiekben a DMSTR kutatási adatbázisból „klinikai minőségbiztosítási” adatbázissá vált, jelenleg pedig fő célja, hogy a különböző SM terápiák alkalmazása során a napi gyakorlat számára gyűjtsön adatokat és ezek az eredmények „minőségi indikátor” szerepet töltsenek be. A terápiás regiszterben 2016-ban több, mint 8400 beteg adatai szerepeltek. A dán regisztert követően több nemzeti regiszter jött létre világszerte, 1996-ban indult a North American Consortium for MS Centers (NARCOMS), amely fél évente gyűjt adatokat a betegekről, 2015-ben 38000 páciens adatát tartalmazta. A Swedish MS Registry (SMSreg) 1997-ben kezdte meg működését, 2015-ben 14500 beteg adatait rögzítették, akkor Svédországban a becsült esetszám 17500 volt. Norvégiában a Norwegian MS Registry 2011. december 31-én 5100 páciens adatait tartalmazta, ami az akkori beteg populáció megközelítően 60%-át jelentette. A 2011-ben, illetve 2002-ben indult olasz és német nemzeti regiszterek megközelítően 20000 és 30000 páciens adatait tartalmazták 2011. végén. A kelet-közép európai régióban 2007-ben indult a horvát nemzeti SM regiszter, amely elsődlegesen az SM terápiák gazdaságosságát vizsgálja. A nemzeti SM regiszterek mellett nemzetközi, több országot átívelő regiszterek is léteznek. Ezek közül az első a „European Database for Multiple Sclerosis” (EDMUS) 1992-ben kezdte meg működését, alapjául az 1976-ban létrehozott Lyon Database szolgált. Az alapítástól számítva az EDMUS adatbázishoz 2014-ig 42 országból, több mint 286 SM-Centrum csatlakozott. Kb. egy évtizeddel később indult az iMED adatbázis, amely 150000 páciens adatait tartalmazza. Míg korábban az SM regiszterek a betegszám meghatározását szolgálták, az elmúlt két évtizedben a betegségmódosító kezelések bevezetésével funkciójuk megváltozott. A placebo-kontrollált kettős vak klinikai vizsgálatokban szűrt, beválasztási és kizárási kritériumok alapján szelektált, homogén betegpopuláció vesz részt, a tanulmányok viszonylag rövid ideig tartanak, ezek alapján az adatok nehezen adaptálhatók az individuális páciensre. Ezzel szemben a regiszterek nem szelektált betegpopulációról, hosszú távú (akár évtizedes) utánkövetéssel, a napi gyakorlat számára adják meg az adott terápia „értékét”.

Az SM klinikai tünetei közül ma már nem csak az EDSS pontszám tükrözte szimptomákat, hanem a pszichopatológiai változásokat is figyelembe vesszük. A betegek elvárása, hogy ne csak a fizikális



állapotukat vizsgáljuk, hanem az életminőség változásáról, a kórkép és az egyes terápiák terhekre és a születendő gyermekekre gyakorolt hatásáról, az MRI paramétereik változásáról is kapjanak felvilágosítást, így a betegregiszterek egyre inkább újra „tudományos regiszterré” válnak.

Magyarországon nincs egységes az egész országra kiterjedő SM regiszter. Az SM betegek ellátására szolgáló SM Centrumok 1996-ban alakultak meg, az első betegségmódosító kezelések bevezetésekor. Akkor a rendelkezésünkre álló betegszám meghatározására szolgáló epidemiológiai adat Pálffy és munkatársaitól 1983-ból Baranya megyéből származott, mely alapján a prevalencia 37/100000 volt. A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján 1960 óta működött SM szakambulancia, melynek alapítója Prof. Dr. Heiner Lajos volt. Kezdetben Csongrád-megye, majd a 90-es évektől Bács-Kiskun-, Békés-, Jász-Nagykun-Szolnok megye pácienseivel is bővült az ellátottak köre, a progresszivitási elvnek megfelelően. A Poser diagnosztikus kritérium napi gyakorlattá válásának köszönhetően 1993-ban létrehoztuk először Szeged város lakosaira, majd a Csongrád megyei páciensekre egy „papír alapú” regiszter, amelyet a későbbiekben 2012-ben a klinika által ellátott teljes betegkörre kiterjesztettünk, továbbá elektronikussá tettünk. Az elektronikus regiszter pénzügyi és személyzeti forrását 2012-től egy európai uniós pályázat (Magyar-Szerb IPA Határon átnyúló Együttműködési Program: HUSERB/1002/214/082) és a Szegedi Neurológiáért Alapítvány biztosította. A regiszterben jelenleg több mint 950 páciensre vonatkozó adat áll rendelkezésre, amely a magyar SM beteg populáció 10%-a.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az SM-ben használt leghatékabban életminőség vizsgálatára alkalmas MSQoL-54 kérdőív magyar nyelvre történő validálása, a páciensek életminőségét befolyásoló tényezők meghatározása.
2. A kóros fáradékonyság - Fatigue felméréséhez szükséges FIS kérdőív magyar nyelvre validálása.
3. Az SM betegek kognitív funkciókárosodását a napi gyakorlatban vizsgáló BICAMS kérdőív magyar nyelvre validálása.
4. Az SZTE, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján Működő SM Centrum által ellátott betegek számára elektronikus SM Regiszter létrehozása, a regiszter adatai alapján epidemiológiai vizsgálatok végzése.
5. A Szegedi SM regiszter adatai alapján a betegség prevalenciájának meghatározása.
6. Az SM betegek halálokának vizsgálata és a standardizált halálozási együttható meghatározása.
7. A BICAMS teszt alapján az SM páciensek kognitív károsodottságának felmérése.

## 3. PSYCHOMETRIAI TESZTEK VALIDÁLÁSA MAGYAR NYELVRE

3.1. SM betegek életminőségét vizsgáló MSQoL-54 kérdőív validálása magyar nyelvre, a magyar SM páciensek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők feltárása

### 3.1.1. Bevezetés

Az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) egy olyan többdimenziós struktúra, ami magába foglalja a fizikális, mentális és szociális jólétet. Az elmúlt 3 évtizedben a HRQoL meghatározására számos kérdőívet fejlesztettek ki az Egyesült Államokban (USA) és Nyugat-Európában. Az önkéntes kérdőívek a páciens saját becslése alapján határozzák meg, hogy hogyan ítélik meg a betegségüket. Az első és leggyakrabban használt SM specifikus eszköz az MSQoL-54 kérdőív, melyet Vickrey fejlesztette ki angol anyanyelvű betegek számára. Ez egy kombinált kérdőív, amely az SF-36 általános egészséggel kapcsolatos kérdéseit és 18 SM specifikus kérdést tartalmaz. Az 54 kérdést felölelő kérdőív 14 alskálából áll. Az alskálák a következők: 1. fizikai egészség, 2. fizikai problémák miatti korlátozottság, 3. lelki problémák miatti korlátozottság, 4. fájdalom, 5. lelki egészség, 6. energizáltság, 7. általános egészségi állapot, 8. társas kapcsolatok, 9. kognitív funkció, 10. egészségügyi problémák miatti aggodalom, 11. általános életminőség, 12. szexuális funkció, 13. szexuális elégedettség, 14. egészségváltozás miatti aggodalom. A 14 alskála pontjai alapján két fő részre oszthatjuk az eredményeket, meghatározhatjuk a fizikális- és a mentális állapot összegzett pontszámát. Az így kapott

kérdőív alkalmas az SM betegek életminőségének felmérésére és az általános rész használatával a páciensek összehasonlíthatók az átlagpopulációval. Az átlagpopulációs összehasonlítással kiküszöbölhetők az eltérő szociokulturális-, egészségügyi ellátási-, gazdasági háttérből fakadó különbségek, így válik a kérdőív alkalmassá csoportelemzésekre eltérő populációk összehasonlításakor a klinikai vizsgálatokban. A kérdőívet a magyar verzió megjelenése előtt validálták olasz, francia, japán és török nyelvre. Az SM-ben alkalmazott betegségmódosító kezelések (DMD) korai klinikai vizsgálataiban a HRQoL nem szerepelt vizsgálati végpontként. Ennek fő oka, hogy nem rendelkezünk megfelelő vizsgálati eszközökkel, továbbá a meglévő HRQoL kérdőívek különböző nyelvekre történő validálása sem történt meg. Napjainkban a törzskönyvezési hatóságok támogatják a krónikus betegségekkel küzdők életminőségének felmérését, mivel ez a páciensek nézőpontjából kiegészítő információt szolgáltat a terápia tünetekre kifejtett hatását illetően, ami jelenleg más tapasztalat-alapú eszközökkel nem mérhető.

A számtalan életminőség skála közül választásunk a magyar nyelvre történő validálás során azért az MSQoL-54-re esett, mert a kombinált kérdőív az SM szinte minden doménjét lefedi és a klinikai vizsgálatok során a legtöbb értékes információt biztosítja. Tudjuk, hogy az SM páciensek alacsonyabb életminőséggel rendelkeznek, mint az egészséges populáció. Az irodalomból ismert, hogy az SM betegek életminőségüket rosszabbnak ítélik meg, mint az epilepsziában, Parkinson kórban, diabetes mellitusban érintettek. Munkánk megjelenése előtt nem volt az irodalomban arra vonatkozóan adat, hogy az egyes társbetegségek milyen hatással vannak SM páciensekben az egészséggel összefüggő életminőségre. Fontos kérdés, hogy a páciens fizikális állapotát tükröző EDSS, a betegség tartam, a kognitív funkció, a depresszió és szorongás mennyiben befolyásolja az életminőséget. Ha az életminőség fizikális és mentális területét külön vizsgálják, a fizikális QoL a fáradékonysággal, depresszióval és az EDSS-szel mutat összefüggést, míg a mentális egészséget a depresszióval és a fáradékonysággal hozzák összefüggésbe SM betegekben. Ha globálisan vizsgáljuk az életminőséget, a depresszió rontja leginkább. Az EDSS, a fatigue és az alvászavar a fizikális életminőséget rontják. A depresszióról és az EDSS-ről megállapították, hogy az MSQoL-54 minden alsóskáláját rontják.

Vizsgálatunkban fő célkitűzésünk volt: 1. az MSQoL-54 kultúrák közötti adaptációja és érvényesítése Magyarországon, 2. felmértük a kísérőbetegségek hatását az életminőségre SM páciensekben.

### 3.1.2. Páciensek és módszer

#### 3.1.2.1. Betegek és módszer a validálás során

Az MSQoL-54 validálásánál az IQOLA projectnél alkalmazott módszert használtuk, ami az SF-36 kérdőívet fordította számos nyelvre. Első lépésként két magyar anyanyelvű, magyar-angol orvosi szakfordítói képesítéssel rendelkező neurológus, akik az SZTE Neurológiai Klinikáján dolgoznak egymástól függetlenül lefordították magyar nyelvre az SF-36 és az SM specifikus kérdéseket. Ezt követően a két szakfordító összehasonlította a két kérdőívet, sorra vették a fordításból származó különbségeket és a végleges verzióra vonatkozóan konszenzusra jutottak. Az így kialakított verziót egy angol anyanyelvű fordító, aki folyékonyan beszél magyarul és évtizedekig az SZTE angol nyelvi lektoraként dolgozott, visszafordította angolra és a fordítását összehasonlította az eredeti kérdőívvel. Az angol fordító a magyar verziót formailag és tartalmilag egyenlőnek ítélte meg az eredeti angol kérdőívvel.

A végleges kérdőívet 2003. október és 2004. április között 3 magyar SM centrum betegeivel töltöttük ki. Ez a három centrum: SZTE ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinika, Kecskeméti Honvéd Kórház, Szombathelyi Markusovszky Kórház SM Centruma.

Beválasztási kritériumok:

1. POSER-szerint bizonyított SM beteg (RR, SP, PP kórforma).
2. A páciensek legalább 30 napja remisszióban voltak és nem kaptak szteroid kezelést.
3. EDSS pontszám: 0-6,5 pont között.

4. A páciens elolvasta, megértette és aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

Kizárási kritérium:

1. Ismert és kezelt súlyos depressziós beteg.
2. EDDS pontszám: 7 pont felett, mivel a vizsgálat előtt kognitív funkcióvizsgálatra nem került sor, ezért a súlyos állapotú betegeket az esetleges kognitív funkciókárosodás miatt kizártuk.
3. Relapszusban lévő, szteroid kezelésben részesülő páciens.

A kérdőív kitöltésének módja: a betegek az MSQoL-54-et vagy az SM szakrendelésen töltötték ki, vagy hazavitték és egy héten belül visszajuttatták a vizsgáló orvoshoz.

A páciensek szociodemográfiai adatait az SZTE Neurológiai Klinikán az SM regiszterből, a másik két centrumban az ambuláns nyilvántartásból gyűjtöttük ki.

Pszichometriai analízis:

A statisztikai számításokhoz az irodalmi adatoknak megfelelően létrehoztunk egy pontozó skálát, annak megfelelően, hogy átalakítottuk az átlag pontszámokat 0-100-ig terjedő lehetséges pontszámokra. A 0 a legrosszabb, a 100 a lehető legjobb életminőséget jelentette. Átlag skálapontszámokat, standard deviációt, padló-plafon effektust és lehetséges pontszámokat számoltunk. Türelmi elfogadhatóságot az átlagos kitöltési idő és a hiányzó válaszok százaléka alapján értékeltük minden skálán. A belső következetesség megbízhatóságát a Cronbach alfa koefficiens alapján számoltuk. Faktoranalízissel megvizsgáltuk az összefüggéseket 12 MSQoL-54 skála között. Összehasonlítottuk a skála pontszámokat az EDSS, betegség időtartama, kórforma, kor és iskolai végzettség alapján.

A felvetéseink a validitásra vonatkozóan a következők:

1. Az alacsonyabb EDSS pontszámmal rendelkező betegek magasabb pontszámot érnek el a HRQoL összes skáláján.
2. A hosszabb betegség tartam, rosszabb életminőséggel jár.
3. A fiatalabb pácienseknek jobb az életminősége.
4. A kórforma hatással van az életminőségre.
5. Az iskolai végzettség nem befolyásolja az életminőség skálán elért pontszámot.

A datainkat az eredeti amerikai tanulmány statisztikai adatbázisához hasonlítottuk. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. A statisztikai analízist SPSS 11.0 programmal végeztük.

*3.1.2.2. Betegek és módszer a magyar SM betegek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők vizsgálatára*

A páciensek beválasztási és kizárási kritériuma, a kérdőív kitöltése és a résztvevő centrumok megegyeztek a 3.1.2.1. pontban leírtakkal.

A vizsgálatához a magyar nyelvre validált MSQoL-54 kérdőívet használtuk.

**Módszer:**

Az MSQoL-54 kérdőív 53. és 54. kérdését használtuk az általános életminőség felmérésére. Regressziós analízissel meghatároztuk, hogy mely skálapontszámoknak volt a legnagyobb hatása az életminőség értékelésében. Az elért alsó pontszámok alapján három csoportba osztottuk a betegeket: „nagyon rossz”, „átlagos”, „nagyon jó” életminőség. A kérdőívet kiegészítettük „a kezelőorvosuk diagnosztizált-e más betegséget is” kérdéssel, valamint 21 betegségre vonatkozó felsorolással (Pl. hipertensio, diabetes mellitus, depresszió, osteoporosis), melyekből a beteg egyszerű „X” jellel választhatott. Ugyanazokat a kísérőbetegségeket használtuk, mint Vickrey az eredeti vizsgálatban, de megadtunk egy „egyéb” lehetőséget is, ahová a páciens beírhatta a felsorolásban nem szereplő komorbiditását. Vizsgáltuk a társbetegségek, az életkor, a betegség tartam, a kórforma és az edukáció hatását az életminőségre. A komorbiditások közül a depresszió hatását és a páciens által megítélt kognitív funkció károsodást külön vizsgáltuk.

**Betegek:**

Az MSQol-54 kérdőívet összesen 438 páciens töltötte ki, 246-an az SZTE SM Centrumában, 60-an a Kecskeméti Honvéd Kórházban, 132 fő a Szombathelyi Markusovszky Kórházban állt gondozás alatt. A betegek átlagéletkora a vizsgálatba beválasztáskor 43,3 év volt. A nemek megoszlása megfelelt az SM epidemiológiai adatoknak, a kutatásban résztvevők 74%-a nő volt. Az átlag betegségtartam 10 év, az átlag EDSS pontszám 2,6 volt, a páciensek 64,2%-a középiskolát végzett.

### 3.1.3. Eredmények

#### 3.1.3.1. Kultúrák közötti adaptáció

A fordítás során a megfelelő kifejezés megtalálása nem okozott nehézséget, de a kulturális különbségek miatt néhány kérdés problémát vetett fel. Ilyenek voltak a következők; 9. kérdés: „többet tud sétálni, mint egy mérföld”, ennél a kérdésnél a mérföldet kilométerre változtattuk, mivel Magyarországon ezt a mértékegységet használjuk, a 10-11. kérdésben „az egy háztömbnyi sétát” egy sarokra változtattuk.

##### 3.1.3.1.1. Demográfiai és klinikai adatok

A kérdőívet összesen 438 beteg töltötte ki a három centrumban.

##### 3.1.3.1.2. Skála pontszámok

A páciensek átlag skálapontszáma 42,47±23,08 az egészségmegítélés skálán, 75,88±24,75 a kognitív funkció skálán, ennél magasabb pontszámot a nők értek el a szexuális funkció skálán, ami 76,19±29,72 volt.

##### 3.1.3.1.3. Padló plafon effektus

A válaszadók magas százaléka ért el alacsonyabb pontszámot a lelki, a fizikális korlátozottság és a szexuális élvezet skálán és magas százaléka ért el alacsonyabb pontszámot a szexuális funkció skálán.

##### 3.1.3.1.4. Belső következetesség megbízhatósága

A Cronbach alpha koefficiens minden skálán nagyobb volt, mint 0,8, kivéve lelki problémák miatti aggodalom (0,794), mely alapján kimondható, hogy jó a belső következetesség megbízhatósága.

##### 3.1.3.1.5. Nem válaszolók aránya, kérdőív kitöltésének ideje

A legnagyobb arányban a „szexuális funkciók”, a „szexuális elégedettség” témakörre nem érkezett válasz, de a válaszadók aránya itt is meghaladta a 60%-ot.

A teszt kitöltéséhez szükséges átlagos idő 24,36±25,32 perc volt, a közéérték 20 perc.

##### 3.1.3.1.6. Szerkezet érvényessége

A szerkezet érvényesség analizéséhez a betegeket csoportokra osztottuk az EDSS pontszám, betegségtartam, életkor, kórforma és iskolai végzettség alapján és összehasonlítottuk az átlag skála pontszámokat. Az EDSS pontszám csoportok alapján szignifikáns különbség volt minden skálán.

Az 1. hipotézisünknek megfelelően minden skálán az alacsonyabb EDSS pontszámmal rendelkező betegek magasabb pontszámot értek el a HRQoL kérdőíven.

A 2. hipotézisnek megfelelően a hosszabb betegségtartammal rendelkező pácienseknek rosszabb az életminőségük, mint a rövidebb ideje SM betegeké, kivéve a korlátozottság a lelki problémák miatt, mentális egészség és a kognitív funkció skálát.

A 3. hipotézisnek megfelelően a fiatalabb páciensek minden skálán jobbnak ítélték meg az életminőségüket, mint az idősebbek.

A 4. hipotézis is igazolódott, a CIS betegek jobbnak ítélik meg az életminőségüket, mint a benignus, RRSM, vagy SPSM, PPSM páciensek. A különböző iskolai végzettségű páciensek között szignifikáns különbséget találtuk 2 skála kivételével, ezek a szexuális funkció és az elégedettség a szexuális funkcióval skálák.

Az 5. hipotézisünk ezek alapján nem igazolódott be, mivel feltételeztük, hogy SM-mel élő páciensekben az életminőséget nem befolyásolja az edukáció, vizsgálatunk szerint viszont a magasabb iskolai végzettség, jobb életminőséget jelent. Az amerikai populációval összehasonlítva a magyar páciensek a fizikális állapot, a fizikális problémák miatti korlátozottság, energizáltság, szexuális funkciók

megítélése skálán érték el magasabb pontszámot. Az amerikai mintában a fájdalom, a mentális egészség, az emocionális egészség skálán jelentkezett magasabb pontszám.

### *3.1.3.2. Eredmények a magyar SM betegek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezőkről*

#### *3.1.3.2.1. Általános életminőség*

Az 53-as és 54-es kérdés alapján a legtöbb beteg jó életminőségről számolt be. Az 54-es kérdésre adható válaszok közül viszont egyetlen páciens sem választotta a „boldog” kifejezést, ami a legjobb életminőséget jelenti ezen a skálán.

#### *3.1.3.2.2. Általános életminőséget befolyásoló tényezők*

Az 53-as kérdés alapján az általános életminőséget a szociális funkciók, az általános egészség, fizikális funkciók, mentális egészség és a szexuális elégedettség skálák befolyásolják leginkább. Az 54-es kérdés alapján meghatározott életminőségre a mentális egészség, általános egészség, szexuális elégedettség, aggodalom az egészség miatt, szociális funkciók és a fájdalom skálán elért pontszámoknak volt leginkább hatása.

Kimondható, hogy az összes skála közül a mentális egészség, általános egészség, szexuális elégedettség és a fizikális állapot skáláknak van a legnagyobb hatása a HRQoL-ra.

#### *3.1.3.2.3. Társbetegségek*

A vizsgálatban részt vett 438 páciens közül 272 (62,1%) jelezte, hogy az SM mellett van más, orvos által diagnosztizált betegsége. A legtöbben 1-2 kísérő betegségről számoltak be, a legtöbb 8 komorbiditás volt. A 10 leggyakoribb társbetegség a hypertonia, depresszió, varicositas, járáskor jelentkező lábgörcs, arthritis, orrdugulás, székrekedés, csípőrendellenesség, anaemia, halláskárosodás. A leggyakoribb komorbiditás a székrekedés volt, amit az SM vegetatív tüneteinek tekintettünk, ezért külön társbetegségként nem rögzítettük. Az anaemia szintén összefüggésbe hozható az SM-ben használt gyógyszerekkel (IFN- $\beta$ ), ezért ezt sem tekintettük önálló betegséggnek.

#### *3.1.3.2.4. Depresszió*

Depresszióról 89 páciens számolt be, ami a válaszadók 20,3%-a. A depressziós betegek többségének EDSS pontszáma 2-3 pont közé esett, középiskolát végeztek, RRSM kórfomába tartoztak és betegségtartamuk kevesebb, mint öt év volt. Az 53-as és 54-es kérdésre adott válaszok alapján a depressziós betegeknek szignifikánsan rosszabb volt az életminősége ( $P < 0,0001$ , 11. ábra), ugyanakkor a többi 12 doménben ez a különbség nem jelent meg.

#### *3.1.3.2.5. Kognitív funkciók*

Szignifikáns összefüggést mutattunk ki a kognitív funkcióskálán elért pontszám, az EDSS, életkor és az iskolai végzettség között, viszont a kognitív károsodás nem mutatott összefüggést a betegségtartammal. A fiatal betegek alacsony EDSS-szel és magasabb iskolai végzettséggel jobb kognitív funkcióval rendelkeztek. A kórfomák tekintetében a CIS pácienseknél észleltünk enyhe fokú kognitív funkciókárosodást, az RRSM és SPSM betegek közül kevesebbnek volt károsodottsága, mint a benignus és PPSM fenotípusba tartozóknak.

### *3.1.4. Megbeszélés*

#### *3.1.4.1. Megbeszélés: MSQoL-54 kulturális adaptáció*

Az MSQoL-54 magyar verzióját az SM betegek jól fogadták, egyetlen páciens sem utasította vissza a vizsgálatban való részvételt. Az átlag kitöltési idő 24 perc volt, míg a medián idő 20 perc, ami azt jelenti, hogy a kérdőív megfogalmazása könnyen érthető, a betegek számára a feladat nem volt nehéz. Az irodalomban megjelent tanulmányokban az MSQoL-54 kitöltésére szánt idő 11,8-30,0 perc között változott. A hiányzó válaszok arányával kapcsolatban a korábbi tanulmányokhoz hasonló eredményt kaptunk, a hiányzó válaszok aránya 7%-on belül volt az összes skálán, kivéve a szexuális funkciókra vonatkozó kérdéseket. Ebben a témakörben az extrém magas „megválaszolatlanságot” (19,2%) az eredményezte, hogy a nők 24,4%-a nem adott választ erre a kérdésre. A férfiak közül a nem válaszolók aránya mindössze 4,4% volt. Ennek a jelenségnek kulturális oka lehet, a szexualitás, főként nőknél még

mindig „tabu” témának számít, még egészségügyi dolgozókkal szemben is. Ugyanakkor a válaszadók a szexuális problémákra vonatkozóan magas pontszámot értek el a többi skálához képest, ami azt jelenti, hogy nekik nem volt szexuális problémájuk. Irodalmi adatok alapján az SM betegek 57,0-77,45%-ban van jelen valamilyen szexuális diszfunkció. Megállapíthatjuk, hogy a kérdőív leginkább problémás része, a szexuális funkciókra vonatkozó rész, ezért az erre vonatkozó kérdéseket, egyéb vizsgáló módszerekkel kell kiegészítenünk. Ezt megerősíti az a tény, hogy Olaszországban, Törökországban és még az eredeti amerikai tanulmányban is alacsony volt a válaszadási ráta. Ennek a problémának a kiküszöbölésére javasolták Solari és mtsai, hogy a szexuális funkció és elégedettség kérdésekhez egy plusz válasz lehetőséget iktassanak be, ami a „nem megfelelő válasz”. Ezzel a kérdéssel sikerült javítaniuk a kérdés válaszadási rátáját, míg a többi kérdés „megválaszoltasága” nem változott. Az alacsonyabb EDSS-szel rendelkező betegek az összes HRQoL skálán jobb pontszámot értek el. A török érvényesítési tanulmányban a szerzők negatív korrelációt találtak az EDSS és a fizikai, valamint a mentális egészség között, de a korreláció szignifikáns volt az alacsony EDSS (0-4 pont) pontszámúaknál. Mivel betegeink 90%-ának EDSS értéke alacsonyabb mint 5,5 pont, valószínűleg ez is befolyásolja eredményeinket. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok főként ezzel a betegcsoporttal történnek, a rosszabb EDSS pontszámú páciensek fizikai státuszuk miatt kimaradnak a klinikai kutatásokból, mivel fizikális, vagy kognitív állapotuk miatt nem tudják elvégezni a teszt kitöltését. Vickrey és mtsai különböző betegcsoportok járóképeségének összehasonlítása során azt találták, hogy azon skálák szenzitivitása, amely a járóképeségre vonatkozik magasabb volt, mint azoknak, amelyek a kogníciót, vagy az általános jólétet vizsgálják. A fájdalom nem mutat összefüggést a járóképeség skálákkal. Az olasz tanulmányban az EDSS értéke csak minimálisan befolyásolta az életminőséget, de ebben a tanulmányban sok betegnek volt EDSS 5,5 pont feletti értéke, ellentétben a török és a mi vizsgálatunkkal. Jobb életminőséggel rendelkeztek a fiatal páciensek, magasabb iskolai végzettségűek, rövid betegségtartamúak és a CIS és benignus kórformájúak. A magasabb edukáció önmagában nem elegendő a jobb életminőséghez, a kedvező hatás oka lehet, hogy tovább tudnak munkát vállalni fizikai korlátozottságuk ellenére is, nagyobb eséllyel találnak munkát, jobban lépést tudnak tartani a munkaerő piacon a megváltozott képességeik ellenére, mint az alacsonyabb iskolai végzettségűek. Összehasonlítva a magyar és az amerikai önkitöltős életminőség kérdőíveket szignifikáns eltérést találtunk néhány átlagpontszámokban. A két csoport hasonló volt az átlagéltkor, nemek szerinti megoszlás és betegségtartam tekintetében. A fizikális állapotot tükröző EDSS pontszámokban viszont eltérő volt a két minta, az amerikai populációban EDSS 0-5,5 pont közötti betegek aránya csupán 41% volt, míg a magyar csoportban ezeknek a páciensek aránya 90%. A másik szembetűnő különbség, hogy az amerikai mintában a főiskolát és egyetemet végzettek aránya magasabb volt. A magyar betegek alacsonyabb EDSS értéke lehet felelős a magasabb pontszámért a fizikai funkció és az energia skálán. A többi skálában nem volt különbség a két csoport között. Tanulmányunk korlátja, hogy nem vizsgáltuk pácienseink kognitív állapotát a kérdőív kitöltése előtt. Ugyanakkor azt is tudni kell, hogy az MSQoL-54 validálásakor nem rendelkezünk olyan kognitív teszttel, amely a napi klinikai rutin számára lehetővé tette volna, a kognitív funkciókárosodás szűrését, ezért volt a beválasztásra került pácienseink 90%-ának EDSS pontszáma 0-5,5 pont között. Másrészt Gold és mtsai vizsgálata bebizonyította, hogy a kognitív károsodás nincs hatással az önkitöltős egészségfelmérő tesztek megbízhatóságára. Szintén a vizsgálat korlátja, hogy az egyik érvényesítési aspektust, a teszt-reteszt vizsgálatot nem végeztük el. Ennek oka, hogy a validálást multicentrikus vizsgálatban, nagy betegszámmal (az akkori SM populáció 8%) végeztük, ami a teszt-reteszt vizsgálatot kompenzálja. A tanulmányunk erőssége, hogy a validálást multicentrikus vizsgálat formájában végeztük, az akkori prevalencia adatok alapján a magyar SM populáció 8%-ának részvételével, ami nemzetközileg is magas esetszámot jelent. A betegek jól fogadták és könnyen alkalmazták az MSQoL-54 magyar kérdőívet.

A magyar MSQoL-54 teszt belső következetesség megbízhatóságát kifejező Cronbach alfa coefficiense jóval a minimum követelmény (75%) felett van az összes skálán és a csoportok közötti összehasonlításban, továbbá a kérdőív különbséget tudott tenni a már ismert klinikai domének között.

A legfrissebb nemzetközi adatok szerint HRQoL számszerűsíti a betegek egészségügyi állapotának szubjektív voltát. A klinikai gyakorlatban a HRQoL ellenőrzése a kezelőorvost egyedi információval látja el a betegségről és a DMT-k hatásáról, valamint a kedvezőtlen betegségfolyásról is tájékoztat. Másrésztől viszont fontos kihangsúlyozni, hogy a kérdőív jelen formájában csak csoportanalízisre alkalmazható, ugyanakkor lehetőséget ad a magyar neurológusok számára, az életminőségre vonatkozó végponttal rendelkező nemzetközi klinikai vizsgálatokban való részvételre.

#### 3.1.4.2. Megbeszélés: Életminőség analízise

Vizsgálatunk alapján az általános életminőségre legnagyobb hatással SM páciensekben a mentális egészség, általános egészség és szexuális elégedettség skálák vannak. A fizikális funkcióskálák vizsgálatunkban nem befolyásolták az életminőséget. A páciensek 62,1%-ának volt valamilyen társbetegsége. A komorbiditások közül a depressziót és a kognitív funkciókárosodást vizsgáltuk részletesebben. A depresszió prevalenciája a különböző irodalmi adatok alapján SM-ben, 10-76% között változik. A változás függ a betegcsoport homogenitásától, a vizsgálati módszertől (pszichiátriai vizsgálat, pszichopatológiai teszt, beteg szubjektív megítélése alapján) továbbá, hogy pont- vagy élettartam prevalenciát adnak meg. Jelen vizsgálatunkban a depresszió előfordulását részint a betegek szubjektív megítélése, részint orvos által diagnosztizált eredmények alapján adtuk meg. Így a pácienseink 20,3%-a bizonyult depressziósnak, ami a hasonló vizsgálati módszerek adataival megegyező. Magyarországon az alapellátásban a major depresszió prevalenciája 7,3%, tehát az SM betegek között magasabb a depresszió előfordulása, mint az átlagpopulációban. A depressziós páciensek mindkét életminőséget értékelő kérdésben alacsonyabb pontszámot értek el, mint a nem depressziósok. A kognitív funkciókárosodás vizsgálata SM-ben a napi klinikai rutin számára a BICAMS-teszt megjelenése előtt nehézségekben ütközött, mivel a beteget ellátó intézményekből hiányoztak a neuropszichológus szakemberek. Az életminőség vizsgálatokban a páciensek szubjektív megítélése hívta fel a figyelmet a kognitív funkciókárosodásra. A betegek által „észlelt” funkciókárosodások a figyelem hiány, a rövidtávú memória, az információ feldolgozási sebesség, a végrehajtó funkció, a szótalálási nehézség, a térbeli érzékelés és az absztrakt gondolkodás zavara. A kognitív funkciókárosodás viszonylag hamar kifejlődik a betegség kezdetén, majd stabil maradhat, gyors hanyatlás nélkül. Mindezeket figyelembe véve látható, hogy az SM páciensek gondozása komplex feladat, aminek nem szabad csak a fizikális funkciókra korlátozódni. A mentális egészség, a depresszió, a kognitív funkciókárosodás, a szexuális diszfunkció feltárása azok a faktorok, melyeknek kezelése javíthatják a betegek életminőségét. Az MSQoL-54 egy alkalmas eszköz a klinikai gyakorlatban az olyan tünetek követésére, melyet az EDSS pontszám nem fejez ki.

### 3.2. A Fatigue Impact Scale (FIS) kérdőív validálása magyar nyelvre

#### 3.2.1. Bevezetés

Az SM összes tünete közül a betegek a kóros fáradékonyságot (fatigue) ítélik meg a legkorlátozóbb szimptomának. A fáradtság befolyásolja a páciens életének kognitív, fizikális és szociális aspektusait. A fatigue-ot Kurtzke írta le elsőként 1980-ban. A fatigue fokozza az enyhe korlátozottság súlyosság alakulását RRSM páciensekben. Ugyanakkor feltárása neurológiai vizsgálattal nem lehetséges. A fatigue vizsgálatára az önkitöltős kérdőívek alkalmasak. Jelenleg az irodalomban 30 különböző kérdőív áll rendelkezésre a kóros fáradékonyság vizsgálatára. Ezek közül a két leggyakrabban használt kérdőív a „fáradtság súlyosság skála”, a „Fatigue Severity Scale” (FSS) és a „fáradtság-hatás skála”, a „Fatigue Impact Scale” (FIS), ez utóbbi a legelterjedtebb. A FIS skála a fáradtság többdimenziós aspektusait képes egyszerre vizsgálni. Negyven kérdésből áll, 10 kérdés kognitív, 10 fizikális és 20 a szociális szubskála részét képezi. A FIS skála nemcsak SM páciensekben, hanem egészségesekben, más idegrendszeri és nem idegrendszeri betegségben is képes feltárni a kóros fáradékonyság jelenlétét. A kóros fáradékonyságnak primer és szekunder formáját különítjük el. Mivel a szekunder fatigue kezelhető, felismerése a beteg terápiája szempontjából rendkívül fontos. SM-ben a kóros fáradékonyság hátterében a premotoros, limbikus kéreg és basalis ganglionok diszfunkciója áll. Roelcke vizsgálatai

szerint a bifrontális cortex és a basális ganglionok hypometabolizmusa felelős SM-ben a kóros fáradékonyság kialakulásáért. A cytokinek közül az IL-6 és a TNF-alfa magasabb szintjével hozzájárulnak a fáradékonyság kialakulásához SM-ben a fatigue létrejöttéhez, de szerepet tulajdonítanak a serotonin anyagcsere zavarának is. Magyarországon tanulmányunk megjelenése előtt nem volt a fatigue vizsgálatára alkalmas objektív mérőeszköz, és nem jelent meg tanulmány, mely a magyar SM páciensekben vizsgálta volna a kóros fáradékonyság hatását.

Vizsgálatunk célkitűzése volt, hogy magyar nyelvre validáljuk a FIS kérdőívet. Meghatározzuk a kérdőív belső következetességét, a teszt-reteszt megbízhatóságát, és hogy érvényesítsük a FIS magyar verzióját SM páciensekre és egészséges kontrollokra (EK).

Tekintettel az érvényesítésre azt feltételeztük, hogy:

1. Az SM betegek magasabb pontszámot érnek el minden FIS alskálán és a teljes skálán, mint az EK csoport.
2. Szignifikáns pozitív korrelációt találunk az EDSS pontok és a kóros fáradékonyság között.

Ennek megfelelően felállítottunk egy elvi modellt, ami a következő hipotézisre épült:

1. Belső következetesség: Cronbach alfa és az item-to-total korreláció magas
2. Teszt-reteszt megbízhatóság: ICC magas
3. Az érvényesítésben az SM populáció szignifikánsan magasabb értékeket ér el, mint az EK csoport minden FIS skálán (a depresszió, mint tényező eliminálása előtt és után is), és egy magasabb EDSS értékhez magasabb FIS érték tartozik.

### 3.2.2. Betegek és módszer

#### 3.2.2.1. Módszer

A FIS kérdőív magyar verziójának validálása során is az IQOLA Project ajánlása szerint jártunk el. Az IQOLA Project szerint a validálás első lépése a transláció-retranszláció. A fatigue vizsgálatának fontosságára utal a napi gyakorlatban és a klinikai kutatásokban az a tény, hogy a MAPI Research Trust, ami egy nonprofit szervezet, 2008-ban megszerezte a FIS kérdőív Copyright engedélyt, és együttműködve Fisk Professzorral több nyelvre lefordította a kérdőívet és ezt a további validálás céljából a kutatók rendelkezésére bocsátotta.

A fordítás során az IQOLA Projekt módszerét használták, két magyar anyanyelvű angol szakfordító (A MAPI Csoport munkatársai) egymástól függetlenül lefordította magyar nyelvre a kérdőívet, majd egyeztetés után kialakították a végső verziót. Az egyeztetés során néhány kérdésben pontosításra volt szükség. Ilyen volt a tízes kérdés. Az eredeti fordításban „többször vagyok ügyetlen és koordinálatlan” szerepelt. A magyar nyelvben a koordinálatlan kifejezés csak a mozgásra vonatkozik, a kognitív képességre nem. Ennél fogva megállapodtak abban, hogy ebben a kérdésben a „mozgásom ügyetlenebb” formát használják az eredeti fordítás helyett, így a kérdés könnyen érthetővé vált az átlag magyar ember számára. Ezek után a végleges verziót egy angol anyanyelvű magyar szakfordító visszafordította angol nyelvre, mely visszafordítás nem mutatott lényegi eltérést az eredeti kérdőívtől. Miután a MAPI Csoporttól megkaptuk a FIS magyar verzióját, annak tesztelése céljából SM páciensekkel és egészséges kontrollokkal kitöltöttük a kérdőívet, majd három hónap múlva elvégeztük a teszt-reteszt vizsgálatot. A kutatás az SZTE, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinikáján működő SM Centrumban történt. A vizsgálat ideje: 2008. május és november között zajlott.

#### 3.2.2.2. Betegek

##### **Beválasztási kritériumok:**

1. RR kórformájú, remisszióban lévő, 30 napja steroid kezelésben nem részesülő McDonald diagnosztikus kritérium rendszer 2005-ös verziója szerinti SM betegek, EDSS 0-5,5 pont között.
2. Korban, nemben, iskolai végzettségben, családi állapotban hasonló egészséges kontrollok (EK). Mivel Magyarországon nem rendelkezünk egészséges kontrollokat tartalmazó adatbázissal, ezért ezt a csoportot az önként jelentkező klinikai dolgozók és hozzátartozóik, továbbá a betegek hozzátartozói és ismerősei köréből választottuk ki.



3. Mindkét csoport (SM+EK) megértette és aláírta a vizsgálatba való részvétel beleegyező nyilatkozatát.
4. Mindkét csoport alanyai magyar anyanyelvűek.
5. Mindkét csoport vállalta, hogy három hónap különbséggel kitölti a FIS és a BDI-II. kérdőívet.

**Kizárási kritérium:**

1. Sem a beteg, sem az egészséges csoportba tartozók nem szedtek olyan gyógyszert, ami szekunder fáradékonyságot okoz (pl.: antidepresszáns, anxiolyticum, altató).
2. Egyik csoportban sem zajlott a vizsgálatban résztvevőnek a kérdőívek kitöltésekor akut infekciója, lázas megbetegedése.
3. Az egészséges csoportban sem fizikális, sem mentális betegség nem fordult elő.
4. Az SM csoportban az SM-en kívül egyéb mentális és fizikális betegség nem állt fenn.

**Vizsgálat menete:**

Miután a vizsgálatvezető megállapította, hogy a résztvevők megfelelnek a beválasztási és kizárási kritériumoknak az EK csoport tagjainak szociodemográfiai adatait rögzítettük, majd megkapták a FIS és a BDI-II. kérdőívet, amit a klinikán kitöltöttek.

Az SM betegek esetében 2 neurológus egymástól függetlenül megvizsgálta a pácienseket, rögzítették, majd egyeztették az EDSS pontszámot. A páciensek szociodemográfiai adatait az SM regiszterből gyűjtöttük ki. Ezt követően a páciensek is megkapták és a klinikán kitöltötték a két kérdőívet.

Három hónap múlva az SM betegeket és az egészséges kontrollokat ismételten behívtuk a klinikára a reteszt elvégzése céljából. A betegek esetében két neurológus ismételten rögzítette az EDSS pontszámot, továbbá megállapította, hogy a páciens változatlanul stabil állapotban van, a három hónapos periódus alatt nem zajlott relapszusa.

*3.2.2.3. Statisztika*

Az adatok elemzésére az SPSS 15.0 programot használtuk. A csoportok között az átlagéletkor szerinti elkülönítésre a Student t-tesztet, a nemek, iskolai végzettség, családi állapot szerinti elkülönítésre a  $\chi^2$ -négyzet próbát használtuk. Mielőtt kizártuk volna a depresszió okozta hibalehetőséget a fáradékonyságra, a két csoport közötti különbség feltárására T-próbát és Mann-Withney U-próbát végeztünk. A depresszió kiküszöbölését követően az SM betegek és az EK FIS értékei közötti különbség vizsgálatára kovariancia analízist használtunk. ICC-t alkalmaztunk a teszt-reteszt megbízhatóság becslésére. Meghatároztuk a Cronbach alfát a FIS megbízhatóságának bizonyítására. Az EDSS és FIS közötti összefüggés vizsgálatára Spearman korrelációt használtunk.

*3.2.3. Eredmények*

A vizsgálatban 111 SM páciens és 85 egészséges kontroll személy vett részt. A betegek közül 99-en (89%) töltötték ki a reteszt során is a kérdőívet, az EK csoportból 79-en (93%). Az SM és az EK csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az életkor tekintetében ( $t=1,293$ ,  $P=0,251$ ). A nemek szerinti megoszlás, az iskolai végzettség és a családi állapot sem mutatott eltérést. A relatíve magas standard deviáció miatt t-próbákat és Mann-Withney tesztet is elvégeztük, amikor a teljes és a szubskálák közötti különbséget vizsgáltuk. Mivel nem láttunk szignifikáns különbséget, a depresszió kiküszöbölése után már csak kovariancia analízist végeztünk.

A FIS pontszám magasabb volt SM betegekben, mint egészséges kontrollokban a teszt és a reteszt során is ( $p<0,001$ ), továbbá ugyancsak magasabb volt a FIS érték a teljes SM populációban a depresszió eliminálását követően is ( $p<0,001$ ). A kognitív fatigue értékek mindkét alkalommal statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak az SM és az EK csoportok között ( $p_1=0,004$ ,  $p_2=0,001$ ), de a depresszió eliminálásával ez a különbség megszűnt ( $p_1=0,531$ ,  $p_2=0,639$ ). A fizikai fatigue skálán az SM páciensek magasabb értéket értek el, mint az egészséges kontrollok, és ez az érték a BDI pontszámok eliminálásával sem változott. ( $p_1<0,001$ ,  $p_2<0,001$ ,  $p_1<0,001$ ,  $p_2<0,001$ .) A szociális szubskála pontszám is statisztikailag magasabb volt SM betegeknél ( $p_1<0,001$ ,  $p_2<0,001$ , viszont a BDI eliminálását követően

csak az első tesztben maradt meg az eredmény, a retesztben nem volt észlelhető. ( $p_1=0,001$ ,  $p_2=0,054$ ).

Az ICC a két vizsgálat között magas volt az SM (ICC=0,857) és az EK (ICC=0,814) csoportban is. A FIS belső következetességére vonatkozóan a Cronbach alfa a teljes FIS1-nél 0,984 a FIS2-nél 0,992 az EK csoportban, az SM pácienseknél pedig 0,987 és 0,987. Az EDSS pontszámok statisztikailag szignifikáns asszociációt mutattak a FIS - teljes és az alpontszámokkal mindkét értékelésnél. A Spearman korrelációs koefficiens 0,309-0,502-ig terjedt és a P értékek 0,003, vagy ennél alacsonyabbak voltak. Az SM betegek 89%-a (111 betegből 99) és az egészséges kontroll (EK) alanyok 93%-a (85 alanyból 79) töltötte ki a kérdőívet mindkét alkalommal.

Az SM betegek és EK alanyok átlagos életkora ( $t=1,293$ ,  $p=0,259$ ), neme ( $\chi^2=0,694$ ,  $p=0,424$ ), iskolai végzettsége ( $\chi^2=1,547$ ,  $p=0,671$ ) és családi állapota ( $\chi^2=4,097$ ,  $p=0,251$ ) között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Az alsókala pontszámok vizsgálatokor észlelt relatíve magas standard deviációk miatt t-próba és nem-parametrikus Mann-Whitney teszt is készült. Mivel így sem volt szignifikáns a különbség, a depresszió hatását kiküszöbölve a különbségek vizsgálatára végül kovariancia analízis történt.

Mindkét alkalommal az SM betegek körében az átlagos FIS összpontszám statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt ( $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ;  $p_1'<0,001$ ;  $p_2'<0,001$ ), mely különbség a BDI pontszámok kiküszöbölése után sem változott ( $p_1''=0,001$ ;  $p_2''=0,024$ ). Bár az SM betegek körében kognitív alsókalan elérte átlag pontszám szignifikánsan magasabb volt ( $p_1=0,004$ ;  $p_2=0,001$ ;  $p_1'=0,01$ ;  $p_2'=0,001$ ), a depresszió, mint tényező eliminálása után már nem volt jelentős ( $p_1''=0,531$ ;  $p_2''=0,639$ ). Viszont a fizikai alsókalan mért szignifikáns eltérés ( $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ;  $p_1'<0,001$ ;  $p_2'<0,001$ ), a depresszió eliminálása után is megmaradt ( $p_1''<0,001$ ;  $p_2''<0,001$ ). Ezen kívül a szociális alsókalan is jelentősen magasabb pontszámot ért el az SM betegek ( $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ;  $p_1'<0,001$ ;  $p_2'<0,001$ ), mely különbség csak az először kitöltött tesztek tekintetében őrizte meg szignifikanciáját a depresszió eliminálása után ( $p_1''=0,017$ ;  $p_2''=0,054$ ). Az ICC mindkét alkalommal magas volt mind az SM betegek mind az EK alanyok esetében.

A FIS skálák belső következetességét tekintve az első és második alkalommal is magas Cronbach- $\alpha$  értékek jöttek ki mind az SM betegek (ICC=0,857) mind az EK alanyok körében (ICC=0,814). Az item-specifikus FIS statisztikák pedig magas korrelációs értéket mutattak, többségében 0,8 feletti eredményt kaptunk.

Az EDSS pontszámok mindkét felmérés során statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattak a FIS összpontszámmal és alsókálákkal, valamint a BDI pontszámokkal is. A Spearman korrelációs koefficiens 0,319 és 0,502 közé esett és a hozzá tartozó p értékek 0,003 alattiak voltak.

#### 3.2.4. Megbeszélés

A FIS kérdőívet már számos eltérő kulturális háttérrel rendelkező országban validálták. Tanulmányunk megjelenésekor német, török, svéd és francia nyelven volt elérhető. Az érvényesség tesztelésére az alacsony EDSS pontszámú magyar betegek és a korban, nemből, iskolai végzettségben, családi állapotban illesztett egészséges kontroll csoport megfelelőnek bizonyult. Az EK csoporthoz képest a SM páciensek a fizikális és szociális fatigue-ra vonatkozó kérdésekben mutattak eltérést, a kognitív fatigue szubskála tekintetében nem találtunk különbséget. A különböző EDSS értékkel rendelkező SM betegek kóros fáradékonyságának értékelése erős korrelációt mutatott. Az SM betegek fáradékonyságát vizsgáló tanulmányok hasonló asszociációt fedeztek fel a fatigue és az EDSS pontszám változása között, mint a mi vizsgálatunk. A FIS validálási tanulmányunk azt bizonyítja, hogy a skála érvényes és megbízható. A 3 havonta végzett vizsgálatot nem tartjuk indokoltnak, hiszen ilyen rövid idő alatt lényegi változás nem várható a beteg állapotában, vagy SM páciensek esetén relapszus jelentkezhet, ami nem teszi lehetővé a teszt értékelését.

A FIS nem kifejezetten SM betegek számára kialakított teszt, de a validált verzió megbízhatóan alkalmazható ebben a populációban. Mivel a páciensek RRSN kórformájuk voltak, az eredmények ezt

a csoportot reprezentálják. Ugyanakkor a FIS kérdőív magyar verziója hasonlóképpen, mint az eredeti teszt, nem csak SM páciensek, hanem bármely betegcsoportban használhatók a fatigue felmérésére. Validálási tanulmányunk megjelenését követően 2018-ban a FIS kérdőív magyar verziójának használatával Nagy és munkatársai artéria coronária betegséggel élők között vizsgálták a fatigue előfordulását (Nagy A et al., 2018). A FIS kérdőív magyar verziója napjainkban számos nemzetközi gyógyszervizsgálati tanulmányban lehetővé teszi magyarországi SM Centrumok részvételét. Ugyanakkor szükséges, hogy a klinikai kutatás mellett a páciensek komplex ellátása érdekében a napi gyakorlatban is használatos legyen minden SM Centrumban.

### 3.3. A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” kérdőív validálása magyar nyelvre:

#### 3.3.1. Bevezetés

SM páciensekben nem csak fizikális állapotromlás következik be, amit EDSS pontszámmal fejezünk ki, hanem a páciensek 43-70%-ánál kognitív funkciók romlása is észlelhető. A betegség bármely stádiumában előfordulhat. A CIS páciensek 10%-át a RIS stádiumban a betegek 1-5%-át érinti, független a nemtől és az életkortól. A korábban benignusnak tartott fenotípusú páciensek 20-40%-ában, SPSM-ben 50-60%-ban jelentkezik kognitív funkcióromlás. SM-ben a kognitív hanyatlás nem egységesen jelentkezik; leggyakrabban 3 funkció érintett, a legsérülékenyebb az információfeldolgozási sebesség, melyet az epizódikus memória zavar és a végrehajtó funkciók hanyatlása követi. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre SM páciensek kognitív károsodása prediktív faktorairól: egy olasz tanulmány kimutatta, hogy a férfiak gyakrabban érintettek, illetve minimális adat ismert az irodalomban, melyek feltételezik, hogy magasabb EDSS pontszámú betegek esetén gyakoribb a kognitív hanyatlás. Az SM-ben kialakuló kognitív károsodás legérzékenyebb biomarkerei az MRI vizsgálati paraméterek. MRI vizsgálatok alapján a kognitív funkciókárosodás és az agyi atrófia között szignifikáns összefüggés mutatható ki. A kortikális léziók, a fehérállományi léziók növekedése, továbbá a normálisnak tűnő fehérállomány és nyugalmi hálózatok működési zavara szintén összefüggésbe hozhatók a kognitív hanyatlással. A pszichopatológiai tünetek közül a fatigue kognitív funkciókra kifejtett negatív hatásáról számol be több tanulmány, de egyes vizsgálatok cáfolják a kognitív státusz és a szubjektív fáradtságérzés közötti összefüggést.

Az egészséggel összefüggő életminőség megítélésében fontos tényező a kognitív állapot. A kognitív funkciókárosodás hátráltatja az SM betegeket a mindennapi tevékenységeik elvégzésében, a fizikális függetlenségükben. Rontja az alkalmazkodási képességüket, a gyógyszeres kezeléssel való együttműködést és a rehabilitáció lehetőségét. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy SM pácienseket jobban zavarja a mentális egészségük változása, mint a mozgáskorlátozottságuk. A SM betegek ellátása során a kognitív funkciók vizsgálata nem tartozik egy neurológus rutin feladatai közé. Az utóbbi évtizedekben kifejlesztett MACFIMS és BRB-N tesztek a leggyakrabban károsodó funkciókat mérik, ám használatuk a mindennapi gyakorlatban idő és megfelelően képzett szakemberek hiányában korlátokba ütközik. Elvégzésük hosszú időt vesz igénybe (45-90 perc), illetve speciális eszközöket és szakpszichológust igényelnek, ami a legtöbb SM Centrumban nem elérhető.

Ezért javasolta a BICAMS csoport egy egyszerű, könnyen elvégezhető és kiértékelhető, speciális felszerelést és gyakorlatot nem igénylő, mégis nagyon szenzitív teszt sorozat bevezetését. A BICAMS kérdőívet 2011-ben 7 neurológusból és 5 neuropszichológusból álló csoport hozta létre. A bizottság tagjai az SM kognitív változásainak kutatásában, valamint klinikai gyakorlatában nemzetközileg elismert szaktekintélyek, továbbá reprezentálják azokat a nyelvterületeket, ahonnan jelenleg az adott témakörben a legtöbb tudományos eredmény jelent meg. A bizottságnak egy amerikai és egy európai elnöke volt. A bizottság 8 tagja a szakirodalomból gyűjtötte azokat az eredeti közleményeket és összefoglalókat, amelyek reprezentálták a kognitív skálák széles spektrumát a nemzetközi irodalomban. A konszenzus megbeszélés előtt a bizottság tagjai a közleményeket egy standardizált értékelő skála alapján minősítették. Aki az adott közleményben szerző volt, nem vehetett részt a

publikáció értékelésében. A pszichometriai standardok a következők voltak: megbízhatóság, validitás, szenzitivitás. Négy gyakorlati szempont szerint is értékelés történt, ezek a következők: nemzetközi alkalmazhatóság, egyszerűség, megvalósíthatóság, hozzáférhetőség a beteg számára. Három pontos értékelő skálát alkalmaztak, úgymint: 3-kiváló, 2-megfelelő, 1-nem megfelelő. Ezt követően átlagos értékeket számoltak, mind a két értékelő skálán, majd összesített értékelést végeztek mind a pszichometriai, mind a használati minőségre.

A következő megfelelési kritériumokat állították fel az eszközzel szemben:

1. Elvégzése ne vegyen igénybe 15 percnél hosszabb időt.
2. Semmilyen speciális eszközt (kivétel: papír, ceruza, stopperóra), szakembert vagy gyakorlatot ne igényeljen.
3. Ambuláns körülmények között is könnyen elvégezhető legyen.
4. A leggyakrabban érintett funkciókat (információ feldolgozási sebesség, vizuális és verbális memória) mérje.

A csoport a szakirodalom mélyreható áttanulmányozása után 3 kérdőívet találtak a legalkalmasabbnak, melyekből a BICAMS tesztet összeállították.

Ez a három teszt a következő: a „Symbol Digit Modalities Test (SDMT)”, a „Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R)” első három azonnali visszaidézési próbája és a „California Verbal Learning Test (CVLT-II)” első öt azonnali visszaidézési próbája. Az SDMT az információ feldolgozási sebességet, a CVLT-II a verbális memóriát, míg a BVM-T-R a vizuális memóriát méri.

### 3.3.2. Célkitűzések

1. A BICAMS teszt validálása magyar nyelvre.
2. A kognitív funkciók és a kóros fáradékonyság közötti lehetséges kapcsolat vizsgálata.

### 3.3.3. Betegek és módszerek

#### 3.3.3.1. Módszerek

A BICAMS három különböző tesztből épül fel: az SDMT, a CVLT-II első öt felidézési próbája és a BVM-T-R első három felidézési/emlékező próbájából. Az SDMT a páciens információfeldolgozási sebességét méri. A vizsgálat során a beteg kap egy kilenc szimbólumot pseudo-randomizált sorokban tartalmazó lapot, melyek közül mindegyikhez tartozik egy számjegy jelmagyarázattal a lap tetején. Rövid gyakorlás után (10 szimbólum) a pácienseknek össze kell párosítaniuk a szimbólumokat annyi számmal, amennyivel csak tudják 90 másodperc (mp) alatt. A tesztnek írásos és verbális verziója is van. Az írásos verzió során a betegek megkapják a szimbólumokat tartalmazó lapot és a szimbólum alá kell írniuk a helyes számot. A verbális verzió esetén a szimbólumokat tartalmazó lapot megkapja a páciens és a vizsgáló személy is, a vizsgálati alany diktálja a megfelelő számokat, amit a vizsgáló ír rá a lapra. Az SDMT teszt értékelése során a függő változó a helyes válaszok száma. Az SM páciensek esetén az SDMT verbális verzióját javasoljuk, mert ezzel kiküszöbölhető a vizsgált személy végtaggyengeségből, spasticitásból, érzékszavarból fakadó „alulteljesítése”.

A CVLT-II a verbális memória felmérésére szolgáló eszköz. A teszt első öt felidézési próbája 16 szóból áll, melyeket 4-es szemantikai csoportokra osztottak. A vizsgálat során a tesztelő személy 1 mp/szó sebességgel hangosan felolvassa a 16 szót, majd a betegnek vissza kell mondania annyi szót, amennyit meg tudott jegyezni, tetszés szerinti sorrendben, közben a vizsgáló ezeket lejegyzi. A tesztnek nincs időkorlátja. A függő változó az 5 próba alatt visszaidézett szavak száma. A BVM-T-R a vizuális memória mérésére szolgál. A vizsgálatban a betegek 3 db, hat egyenlő részre osztott A4-es lapot és egy ceruzát kapnak. Ezután a vizsgáló felmutat a pácienseknek egy 6 absztrakt mintából álló mátrixot 10 mp-ig. Ezt követően a betegnek le kell rajzolni az ábrákat pontosan, a mátrixon elfoglalt helyüknek megfelelően. Minden egyes ábra 0, 1 vagy 2 pontot kap a kiértékelés során a pontosság és az elhelyezkedés alapján. A tesztnek nincs időkorlátja. A függő változó a három próba alapján a visszaidézett ábrákra kapott pontszám. A validációt Benedict és mtsai által 2012-ben meghatározott nemzetközi standardok alapján

végeztük. A szerzőktől a Szegedi Neurológiáért Alapítvány támogatásával megvásároltuk az eredeti teszteket. Elsőként a CVLT-II szavainak listáját lefordítottuk angolról magyarra, majd visszafordítottuk magyarról angolra. A másik két teszt esetén természetüknél fogva nem volt szükség fordításra.

Második lépésként az egyes tesztek kézikönyveinek releváns részeit fordítottuk magyar nyelvre.

A harmadik lépés maga a tesztelés és a retesztelés volt, 3 héttel az első vizsgálat után.

A kognitív státusz és a fatigue, továbbá a kognitív állapot és a HRQoL közötti összefüggés vizsgálata céljából minden tesztelt pácienssel kitöltöttük a FIS fatigue kérdőív magyar verzióját, valamint az MSQoL-54 magyar validált változatát. A FIS és MSQoL kérdőívet az első teszteléskor adtuk oda a betegeknek és a retesztre hozták vissza kitöltve.

### 3.3.3.2. Betegek

A vizsgálatba a centrumunk által gondozott 65 RRSM beteget, és nemben, életkorban, iskolai végzettségben illesztett egészséges kontroll személyt (EK) vontunk be. A résztvevők közül mindkét csoportban 16 férfi volt, 49 nő, 31 esetben iskolai végzettségük 12 évnél kevesebb volt, 34 alany pedig legalább 13 évet töltött tanulással. A páciensek átlagéletkora  $41,9 \pm 8,9$  év volt, betegségük  $29,8 \pm 9,9$  éves korban kezdődött, és azóta átlagosan  $11,1 \pm 7,6$  év telt el. Az átlag EDSS pontszámuk  $2,5 \pm 1,8$  volt. Az EK csoportban szintén 16 férfi és 49 nő vett részt a tanulmányban, hasonlóan a beteg csoporthoz 31 alany iskolai végzettsége kevesebb volt, mint 12 év, 34 személy 13 évet, vagy annál többet tanult, átlagéletkoruk  $40,9 \pm 11,8$  év volt. Ismert és kezelt pszichiátriai betegség, alkohol és drog fogyasztás az EK csoportban is kizáró tényező volt. A páciensek szociodemográfiai és klinikai adatait a Szegedi SM-regiszterből nyertük. Az EK alanyok esetében a szociodemográfiai adatokat a résztvevőkkel folytatott személyes interjú alapján rögzítettük. A betegek esetében kognitív funkciók felmérésére előszűrést nem végeztünk.

Betegek beválasztási feltételi:

1. 18-65 év közötti életkor.
2. Magyar anyanyelvű.
3. McDonald kritérium szerint RRSM kórformájú beteg.
4. Legalább 30 napja a vizsgálat előtt a páciens betegsége remisszióban volt.
5. EDSS pontszám 0-6,5 pont.

Kizárási kritériumok:

1. McDonald kritérium szerint CIS, SPSM vagy PPSM kórforma.
2. Akut infekció, vagy akut relapszus.
3. Ismert és kezelt pszichiátriai betegség, hangulat- vagy személyiségzavar.
4. Anamnézisben krónikus alkohol- és drogfogyasztás.

Az első tesztelést, majd 3 hét múlva az retesztelés 2013. decembere és 2014. februárja között történt. A FIS és a BICAMS pontszámok közötti összefüggés vizsgálatához az első tesztelés eredményeit használtuk.

### 3.3.3.3. Statisztikai analízis

A csoportok közötti különbség vizsgálatához kétmintás T próbát alkalmaztunk, a teszt-reteszt megbízhatóságot és a BICAMS-FIS és BICAMS-MSQoL-54 közötti összefüggést és megbízhatóságot a Pearson korrelációs koefficienssel számoltuk. A páciensek és az EK csoport teszt-reteszt közötti eredmény különbségeinek elemzésére két szempontos ismételt ANOVA varianciaanalízist alkalmaztunk. A statisztikai analízishez az SPSS 21.0 szoftvert használtuk.

### 3.3.4. Eredmények

A két csoport között (betegek és EK) átlagéletkor, férfi: nő arány, iskolai végzettség tekintetében nem volt szignifikáns különbség ( $P < 0,610$ ).

Az SM páciensek szinte minden tesztben szignifikánsan rosszabbul teljesítettek, mint a kontroll csoport ( $p < 0,001$ , kivétel az első CVLT-II, ahol  $p = 0,017$ ).

A 65 betegből 34-nek volt kognitív károsodása a teszt szerzői által javasolt kritérium szerint. Ez a kritérium: legalább egy tesztben rosszabbul teljesít. Mivel nem volt még a BICAMS-et érintő érvényességi küszöb a kognitív károsodás értékelésére, ezért az egyes tesztekhez külön-külön megadott küszöbértékeket használtuk. Az egyes skálák szerint 26 páciensnek (40%) abnormális SDMT, 24 esetben (36,9%) kóros BVMT-R, 9 (13,8%) alany esetén kóros CVLT-II eredmények születtek. Az „egy-, vagy több abnormális teszt” kritérium alapján 15 (23%) beteg 1 tesztben, 13 (20,1%) esetben 2 tesztben, 6 (9,2%) páciens 3 tesztben teljesített rosszabbul. Az egy tesztben rosszul teljesítő 16 beteg közül 9 (13,8%) az SDMT-ben és 6 (9,2%) a BVMT-R-ben mutatott kognitív károsodást. A CVLT-II tesztben egy beteg sem ért el izoláltan rosszabb eredményt. A két tesztben kognitív károsodást mutató páciensek közül 10 (15,5%) az SDMT és BVMT-R tesztekben, 1 (1,5%) esetben az SDMT és CVLT-II teszteken, és 6 beteg mindhárom tesztben kóros eredményt mutatott.

A tesztek és a retestek közötti korreláció erős volt ( $r > 0,8$ ,  $p < 0,001$  az SDMT és BVMT-R esetén, és  $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$  a CVLT-II esetén). A páciensek és az EK csoport teljesítményét külön szemlélve a betegek értékei kicsit magasabb eredményeket mutatnak, a legnagyobb eltérés a CVLT-II -ben van (betegek:  $= 0,743$   $p < 0,001$ , EK:  $r = 0,453$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 3.3.4.1. A BICAMS és a Fatigue közötti összefüggés

A FIS és a BICAMS kérdőívek pontszámai alapján vizsgáltuk a kóros fáradékonyság hatását a páciensek kognitív státuszára.

Szignifikánsan negatív korrelációt találtunk ( $r < 0,3$   $p < 0,05$ ) a betegek fatigue pontszáma és a BICAMS mutatta kognitív teljesítmény között. A FIS teszt fizikai fáradékonyságot mérő része mutatta a legszorosabb korrelációt a kognitív funkciócsökkenéssel, a FIS kognitív fáradékonyságot mérő része az SDMT és a CVLT-II tesztekkel mutatott korrelációt. Az MSQoL-54 kérdőív 14 alskálájából 7-re van negatív hatása a kognitív károsodásnak, ezek az alskálák: fizikai teljesítőképesség, szociális és kognitív egészség, általános egészség, általános életminőség, szexuális teljesítmény, szexuális elégedettség.

#### 3.3.5. Megbeszélés

A kognitív funkciókárosodás az SM gyakori, de nem rutinszerűen vizsgált tünete. A BICAMS teszt az első, ami a napi gyakorlatban használható a kognitív funkciókárosodás vizsgálatára. A BICAMS magyar verziójának érvényesítése során szignifikáns különbséget találtunk ( $p < 0,001$ ) a páciensek és az EK csoport között az első CVLT-II kivételével ( $p = 0,018$ ) az összes teszt esetén, valamint erős korrelációt észleltünk ( $r > 0,67$   $p < 0,001$ ), amikor a teszt-retest megbízhatóságot vizsgáltuk. Vizsgálatunkkal bizonyítottuk, hogy a BICAMS magyar verziója hasonlóképpen megbízható, mint az eredeti angol, valamint a cseh verzió. A valid magyar BICAMS kérdőív az eredeti angol és a cseh verzió után a harmadik nemzeti validálása a kognitív tesztnek. A magyar verzió megjelenése óta több, mint 20 nemzeti validálásra került sor melyekkel megbízhatóságát tekintve kérdőívünk összevethető. Vizsgálatunkban értékeltük, hogy mi állhat a kissé gyengébb CVLT-II korreláció, a teszt-retest pontszámok és a betegek és EK csoport korrelációs koefficiense háttérében. Azt találtuk, hogy az EK csoport szignifikánsan jobban teljesített, mint a páciensek. Ez az összefüggés látszólag csak a CVLT-II tesztben ( $p = 0,003$ ) elért teljesítménynek tulajdonítható. Ennek oka lehet, a BICAMS tesztelés között eltelt rövid idő, továbbá, hogy ugyanazt a formulát használtuk, így az alanyok emlékezhetnek a három héttel korábbról a szavakra. Egy másik fontos tényező lehet az újdonság hiánya a második tesztelés során, mivel az új helyzet miatti szorongás már nem befolyásolta a résztvevők teljesítményét. Mivel a kontroll csoportban egészséges egyének vettek részt, míg a betegek 52%-ának volt valamilyen kognitív károsodása, az is lehetséges, hogy ez megakadályozta őket abban, hogy teljesítményük hasonló fejlődést mutasson a második tesztre, mint az egészségeseké.

Dusankova és munkatársai a cseh SM populációban a kognitív funkciókárosodást a MACFIMS és BICAMS validálása során 55%-nak találták, ami csaknem megegyezik a mi 52%-os eredményünkkel. Hasonlóképpen, mint a cseh szerzők, mi is az egy tesztben kóros értéket mutató pácienseknél véleményeztünk kognitív károsodást.

A fatigue és a kognitív károsodás kapcsolatát számtalan tanulmány vizsgálta, de ma sem bizonyított a szubjektív kóros fáradékonyság és az objektív kognitív károsodás közötti összefüggés. Andreasen és munkatársai vizsgálata szerint a kórosan fáradékony betegek között az információ feldolgozási sebesség romlik, a nem fatigue-os páciensekhez képest. Vizsgálatunkban hasonló eredményt kaptunk, mint Andreasen. A fatigue negatívan befolyásolja a kognitív státuszt: az FIS összpontszám szignifikáns negatív korrelációt mutat a BICAMS teljesítménnyel ( $r < 0,3$   $p < 0,05$ ) és a legerősebb korrelációt az SDMT-vel mutatja. Ugyanakkor az olasz validálási tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy a vizsgálatok során célszerű egy többváltozós modellt felállítani, amely az EDSS-t, betegség tartamot, életkort, alkalmazott terápiát, edukációt is figyelembe veszi.

Az SM páciensek életminőségét számtalan tényező befolyásolja. A mi vizsgálatunkban az MSQoL-54 7 alskálája mutatott szignifikáns korrelációt a BICAMS eredményekkel, hasonlóképpen, mint az irodalomban fellelhető olasz tanulmányban. Ez a hét alskála: fizikai-, kognitív-, szociális működés, általános életminőség, általános egészség, szexuális funkció és szexuális elégedettség skálák. Ez azt jelenti, hogy a kognitív hanyatlás lehet felelős a páciensek életminőségének romlásáért, de ugyanúgy, mint a fatigue esetén, ezt nagy beteganyagban tovább kell vizsgálni.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a BICAMS magyar verziója (Európában a 3. validált változat) rövid, könnyen kivitelezhető és nagyon szenzitív, specifikus eszköz az SM betegek kognitív funkciójának vizsgálatára a klinikai gyakorlatban. Eredményeink azt sugallják, hogy a fatigue negatív hatással van a kognitív teljesítményre, továbbá, hogy a kognitív funkciókárosodás rontja a beteg életminőség megítélését.

#### 4. EPIDEMIOLOGIAI VIZSGÁLATOK MAGYAR SM BETEGEKRE VONATKOZÓAN

##### 4.1. Az SM prevalenciája Csongrád megyében

###### 4.1.1. Bevezetés

Néhány európai országban (Dánia, Svédország, Norvégia) a teljes betegpopulációra vonatkozó adatokat tartalmazó, több évtizede működő SM regiszterek eredményeit régóta sikeresen használják az SM epidemiológiájának vizsgálatára és a pontos esetszám meghatározására. Az elmúlt két évtizedben, a betegségmódosító kezelések (DMT) bevezetését követően számtalan nemzeti és nemzetközi regiszter jött létre, melyek fő célkitűzése a betegszám meghatározása mellett, a DMT terápiák napi gyakorlatban észlelhető hatásának vizsgálata, továbbá a regiszterek kutatási adatbázisként is működnek. Felmerül a kérdés, hogy miért nincs minden országban egységes SM nyilvántartási rendszer, valamint a biztosítási adatbázisok miért nem használhatók kutatási célokra? A közelmúltban az Egyesült Államokból (USA) jelent meg egy összefoglaló tanulmány, mely szerint más világrészekről eltérően az USA-ban jelentős hiányosságok vannak az SM prevalenciájával és incidenciájával kapcsolatosan, mert nem létezik egységes, robusztus módszer az epidemiológiai adatok nemzeti alapon történő meghatározására. Az SM incidenciájának, prevalenciájának meghatározására népesség-alapú, átfogó vizsgálatok a rochesteri és minnesotai népességről állnak rendelkezésre, a Mayo Klinika által elvégzett kutatások alapján. Egy nemrég készült módszertani áttekintés szerint 1985-2011 között mindössze 9 népesség-alapú SM prevalencia tanulmány készült az Egyesült Államokban. Ebből is látható, hogy a nálunk gazdaságilag fejlettebb országban is komoly gondot okoz a valid prevalencia vizsgálat elvégzése és a nemzeti regiszter létrehozása. Vizsgálatunkban leszögezték, hogy egy országos népesség alapú regiszter rendkívül költséges, de egy földrajzilag reprezentatív területi regiszterrendszer megvalósítható.

A betegszám meghatározásának másik lehetősége az egészségügyi biztosítási rendszerből származó eredmények. A biztosítási adatbázisokból nyert esetszámok módszerüknél fogva nem megbízhatóak. Magyarországon a homogén betegcsoportok BNO-kód alapján történő finanszírozása számtalan problémát vet fel az adatok megbízhatósága tekintetében. A Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK) 2017-es adatai alapján az adott évben 21000 betegnek készült MRI vizsgálata G35H0 BNO-kóddal, ugyanakkor a fekvő és járóbeteg ellátásban mindössze 9000 pácienszt láttak el ezzel a diagnózissal.

Másrészről a nyilvántartásból a betegek fenotípusára (kórforma, betegség tartam, EDSS pontszám, DMT kezelés) vonatkozóan nem nyerhetők adatok. A folyamatosan változó diagnosztikus és terápiás ajánlásokat a finanszírozási nyilvántartás csak a BNO-kódok alapján nem tudja követni. Mindezekből látható, hogy napjainkban is elengedhetetlenül fontosak az SM klinikai kutatásában a reprezentatív populációra vonatkozó, megfelelő módszerekkel végzett prevalencia és incidencia vizsgálatok. Magyarországon az első epidemiológiai vizsgálatot Halasi végezte 1961-ben, akkor a prevalenciát 20/100000-nek találták. Ezt követően több mint 20 évvel, Pállfy és munkatársai közöltek újabb adatokat, 1983-ban Baranya megyében az SM prevalenciája 37/100000. Mindkét tanulmány az MRI vizsgálatok elterjedése előtt készült. Munkacsoportunk 1993-óta Csongrád megyében a Szegedi SM regiszter adatai alapján határozza meg rendszeresen, a diagnosztikus és terápiás változások figyelembevételével az SM prevalenciáját. Kutatócsoportunktól jelent meg először Magyarországon a POSER diagnosztikus kritériumokra épülő epidemiológiai vizsgálat 1996-ban Szeged lakosaira, majd 1999-ben Csongrád Megyére vonatkozóan. Bár klinikánk a dél-kelet-magyarországi régióból, több, mint 900 beteget gondoz, epidemiológiai vizsgálatunkhoz azért Csongrád Megye populációját használjuk, mert ezen a területen nincs másik SM Centrum, ahol a páciensek ellátást kaphatnának, tehát fennáll a földrajzi terület és a populációs megbízhatóság.

#### 4.1.2. Betegek és módszerek

##### 4.1.2.1. Kutatási terület

Csongrád megye a dél-kelet magyarországi régióban a 46,1°-46,8° földrajzi szélesség között, illetve a 19,6° és 20,7° földrajzi hosszúság között helyezkedik el, a mérsékelt éghajlatú zónában, 4262,68 km<sup>2</sup> nagyságú területen. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) legutóbbi népszámlálási adatai szerint 2011-ben lakosainak száma 421827 fő volt (ksh.hu). A fenti adatokból látható, hogy ez a régió megközelítően Magyarország területének 4%-a, és lakosainak száma is a teljes populáció 4%-ának felel meg, ezek alapján adataink reprezentatívnak tekinthetők a teljes magyar populációra. A lakosok közül 199388 férfi és 222439 nő volt, az itt élők 85%-a magyar anyanyelvű.

##### 4.1.2.2. Szegedi SM Regiszter

A Szegedi SM Regisztert 1993-ban hoztuk létre „papír alapon” és fő célkitűzése a pontos SM betegség szám meghatározása volt. A diagnosztika és a terápia fejlődése szükségessé tette, egy jobb, áttekinthetőbb, elektronikus regiszter létrehozását. Az elektronikus regiszter pénzügyi és személyzeti feltételeit 2012-től egy európai uniós pályázat (Szerb-Magyar IPA Határon Átnyúló Együttműködési Program; HUSRB/1002/2014/082) és a Szegedi Neurológiáért Alapítvány biztosította. A program kifejlesztésében az Adware Research Ltd. vett részt. Az európai uniós pályázat lejártá óta a rendszer frissítését, karbantartását, működtetését változatlanul a Szegedi Neurológiáért Alapítvány támogatja. A Szegedi SM regiszter jelenleg 19 blokkot tartalmaz. A „baseline” kitöltése kötelező, hiszen egyrészt itt rögzítjük, hogy a beteg beleegyezett az adatai bevitelére és tárolásába, másrészt itt adjuk meg az alap szociodemográfiai adatokat (nem, születési év, betegség kezdete, diagnózis éve, beleegyező nyilatkozat aláírásának dátuma). Ugyanebben a blokkban minden páciens esetén a teljes betegség történetére vonatkozó „idővonal-szerűen” megjelenített grafikus felület is látható. A „baseline” felület után a többi 18 blokk kitöltése a rendelkezésre álló adatok függvényében opcionális. A „vizsgálatok és vizitek” részben az MRI, liquor, SSEP, VEP eredmények tárolhatók. A relapszusok rögzítését követően lehetőség nyílik az első attack intervallum meghatározására. Az EDSS pontszámot félévenként, remisszióban lévő állapotban frissítjük. Relapszus esetén, a rosszabbodáskor észlelt EDSS pontszám is rögzítésre kerül. Az SM-ben alkalmazott DMT kezelések kezdetét, a terápia nevét, dózisát, a mellékhatásokat, laboreltéréseket, amennyiben szükséges a terápia leállításának idejét, okát, az új alkalmazásra kerülő farmakon beállításának kezdetét visszük be az adatbázisba. Nőbetegek esetén az SM diagnózisa után létrejött terhességek adatainak bevitelére is lehetőség van; mennyi ideig-, és milyen terápiát kapott a graviditás előtt, a szülés körülményei (természetes út vagy császármetszés), amennyiben császármetszés történt, annak indikációja (anyai, vagy magzati ok), hányadik terhességi



héten következett be a szülés, meddig szoptatott. A gyermekekre vonatkozó vizsgálati eredményeket is rögzítjük, úgymint: APGAR-érték, születési-hossz és súly, hány hónaposan fordult meg, ült-, állt fel. Mennyi idősen kezdett el járni, beszélni. A „kísérő betegségek és kísérő terápiák” részben a páciens komorbiditásait, azok kezdetét; amennyiben meggyógyult, a felépülés időpontját, illetve az alkalmazott gyógyszerek nevét, dózísát, a kezelés megkezdésének és befejezésének idejét jelezzük.

Klinikákon kutatási célból több, mint 500 SM beteg és korban, nemből illesztett egészséges kontroll személy DNS mintáját tároljuk, továbbá a páciensek 90%-ának liquor mintája is rendelkezésünkre áll, melyek a genetikai és liquor bank blokkokba kerülnek bevételre (a biobankokban történő minta-és adattárolást az ETT-TUKEB engedélyezte, engedély szám:135/2008-ETT-TUKEB).

Az SM pszichopatológiai tüneteinek vizsgálatát 1-2 évente végezzük el az SM szakambulanciánkon. A pszichopatológiai vizsgálatokhoz a korábban klinikákon magyar nyelvre validált kérdőíveket használjuk: a FIS, BICAMS és MSQoL-54. A depresszió felméréséhez a Beck's Depression Inventory (BDI-II) teszt 21 kérdéses verzióját alkalmazzuk. Az adott „blokkokba” rögzíthetők a teljes kérdőív adatok, valamint az összesített, kiértékelt pontszám is.

A „mellékhatások” részben a terápiákkal feltételezhetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat rögzítjük. A regiszter ezen része közvetlen online összeköttetésben áll az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) rendszerével, így automatikusan, elektronikus formában, hivatalos jelentést tudunk küldeni a megfelelő hatóságnak az adott gyógyszer mellékhatásáról.

A Szegedi SM Regiszter rendszere lehetővé teszi, hogy „újabb blokkokat” generáljunk, akár tudományos, akár klinikai relevancia alapján.

Ahhoz, hogy egy regiszterbe valid adatokat lehessen rögzíteni, elengedhetetlen a megfelelő háttérdokumentáció. A páciensek ambuláns kezelőlapjának tartalmaznia kell az aktuális diagnosztikus, terápiás protokollnak megfelelő adatokat, melynek rögzítését Magyarországon a NEAK finanszírozási protokollja is elvárja.

Az ambuláns kezelőlap anamnézis részében rögzíteni kell a páciens betegség kezdetét, a diagnózis évét, relapszusainak számát és idejét, a diagnózist alátámasztó vizsgálatok (MRI, Liquor, VEP, SSEP, immunológiai laborok, virológiai vizsgálat) a terhességre vonatkozó adatokat, az alkalmazott DMT terápia kezdetét, leállításának okát, új terápia kezdetét. A vizsgálatok részben rögzíteni kell az adott gyógyszer alkalmazási előíratának megfelelő labor és MRI vizsgálatok eredményét. A státusz fejezetben a neurológiai vizsgálat, EDSS pontszám, pszichopatológiai vizsgálatok, a járás tesztek (25 láb, 500 m járás), a kéz funkció (9-hole pag) vizsgálati eredményét adjuk meg. A vélemény résznek tartalmaznia kell az SM diagnózis mellett a kórformát, a betegség aktivitást, továbbá a kísérőbetegségek leírását is. A „kettős könyvelésben” segítségünkre szolgál, hogy a jelenleg klinikákon használt betegnyilvántartási rendszerből (eMedSolution) a laboratóriumi és egyéb vizsgálati eredmények a regiszterbe átmásolhatók.

#### 4.1.2.3. Betegek

A Csongrád megyében élő SM pácienseket 2001-ig a Poser, 2001-től a McDonald diagnosztikus kritériumok alapján diagnosztizáltuk. Az RRSM és CIS fenotípusú betegeket három havonta, az SPSM, PPSM pácienseket 6 havonta ellenőrizzük. A regiszterben az EDSS pontszámot fél évenként frissítjük. Minden betegnek a diagnózis felállításához elkészül a koponya MRI vizsgálata, szükség szerint kiegészítő spinális MRI-re is sor kerül. A páciensek 90%-ának liquor immunológiai vizsgálata is készül az SZTE ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikájának akkreditált laboratóriumában. A mennyiségi analízist lézer nephelometriával, a minőségi analízist izoelektromos fókuszálással, IgG-immunblottal végezzük. Amennyiben a diagnózishoz szükséges, SSEP, VEP vizsgálatra is sor kerül.

A CIS betegek esetén az MRI vizsgálatot 3, 6, 12 hónap múlva ismétljük a diagnózis után. A DMT kezelésben részesülő pácienseknek a kezelés megkezdését követően 1, majd két év múlva készül MRI vizsgálata. Amennyiben relapszus következik be, ismételt MRI-re kerül sor. Ha a beteg az adott terápia mellett két év után klinikai aktivitást nem mutat, MRI vizsgálatát 2-3 évente ismétljük.

Jelen epidemiológiai vizsgálatunkban az első tünet jelentkezése és a prevalencia nap alapján meghatároztuk a betegségtartamot. Kiszámoltuk a prevalenciát, a férfi/nő arányt. Ezeket az értékeket nem és életkor alapján standardizáltuk az európai populációhoz. Meghatároztuk a kórformák szerinti megoszlást, a páciensek fizikális állapotát EDSS pontszám alapján, az átlagéletkort a betegség kezdetén.

#### 4.1.3. Eredmények

A vizsgálati periódus alatt Csongrád megyéből elköltözött, vagy elhalálozott pácienseket nem vontuk be a prevalencia vizsgálatba. Prevalencia napnak 2013. január 1-ét adtuk meg. A korábbi prevalencia napon (1999. júl. 1.) Csongrád megyében 246 SM beteg élt, ezt követően 2013. január 1-jéig 259 új esetet diagnosztizáltunk. A vizsgálat 14 éves időszaka alatt 30 páciens elköltözött a régióból, 86 beteg elhunyt, 13 esetben felülbíráltuk a korábbi SM diagnózist (7 betegnek diagnózisa neuromyelitis optica, 6 esetben autoimmun vasculitis). A prevalencia napon ezek után Csongrád megyében 379 SM páciens élt. A KSH adatai szerint a megye lakosainak száma 421827, melyből 199388 férfi, 222439 nő. A lakosságszám alapján a prevalencia napon az SM nyers prevalenciája 89,8/100000, férfiak esetében 46,6/100000, nők körében 128,6/100000. Amennyiben adatainkat kor és nem szerint standardizáljuk az európai populációhoz a prevalencia 83,7/100000, 42,3/100000 férfiak, míg 122,6/100000 nők esetében. A nő/férfi arány 3,08 az SM betegek körében, Csongrád megyében az átlagpopulációban 1:1,12. A páciensek 11%-a (44) CIS, 69%-a (260) RRSM, 14%-a SPSM, 6%-a PPSM kórformába tartozott. Az átlagos betegségtartam CIS páciensekben  $4,7 \pm 4$  év, RRSM formában  $12,9 \pm 9,1$  év, SPSM-ben  $21,7 \pm 9,4$  év, PPSM-ben  $8,5 \pm 5,9$  év volt. Az átlagéletkor a betegség kezdetén CIS esetén  $31,4 \pm 9,1$  év, RRSM-ben  $31,7 \pm 9,1$  év, SPSM-ben  $35,4 \pm 12$  év, PPSM-ben  $47,3 \pm 8,8$  év. Az átlag EDSS pontszám CIS betegekben  $0,4 \pm 0,6$  pont, RRSM-ben 0-4 pont között a páciensek 91,9%-ban (N: 239), és 8,1%-uknak (N: 21) 4,5-6,0 pont között volt. Az SPSM betegek 53,8% (N: 28) EDSS pontszáma 4,0-6,5 közé esett, 42,2% (N: 24) 7, vagy több pontnak megfelelő állapotot mutatott. PPSM-ben a páciensek 26,1%-a (N: 6) EDSS 2-3,5 pontnak megfelelő funkcionális állapotot mutatott, 13%-a (N: 3) EDSS értéke 4 pont volt, 34,8%-a EDSS 4,5-6,5 pont, 26,1%-a (N: 6) EDSS 7, vagy annál rosszabb állapotban volt (23. táblázat). Az RRSM kórfarmájú betegek 73,1%-a részesült valamilyen DMT kezelésben. Azoknak a páciensek, akiknek a betegségkezdettől számítva 5 éven belül elkezdődött valamilyen DMT kezelése az EDSS értéke átlag  $1,1 \pm 1,0$ , akiknél 5-10 év betegségtartam után kezdődött el a terápia az EDSS pontszáma  $2,1 \pm 1,1$  volt.

#### 4.1.4. Megbeszélés

SM-ben az epidemiológiai vizsgálatok a prevalencia és incidencia adatokra koncentrálnak. A különböző vizsgálati módszereknek köszönhetően eltérő adatok születnek, ezért szükséges, hogy rendszeresen újabb eredményeket közöljünk a változó diagnosztikai eljárások, fenotípus klasszifikációk, terápiás lehetőségek figyelembevételével. Másrészről elengedhetetlen a különböző vizsgálati eljárások által okozott egyenetlenségek kiküszöbölése, ilyenek az etnikai eredet, földrajzi terület és a kor és nem szerinti eloszlás a tanulmányozott népességben.

A különböző vizsgálati módszerekből fakadó egyenetlenség kiküszöbölésére alkalmas egyik módszer az életkorra és nemre vonatkozó standardizálás. A meghatározott földrajzi területi és népesség alapú vizsgálatok, az etnikai és földrajzi különbségekből fakadó eltéréseket képesek kiküszöbölni. Az SM prevalenciája tekintetében Magyarország közepes rizikójú területnek számít. Az első és napjainkig az egyetlen MRI és korszerű liquor diagnosztikai eljárásra épülő epidemiológiai adat Magyarországon munkacsoportunktól származik, 1996-ban Szegeden 65/100000, majd 1999-ben Csongrád megyében 62/100000 volt az SM nyers prevalenciája. Ezek a tanulmányok a Poser diagnosztikus kritérium alapján készültek. A diagnosztikus eljárások fejlődésének köszönhetően szükségessé vált, a McDonald kritériumok alapján új epidemiológiai vizsgálat elvégzése. A nem és életkor szerinti megoszlásból fakadó különbség kiküszöböléséhez pedig az új adatoknak nem nyers, hanem standardizált

prevalenciát kell tartalmaznia. Jelen vizsgálatunkban 2013. január 1-jén az európai populációhoz standardizált prevalencia 83,7/100000, a nyers prevalencia 89,8/100000 volt. Hasonló földrajzi szélességi fokú területről a McDonald kritériumokra épülő, európai populációhoz standardizált tanulmány 2008-ban Spanyolországból, Osonából jelent meg, a szerzők 74/100000-nek adták meg a prevalenciát. Veronában (Olaszország) 2001-ben 96/100000 és 2004-ben Franciaországban a prevalencia 94,7/100000 volt. Ezek az adatok hasonlóak, mint a saját vizsgálatunk eredményei. A környező országokból viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Belgrádban 1996-ban 41,5/100000 volt a Poser kritériumok szerint a prevalencia érték. Kelet-Hercegovinában 2003-ban a McDonald kritériumok szerint diagnosztizálva, a standardizált prevalencia 26,9/100000 volt. A mi értékeink lényegesen magasabbak, ami annak is köszönhető, hogy tanulmányunk több, mint 10 évvel később készült, továbbá a vizsgálati periódus alatt Magyarországon sokkal jobb volt a diagnosztikus és terápiás lehetőség, mint Kelet-Hercegovinában, vagy Szerbiában. Horvátországban és Szlovéniában 1999-ben a Poser kritériumok alapján készült vizsgálatban a standardizált prevalencia 156,1/100000 volt. Ausztriában 4 évvel vizsgálatunk után jelent meg egy tanulmány, mely alapján a prevalencia 158,9/100000. Ez az érték csaknem duplája a mi vizsgálatunknak, aminek oka lehet a más diagnosztikus módszer és az eltérő etnikai összetétel és a későbbi vizsgálati időpont is.

Más földrajzi területekről, elsősorban Skandináviából gyakran jelennek meg SM epidemiológiai vizsgálatok. A Poser diagnosztikus kritériumok alapján az európai populációhoz standardizált prevalencia Oppland megyében Norvégiában 185,6/100000 volt 2002-ben, Agder megyében 186/100000 2007-ben. A legutolsó norvég prevalencia adat 2015-ből származik, amikor a nyers prevalencia 208/100000 volt. Sundström és munkatársai 1990-ben a Poser diagnosztikus kritériumok alapján 126/100000-nek találták a standardizált prevalenciát, majd 2010. december 31-én Svenningsson 215/100000-nek adta meg ezt az értéket. Mindezekből látható, hogy nemzetközileg is a SM nyers prevalencia adata magasabb, a standardizált eredményhez képest, továbbá a betegszám hasonlóan, mint vizsgálatunkban folyamatosan nő. Tanulmányunkban a férfi/nő arány az SM beteg populációban 1:3,08. Csongrád megyei populációban ugyanez az érték 1:1,12. A standardizált prevalencia nők esetében 122,6/100000, férfiak esetén 42,3/100000. Korábbi 1999-es vizsgálatunkban a férfi/nő arány 1:2,75 volt, míg a Csongrád megyei populációban 1:1,09. Ezek az eredmények összevethetők a nemzetközi irodalommal, miszerint az SM előfordulása magasabb nőkben, mint férfiakban, továbbá, hogy a nők körében a betegség prevalenciája növekedést mutat.

Jelen vizsgálatunkban meghatároztuk a páciensek kórforma szerinti megoszlását az 1996-os Lublin klasszifikáció alapján, továbbá a fizikális állapotukat kifejező EDSS pontszámukat.

A betegek 11%-a CIS, 68,6%-a RRSM kórformába tartoztak, utóbbiak átlag betegségtartama 12,9 év volt, a páciensek 91,9%-a tünetmentes, vagy minimális neurológiai károsodottsággal rendelkező (EDSS: 0-4pont). A DMT kezelést Magyarországon 1996-ban vezettük be. Az RRSM pácienseink 73,1%-a volt DMT kezelt a prevalencia napon. Korábbi 1999-es vizsgálatunkhoz képest az RRSM kórformába tartozó páciensek átlag betegségtartama megközelítőleg 5 évvel nőtt, a kezelt betegek aránya 53%-kal, az alacsony EDSS pontszámú (EDSS:0-4) esetek száma 31%-os növekedést mutatott. Az SPSM kórformába a páciensek 14%-a, még PPSM fenotípusba 6,1%-a tartozott. Az RRSM kórformába tartozó páciensek számának növekedésében szerepet játszik a DMT kezelés. A betegek tovább maradnak jó fizikális állapotban, megőrzik munkaképességüket és később kerülnek SPSM stádiumba. A PPSM fenotípusba pácienseink 6,1% tartozott 2013. január elsején. Ez kevesebb, mint a korábbi vizsgálatunkban. Ennek egyik oka lehet, hogy a kezelés nélküli PPSM páciensek a vizsgálati periódus alatt elhunytak, másrészt az alacsony esetszám is befolyásolhatja az eredményeket. Ugyanakkor meg kell említeni, hogy a 2005-ben bevezetett PPSM Polmann diagnosztikus kritériumok lehetővé teszik a pontosabb diagnózist. Az SPSM fenotípusba tartozó páciensekről hasonló eredményeket közöltek Lengyelországból, ahol kezelés nélkül 2004-ben a betegek 40%-a SPSM kórformába tartozott, a DMT kezelés bevezetését követően 2010-re az SPSM betegek aránya 16%-ra csökkent. A Finn SM-Regiszter adatai alapján 2018. december 31-én 8722 betegre vonatkozóan a fenotípus megoszlás a következő

volt: RRSM 66,7%, SPSM 19,6% PPSM, 9,9%. Ezek az eredmények megközelítően megegyeznek a saját vizsgálatunk adataival. Vizsgálatunk korlátja, hogy adataink mindössze 376 betegre vonatkoznak. Ugyanakkor Csongrád megye területe és lakosságszáma alapján ez az esetszám a magyar populáció 4%-a, így nemzetközi összehasonlításban is reprezentatív mintának számít.

## 4.2. SM betegek halálokának vizsgálata

### 4.2.1. Bevezetés

Húsz-harminc évvel ezelőtt elfogadott nézet volt, hogy az SM-mel élő pácienseknek a betegség következtében csak az életminősége változik meg, az élettartama nem. Az utóbbi 15 évben ez a szemlélet megváltozott. Az első, a korábbi szemléletmóddal radikálisan ellenkező publikáció 1987-ben Skóciából jelent meg. Vizsgálatuk alapján az SM páciensek 2/3-a az SM következtében kialakult betegség (sepsis, aspirációs pneumónia, urosepsis, decubitus) következtében hal meg. Az SM egy progresszív betegség, melynek során a pácienseknek súlyos mozgáskorlátozottsága alakul ki, a mozgásképtelenség, ágyhoz kötöttség felelős az SM-mel összefüggő halálozásért. Az első SM-mel összefüggő halálkokat vizsgáló tanulmányt közel két évtizedig nem értékelték a neurológusok megfelelően, a szemléletváltás 2004-ben következett be. Bronnum-Hansen és munkatársai a Dán SM Regiszter adatai alapján 2004-ben publikálták eredményüket, mely szerint 1950 és 2000 között a dán SM páciensek megközelítőleg 10 évvel éltek rövidebb ideig, mint a születésükkor várható élettartamuk, továbbá a betegek 47-75%-a SM-mel összefüggő komorbiditás következtében halt meg. Halálkokra vonatkozóan hasonló eredményeket közölt Sadovnick a Kanadai Ontario adatbázis alapján. Még az átlagpopulációban a vezető halálok a cerebrovascularis megbetegedések és a malignus tumorok, addig ezek a kórformák SM-ben háttérbe szorulnak. Ugyanakkor a suicidium SM-mel élő páciensekben magasabb, mint az átlagpopulációban. Az SM páciensek mortalitásáról szóló adatok rendkívül gyérek és sokféle eredményt mutatnak, főként a különböző vizsgálati módszertannak, a vizsgált populáció nagyságának köszönhetően. Az SM-mel összefüggésbe hozható élettartam kockázatot az egyes tanulmányok 6-12,8 év között adják meg. A tanulmányok főként Skandináviából, Nyugat-Európából és Észak Amerikából származnak. Az egyes kórformák, továbbá az életkor az első tünetek jelentkezésekor befolyásolja a halálozási kockázatot. Az SM páciensek mortalitási rizikója megközelítően háromszorosa az átlagpopulációénak. A PPSM fenotípusban a halálozási kockázat magasabb, mint az RRSM kórformában. Amennyiben az SM első tünete 18 éves életkor előtt jelentkezik, a páciensnek négyszeresére nő a halálozási kockázata, amely magasabb, mint az I. típusú diabetes mellitus, vagy számos korai stádiumban felfedezett malignus tumor halálozási kockázata. A nemek szerint halálozási kockázat megítélésében az irodalmi adatok ellentmondásosak, néhány tanulmány nők esetében határoz meg magasabb kockázatot, más tanulmányok ennek az ellenkezőjét igazolták.

### 4.2.2. Célkitűzés

Jelen vizsgálatunk célkitűzése volt:

1. meghatározni a magyar SM betegek élettartam kockázatát.
2. megvizsgálni a páciensek halálkát.
3. meghatározni férfiak és nők túlélési idejének tartamát.
4. meghatározni a kórformák szerinti élettartam kockázatot.

### 4.2.3. Betegek és módszer

#### 4.2.3.1. Betegek

A Szegedi Tudomány Egyetem Neurológiai Klinikájának SM Centruma gondozza Csongrád Megye összes SM páciensét (vizsgálat idejekor a teljes populáció 419366 fő), továbbá Bács-Kiskun (teljes populáció 5322312fő), valamint Békés Megye (teljes populáció 357740 fő) betegeinek 50-70%-át. A dél-kelet magyarországi régióból megközelítően 900000 lakosra vonatkozó adatokat közlünk jelen

tanulmányban (Központi Statisztikai Hivatal). Az összes betegre vonatkozó eredményeket 1993-tól kezdve a Szegedi SM Regiszterből nyertük.

A vizsgálati periódus 20 éve alatt (1993-2013) 740 SM páciens követtünk centrumunkban, a vizsgált teljes populációra vonatkozó betegév 10303 év. A páciensek közül 204 volt férfi (27,5%, 2806 betegév), 536 nő (72,5%, 7497 betegév). A férfi: nő arány 2,63: 1. A páciensek közül 688 RRSM, vagy SPSM fenotípust mutatott (93%, 9733 betegév), 52-en PPSM kórformába tartoztak (7%, 570 betegév). A vizsgálati periódus alatt 121 (16%) beteg hunyt el, 46 férfi és 75 nő. Kórforma szerinti megoszlás alapján 23 fő PPSM, 98 RRSM/SPSM fenotípusba tartozott. Az RRSM fenotípusú páciensek közül 40-en (33%) részesültek valamilyen DMT kezelésben (INF- $\beta$ , Glatiramer acetate (GA), Mitoxantrone), a terápia ideje 6,2 (95%CI:5,1-7,3) év, az EDSS pontszám a kezelés megkezdésekor 3,3 (95%CI:2,5-4,0) pont volt.

#### 4.2.3.2. Módszer

A páciensek szociodemográfiai adatait (születési év, betegség kezdet, nem, kórforma, betegség tartam, terápia, halál ideje és oka) a Szegedi SM Regiszterből nyertük. A páciensek diagnózisa 1993-2001. között a Poser, 2001-től a McDonald diagnosztikus kritériumokra épült. A páciensek fenotípus meghatározása az 1996-os Lublin-kritériumok alapján történt.

A halálokokat részint patológiai leletek alapján (53 eset), részint az elhunyt családtagjaitól beszerzett halottvizsgálati lelet (68 eset) alapján állapítottuk meg. Eredményeinket a Központi Statisztikai Hivatal adataiból nyert éves elhalálozási szám, az elhunytak neme, életkora és haláloka alapján számoltuk. Meghatároztuk a standardizált halálozási együtthatót (SMR). Az SMR-t úgy számoljuk, hogy aránypárt alakítunk ki, a ténylegesen elhalálozott SM páciensek száma és az átlagpopulációban várható elhunytak száma alapján. A várható elhalálozási számot úgy kell kiszámolni, hogy az adott páciens adatait (kor, nem, életkor elhalálozáskor) megszorozzuk a hason korú, nemben megegyező átlagpopulációhoz tartozó egyén adataival. Az SMR értékekhez megadtuk a megbízhatósági Intervallumot (CI), feltételezve, hogy az elhalálozások száma a Poisson eloszlást követte. Az SM túlélési idejének meghatározására, továbbá a nemek és DMT kezelés, kórformák szerinti különbségek vizsgálatára a Gehan-Breslow tesztet használtuk.

#### 4.2.4. Eredmények

##### 4.2.4.1. A Magyar SM Betegek halálakai

A vizsgálati periódus alatt elhunyt 121 páciensből 77 (63,6%) esetben SM-mel összefüggésbe hozható halálokot állapítottunk meg. Ezeket a betegeket a hosszú ideig tartó mozgáskorlátozottság következtében kialakult bronchopneumonia, sepsis, urogenitális infekció (BNO10: G35, A00B99, J00-J99) miatt vesztítettük el. Negyvennégy (36,4%) páciens esetében nem SM-mel összefüggő halálokot állapítottunk meg. Ezek a kórokok: stroke, akut myocardialis infarctus, aorta ruptura (BNO10:I20-I25, I60-II69, I71), malignus tumorok (BNO10:C00-D09), suicidium (BNO10:X71-83), egyéb, ritkább okok a májelégtelenség és a tüdőembólia (BNO10:K70-77, I26-I41). A cerebrovascularis kórkép 16 páciensnél (13,2%), a malignus tumorok 14 (11,6%) esetben okoztak exitust, 4 (3,3%) beteg szuicidált, 10 (8,3%) esetben „egyéb megbetegedés” szerepelt halálökként.

##### 4.2.4.2. A magyar SM betegek halálozási kockázata

A 20 éves vizsgálati periódus alatt 121 SM beteg exitált. Az átlagpopulációban ebben az időszakban az elhalálozási szám 4793 volt. Ennek alapján az SM páciensek SMR értéke 2,52 (95% CI: 2,10-3,01) (25. táblázat). Az SMR az SM-mel összefüggésbe hozható halálokok esetén 105,34 (95%CI: 83,13-131,60), a nem SM-mel összefüggő esetekben megközelítően 1 volt.

Nem volt különbség az SMR értékben SM páciensek között a nemek tekintetében. Férfiak esetében az SMR 2,46 (95%CI:1,85-3,25), nőknél 2,57 (95%CI: 2,03-3,20) volt. Mindkét nemben az SM-hez köthető SMR érték a legmagasabb, de nők esetében ez még magasabb lett. A túlélési arány férfiak és nők között hasonló volt kardiovaszkuláris megbetegedések, malignus tumorok és suicidium esetében, ugyanakkor férfiaknál a májelégtelenség és a tüdőembólia kétszer gyakrabban fordult elő.

Az SM kórformáinak megfelelően az RR/SPSM csoportban az SMR 2,34 (95%CI: 1,91-2,84) volt, ami lényegesen magasabb értéket – 4,10 (95%CI: 2,66-6,05) – eredményezett a PPSM fenotípusban. PPSM-

ben az SM-hez köthető halálok csaknem kétszer akkora, mint RR/SPSM-ben. A cerebrovaszkuláris megbetegedések szintén közel kétszer gyakrabban fordulnak elő PPSM-ben, mint RR/SPSM pácienseknél. A PPSM csoportban egyetlen beteg sem szuicidált, a májelégtelenség és tüdőembólia előfordulása majdnem hatszoros volt (SMR:5,78), mint RR/SPSM-ben.

#### 4.2.4.3. A magyar SM betegek túlélési ideje

Az átlagos túlélési idő (a diagnózis éve és a halál időpontja között eltelt idő) a teljes SM beteg populációban 35 év volt, férfiak esetében 32 év, míg nők körében 35 év, ami statisztikailag szignifikánsnak eltérés ( $p < 0,001$ ), de klinikailag nem tekinthető releváns különbségnek. A PPSM páciensek átlag túlélési ideje 14 év, ezzel szemben az RR/SPSM csoportban 35 év ( $p < 0,001$ ).

#### 4.2.5. Megbeszélés

Az SM páciensek halálokára és mortalitási kockázatára vonatkozó adatok az irodalomban főként Észak-Európából és Észak-Amerikából származnak.

A tanulmányok az SM-mel összefüggésbe hozható halálokot 45-75% között becsülték, a legtöbb vizsgálat 55-62%-ban adta meg ezt az értéket. A mi vizsgálatunkban betegeink 64%-a SM-mel összefüggésbe hozható betegség következtében hunyt el, ami a nemzetközi irodalmi adatokkal csaknem megegyező. A nem SM-hez köthető halálokok közül vizsgálatunkban 13%-ban kardiovaszkuláris megbetegedés, 11%-ban malignus tumorok szerepelnek. Néhány korábbi tanulmány alacsonyabb és magasabb előfordulási arányt közölt a kardiovaszkuláris és malignus tumorok esetében, de összeségében ezen kórképek haláloki szerepét 10-20% között adják meg, gyakoribb a kardiovaszkuláris megbetegedés, ami hasonló a mi eredményünkhöz. Betegeink átlagéletkora halálukkor 54,2 év volt. A tanulmányunkkal megegyező eredményt kaptak Ebers és munkatársai az INF- $\beta$ -1b kezelés 21 éves utánkövetéses vizsgálatában. A betegek átlagéletkora az exituskor 51,7 év volt, a pácienseik 64%-a SM-mel összefüggésbe hozható kórok következtében hunyt el.

Az SMR az összes halálokot figyelembe véve a vizsgálati populációban 2,52 volt, ami teljes egészében az SM következményének tekinthető (SMR: 105,34), a kardiovaszkuláris és malignus tumorok esetében kissé alacsonyabb mortalitási kockázat igazolódott (SMR: 0,84 és 0,79), mint az átlagpopulációban. Korábbi tanulmányok alacsonyabb és magasabb mortalitási kockázatot is közöltek a kardiovaszkuláris és malignus tumorok esetén SM-ben. Azonban figyelembe kell vennünk, hogy ezeknek a betegségeknek az incidenciája az életkor előrehaladtával nő, pácienseink átlagéletkora halálukkor viszont csak 54,2 év volt. Sokkal hamarabb, relatíve fiatal életkorban veszítettük el betegeinket az SM következtében, így nem érték el azt az életkort, hogy malignus tumoruk, vagy kardiovaszkuláris megbetegedésük alakuljon ki.

Irodalmi adatok alapján az öngyilkosság gyakoribb SM páciensek között, mint az átlag populációban. Vizsgálatunkban az öngyilkossági arány SM betegek között megegyezett az átlagpopuláció adataival (SMR: 1,03). Két tényezővel magyarázható ez az eredmény. Egyrészt az alacsony esetszám, másrészt Magyarországon az átlag populációban is magas a szuicidiumok száma. Hasonló eredményeket közöltek Finnországból, ahol az átlagpopuláció magas öngyilkossági arányával megegyező adatot kaptak SM páciensek esetén is.

Az SMR értékre vonatkozóan nemek között lényeges különbséget kimutatni nem tudtunk. A nemek közötti SMR érték különbségre vonatkozóan az irodalmi adatok ellentmondásosak. Néhány tanulmány hasonló eredményt hozott, mint a mi vizsgálatunk, más közlések nők esetében magasabb SMR értéket adtak meg. Ugyanakkor, vizsgálatunkhoz hasonlóan több tanulmány is bizonyítja, hogy nőkben gyakoribb az SM-mel összefüggésbe hozható halálok, a malignus tumorok, májelégtelenség, tüdőembólia pedig ritkább, mint SM beteg férfiakban, vagy az átlagpopulációban. Feltételezhető kiváltó ok lehet férfiak esetében a májelégtelenség nagyobb előfordulásában az alkoholizmus magasabb gyakorisága, de ez az eredmény még további vizsgálatokat igényel.

Tanulmányunkban igazoltuk, hogy RR/SPSM páciensekben alacsonyabb a mortalitási kockázat (SMR: 2,34), mint PPSM esetén (SMR: 4,1). A nemzetközi irodalomban Kanadából és Norvégiából közöltek

kórformák szerinti bontásban mortalitási kockázati értéket, amely eredmények hasonlóak, mint a mi értékeink.

A medián túlélési idő SM páciens nők esetében 35 év, férfiakban 32 év. A Kanadából és Dániából megjelent adatokban a nők túlélési ideje hasonlóan eredményünkhöz szintén nagyobb volt, mint férfiak esetén. A PPSM betegek medián túlélési ideje 14 év, ami közel 2,5-szer kevesebb, mint a kezdetekben RRSM fenotípust mutató páciensekben (35 év), ez az eredményünk hasonló, mint a nemzetközi irodalomban közöltek.

Tanulmányunk megjelenése óta néhány új nemzetközi adat jelent meg. Norvégiából közöltek eredményeket 2017-ben, melyben 60 éves periódus alatt vizsgálták PPSM páciensek halálozási kockázatát, amely kétszeresének bizonyult, mint az RR/SP csoportban, és négyszeresének, mint az átlagpopulációban. Ezek az eredmények a saját adatainkhoz hasonlóak. Lunde 2017-ben publikált vizsgálata alapján a 20 éves életkor előtt diagnosztizáltak SMR értéke 7,3, a 60-ik életév utáni betegség kezdet esetén csak 1,3. Azon páciensek esetében, akiket 1953-1974 között diagnosztizáltak, az SMR érték 3,1. Abban az esetben, ha a páciens betegsége a DMT kezelés bevezetése után kezdődött (1997-2012) az SMR 0,7. Svéd vizsgálatban hasonló eredményt kaptak, az 1968-1980 között diagnosztizáltak halálozási kockázata 6,5, még ez 2001-2012 között 1,7-re csökkent. Vizsgálatunkban az RR/SP fenotípusban mindössze a páciensek 33%-a részesült valamilyen DMT kezelésben, amit átlag 6,3 évig kaptak, átlag EDSS értéke a kezelt betegeknek a terápia megkezdésekor 3 pont volt, mindezek alapján betegeink többsége terápia naív volt. Vizsgálati eredményeink is megerősítik, hogy az DMT kezelések nem csak a betegek életminőségét változtatják meg, hanem csökkentik a SM betegséggel összefüggésbe hozható halálozási kockázatát, növelik a páciensek túlélési idejét.

#### 4.3. A Kognitív Károsodás prevalenciája magyar sclerosis multiplexes páciensekben

##### 4.3.1. Bevezetés

Az SM klasszikus leírásai szerint a kognitív funkciók a kórkép természetes lefolyása során sokáig intaktak maradnak. A leggyakoribb, főként a progresszív fázisban jelentkező tünetnek az eufóriát és a móriát tekintették. Az elmúlt két évtizedben változott meg ez a szemléletmód. Napjainkban a kognitív funkció változást az SM meghatározó tünetének tekintjük, prevalenciája 43-70% között változik, a vizsgáló módszerek szenzitivitásának köszönhetően. Egyes vizsgálatok szerint a munkanélkülivé válás egyik fő oka a kognitív funkciókárosodás SM páciensekben. Legújabb irodalmi adatok alapján a páciensek baseline kognitív státusa összefüggést mutat a későbbi kognitív és fizikális károsodással, valamint a rosszabb kognitív teljesítmény előre jelezheti a következő relapszust és a betegség progresszióját. A kognitív funkció függ a páciens életkorától. Az életkor előrehaladtával a prevalencia nő, 18-24 éves életkor között 29%, míg 35-44 év között 46%, 65 év felett 92%. Ugyanakkor a fenti adatok értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a fiatalabb pácienseknek magasabb az iskolai végzettsége, jobb a fizikális állapota, mint az idősebb korosztályba tartozóknak, ami hatással van a kognitív teljesítményre, ugyanakkor az idősebb csoportban a degeneratív demencia kialakulása is szerepet játszik. Mindezekből látható, hogy az SM páciensekben a kognitív funkcióváltozás vizsgálata napjainkban a klinikai kutatásokban elsődleges szerepet tölt be. Éppen ezért jelen tanulmányunk célkitűzésként meghatároztuk a BICAMS teszt alkalmazásával a kognitív funkciókárosodás prevalenciáját magyar SM páciensekben, továbbá vizsgáltuk a kognitív funkciók prediktív tényezőit.

##### 4.3.2. Betegek és módszer

###### 4.3.2.1. Betegek

Jelen klinikai vizsgálat 2014. február és 2015. novembere között zajlott, 553 (28 CIS, 525 RRSM) páciens bevonásával, három magyarországi SM Centrum részvételével. A tanulmányban résztvevő három centrum: SZTE, ÁOK, Neurológiai Klinika SM Szakambulanciájáról 404 beteg, a Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház SM Szakrendeléséről 111 páciens és az Egri Markhot Ferenc Kórház SM Rendeléséről 38 fő. A páciensek közül 157 fő férfi volt, 396 nő. Az iskolai végzettségük szerint a vizsgálati alanyokat 3 csoportba soroltuk, 123 beteg 12 évet, vagy annál kevesebbet tanult, 209 páciens legalább 13 évet

töltött oktatásban (középiskola és még valamilyen képzés), 221-en pedig főiskolát, vagy egyetemet végeztek. A betegségmódosító kezelést is figyelembe véve, 169-en interferon- $\beta$ , 129-en glatiramer acetát, 31-en teriflunomid, 33-an dimetil-fumarát, 56-an natalizumab, 41-en fingolimod kezelésben részesültek, 90 beteg nem kapott terápiát.

A páciensek szociodemográfiai adatait, EDSS pontszámát, kórformáját, betegség kezdetét és tartamát a Szegedi SM Regiszterből nyertük, a másik két centrumban a betegnyilvántartási rendszerből.

#### **Beteg beválasztási kritériumok:**

1. 18 éves, vagy idősebb páciens
2. magyar anyanyelvű
3. RRSM, vagy CIS kórformájú a 2011-es McDonald kritérium szerint
4. Remisszióban lévő betegek, akik legalább 30 napja nem részesültek steroid terápiában
5. EDSS pontszám: 0-6,5 pont között.

#### **Kizárási kritériumok:**

1. PPSM, vagy SPSM kórforma
2. Akut infekció, vagy relapszus
3. Ismert és kezelt pszichiátriai betegség, vagy személyiségzavar
4. Krónikus alkoholizmus a kórelőzményben
5. Kórelőzményben drogabúzus, vagy drogfüggőség szerepel.

#### *4.3.2.2. Módszerek*

##### *4.3.2.2.1. Vizsgálathoz felhasznált tesztek*

A páciensek kognitív funkcióit a magyar nyelvre validált BICAMS kérdőívvel végeztük. A kóros funkció megállapításhoz azokat az értékeket használtuk melyeket az eredeti tesztekben megadtak, SDMT esetében -1,5 standard deviáció (SD), a BVMT-R és a CVLT-II. esetében T-pontszám 40 . Kognitív funkciókárosodást azon betegeknél véleményeztünk, akiknél legalább egy altesztben észleltünk abnormális értéket, Dusankova BICAMS validálási közleménye javaslata alapján. Mivel a depresszió jelentősen ronthatja a páciensek kognitív teljesítményét, ezért minden beteggel kitöltöttük a BDI-II. tesztet, depressziósnak tekintettük azt az egyént, aki a BDI-II. tesztben legalább 13 pontot ért el.

##### *4.3.2.2.2. Statisztika*

A kognitív károsodás prediktív tényezőinek vizsgálatához univariáns logisztikus regressziós modellt alkalmaztunk. A kognitív károsodás és a depresszió megjelenésében lévő különbség, a különböző edukációjú páciensek és a nemek közötti eltérések feltárásához Fischer-egzakt tesztet és chi-négyzet tesztet használtunk. A klinikai és demográfiai eltérések feltárásához one-way ANOVA tesztet alkalmaztunk.

Tanulmányunkban résztvevő összes beteg elolvasta és aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

#### *4.3.3. Eredmények*

Jelen multicentrikus vizsgálatunkban 553 alany vett részt, akik a teljes magyar SM beteg populáció 6,5%-át, az RRSM és CIS fenotípusú páciensek 8%-át jelentik. Ezek alapján tanulmányunkban az elemszám a magyar SM populációra reprezentatívnak tekinthető. Minden páciens kognitív állapotfelmérése megtörtént a BICAMS teszttel, a BDI-II kérdőívet 437 beteg töltötte ki, minden kérdésre vonatkozóan. Vizsgálatunkban 316 esetben igazolódott kognitív funkciókárosodás, mely alapján a prevalencia 57,1%. Az egyes funkciókban észlelt eltérések következőképpen alakultak: 210 beteg (38,0%) az SDMT-ben, 75-en (13,6%) a BVMT-R-ben, 91-en (16,5%) a CVLT-II. tesztben mutattak eltérést. A páciensek közül csak egy tesztben alulteljesítők a következőképpen alakultak: SDMT 91 (16,5%), BVMT-R 66 (11,8%), CVLT-II 6 (1,1%) beteg. A két tesztben alulteljesítő vizsgálati személyek aránya: 84 esetben (15,2%) az SDMT és a BVMT-R, 9 fő (1,6%) SDMT és CVLT-II-ben, és 13 beteg (2,4%) a BVMT-R és a CVLT-II-vel mérhető funkciókban mutatott károsodást. Mind a három tesztben kognitív károsodás igazolódott 46 páciens (8,5%) esetén.



Kórformák szerint vizsgálva a kognitív károsodást a CIS fenotípusban 7 fő (25%), az RRSM altípusban 309 beteg (58,8%) esetében igazolódott funkció romlás, a két csoport közötti különbség szignifikáns ( $p < 0,001$ ).

Univariáns regressziós analízissel vizsgáltuk az esetleges prediktív tényezőket a kognitív funkciókárosodásra. A vizsgált potenciális prediktív tényezők a következők voltak: nem, iskolai végzettség, EDSS pontszám, életkor a betegség kezdetén, betegség tartam, DMT alkalmazás. EDSS esetében átlag pontszámot használtunk, két csoportot képeztünk, EDSS:0-2 pont között, és az EDSS 2 pont felett. Vizsgálatunk alapján kétszer nagyobb rizikót jelent a kognitív funkciókárosodásra az alacsony iskolai végzettség és a magasabb EDSS pontszám.

Férfiak között 70,1%-ban tudtunk kimutatni kognitív funkcióromlást, míg nők esetében 52%-ban, a különbség szignifikáns ( $p < 0,001$ ). Férfiak esetében mind a három altesztben kimutatható volt nőkkel szemben a rosszabb teljesítmény (SDMT: 55,4% vs. 36,4%, BVMT-R: 48,4% vs. 33,8%, CVLT-II: 21,7% vs. 10,4%;  $p < 0,001$ ). Azon betegek között, akiknek iskolai végzettsége  $< 12$  év 68,3%-ban, akiknek 12-15 év 60,8%-ban, míg azok a páciensek, akik 16 évet, vagy többet töltöttek tanulással 40,8%-ban igazoltunk kognitív károsodást. A különbség mindkét kategória között szignifikáns ( $p < 0,001$ ). A BICAMS egyes doménjeire vizsgálva a csoportok közötti különbséget az SDMT (53,7%, 41,6%, 35,3%;  $p < 0,004$ ) és a BVMT-R (48,0%, 39,7%, 30,8%;  $p < 0,006$ ) tesztekben szignifikáns eltérést tudtunk kimutatni, a CVLT-II-ben az eredmény nem volt szignifikáns ( $p = 0,178$ ). Azok a páciensek, akiknek EDSS értéke 0-2 pont között volt 49,7%-ban, míg azok között, akiknek EDSS-e 2-6,5 pont volt 72,9%-ban igazoltunk kognitív károsodást ( $p < 0,001$ ), ez az eredmény minden BICAMS altesztben is igazolódott (SDMT: 55,2% vs. 35,4%, BVMT-R: 53,1% vs. 31,1%, CVLT-II: 20,3% vs. 10,2%;  $p < 0,001$ ).

Logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk, hogy SM beteg férfiak és nők között a kognitív károsodás kialakulásában a nemen kívül kimutatható-e egyéb prediktív tényező. SM beteg férfiak esetében a nemen kívül egyéb prediktív tényezőt nem igazoltunk, nőkben a magasabb iskolai végzettség és az alacsony EDSS érték prediktív tényezőnek bizonyult. Azon páciensek esetén, akiknek iskolai végzettsége 12-15 év az odds ratio (OR) 1,79 (95%CI: 1,10-2,92;  $p = 0,021$ ) szemben a  $< 12$  év edukációval rendelkező betegekkel, akiknél az OR magasabb 2,46 (95%CI: 1,34-4,52;  $p = 0,004$ ), ez az eredmény még szembetűnőbb a főiskolát, vagy egyetemet végzettek esetén. Alacsony EDSS pontszámú SM nőpácienseknél az OR 0,40 (95%CI: 0,24-0,65;  $p < 0,001$ ), szemben a magasabb EDSS ponttal rendelkezőkkel.

A kognitív funkciókárosodás prevalenciája alacsony iskolai végzettségű ( $< 12$  év) nőkben 66,7%, 12-15 év tanulási idő esetében 57%, míg  $\geq 16$  év esetén 39,4% ( $p < 0,001$ ). Alacsony EDSS értékű (0-2 pont) SM beteg nőkben a kognitív funkciókárosodás 42,8%, magas pontszám esetén (2,5-6,5 pont) 69,9% ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.4. Megbeszélés

Jelen multicentrikus vizsgálatunkban a BICAMS teszttel magyar SM betegek között a kognitív funkciókárosodás prevalenciáját 57,1%-nak határoztuk meg. A prevalencia az RRSM kórformában 58,8%, a CIS csoportban 25% volt. Tanulmányunk a második a nemzetközi irodalomban, amely reprezentatív SM beteg populációra vonatkoztatva ad meg adatokat a BICAMS teszt alkalmazásával. Az első vizsgálat Csehországból jelent meg 2012-ben, amelyben 55% volt a kognitív károsodás, mely eredmény hasonló, mint a mi közlésünkben, továbbá eredményünk összevethető a korai tanulmányok adataival. Fontos kiemelni, hogy vizsgálatunkban kétszer több páciens vett részt, mint Dusankova tanulmányában, és betegeink homogén csoportot képeztek (RRSM, CIS), ellentétben a cseh tanulmány heterogén fenotípusú (RRSM, CIS, SPSM, PPSM) alanyaival. Progresszív kórfarmájú pácienseket azért nem választottunk be tanulmányunkba, mert a kognitív károsodás korábbi közlések alapján, ebben a fenotípusban gyakoribb, továbbá a kognitív állapot romlása a későbbi rapidabb progresszióra utal. CIS kórfarmában kevés prevalencia adat áll rendelkezésre, bár relatíve alacsony betegszámmal, de közleményünk volt az első, mely a BICAMS teszttel 25%-ban mutatta ki a kognitív károsodás jelenlétét.

Tanulmányunk megjelenése után 2017-ben Hyncicova hasonló eredményt közölt. A kognitív károsodás egyes elemeiből az információfeldolgozási sebesség sérülését 41,7%-ban, a vizuális memória zavart 37,8%-ban, a verbális memória zavart 13,6%-ban mutattuk ki, mely eredményeink hasonlóak, mint a korábbi irodalmi adatok. A vizsgált paraméterek közül a nem, iskolai végzettség és az EDSS pontszám bizonyult prediktív tényezőnek, az életkor, az életkor a betegség kezdetén és a betegség tartam nem volt hatással a kognitív teljesítményre tanulmányunkban. A korai vizsgálatok ellentmondásosak a prediktív tényezőkre vonatkozóan. A legtöbb korai tanulmány, hasonlóan, mint a mi vizsgálatunkban a nemet, iskolai végzettséget, EDSS pontszámot prediktív faktornak véleményezték, ugyanakkor az életkor, az életkor a betegség kezdetén és a betegség tartam szempontjából kevésbé tiszta a kép. Néhány vizsgálat van csupán, amely az utóbbi három faktor tekintetében is összefüggést véleményez, a legtöbb azonban hasonló eredményre vezetett, mint a mi tanulmányunk. Az eltérő eredmények a különböző vizsgálati módszerek következménye is lehet, továbbá az alanszám nagyságában és heterogenitásában kereshető a különbség. További részletes, homogén betegcsoportra vonatkozó, egységes módszeren alapuló vizsgálatok nélkül ez a kérdés nem megválaszolható. Mindazonáltal eredményeink és azok az irodalmi adatok, melyek hasonló betegcsoportra vonatkoznak, arra utalnak, hogy a kognitív károsodás kialakulásában a legfontosabb faktor a betegség aktivitás és nem a betegség tartam. A korábbi irodalmi adatok a depressziót összefüggésbe hozzák a kognitív diszfunkcióval. A mi vizsgálatunkban a depresszió nem befolyásolta szignifikánsan a kogníciót. Ennek magyarázata, hogy az irodalmi adatok alapján a közepes-és súlyos depresszióknak van szignifikáns hatása a kognitív funkcióra, a mi tanulmányunkban a páciensek többsége enyhe, vagy középsúlyos kategóriába tartozott. Vizsgálati eredményeink alapján SM-mel élő férfiakban gyakoribb a kognitív funkciókárosodás (70,1%), mint nőkben (52,0%), és magasabb károsodást mutatnak mind a három vizsgált doménben. Férfiak esetében a nemükön kívül nem találtunk más prediktív faktort, miközben nőkben a fizikális állapot (EDSS pontszám) és az edukáció alapján különbséget találtunk az alacsony EDSS pontszámú és magas iskolai végzettségű nők esetében. A nemek közötti kognitív funkció különbségek háttere kevésbé vizsgált terület. Genetikai vizsgálatok a férfiak esetében a súlyosabb kognitív károsodás hátterében felvetik az APO-E  $\epsilon 4$  allél gyakoribb előfordulását, azonban ezen allél szerepe SM-ben nem szignifikáns a két nem között. A szexhormonok hatását is vizsgálták, főként az ösztrogén protektív hatását a kognícióra, de ez más neurodegeneratív betegségekben (Parkinson-kór, Alzheimer-kór) hozott eredményeket míg SM-ben nem. Jelen tanulmányunkban mi epidemiológiai vizsgálatot végeztünk és nem kutattuk a nemek közötti különbségek genetikai, hormonális és egyéb aspektusait. Ezek további vizsgálatokat igényelnek. Ugyanakkor relatíve nagy alanszámmal igazoltuk, hogy SM beteg nőkben magasabb iskolai végzettség és alacsonyabb EDSS pontszám esetén a kognitív károsodás alacsonyabb, mint magasabb EDSS pontszámú és alacsonyabb iskolai végzettségű nőkben, továbbá hasonló edukációjú és fizikális állapotú férfiakban. Ez az eredményünk megerősíti, a korábbi irodalmi adatokat, melyek szerint az EDSS érték lehetséges prediktív faktor a kognícióra, valamint a magasabb edukáció magasabb kognitív rezervet jelent. Vizsgálatunk az első az irodalomban, melyben SM páciensekben az alacsony EDSS és a magas edukáció csak nők esetén bizonyult prediktív faktornak a kognitív funkcióra. Ezek a meglepő eredmények részint az SM természetes kórlefordulását vizsgáló tanulmányok, részint MRI vizsgálatok adataival magyarázhatók. Az SM természetes lefordulását vizsgáló tanulmányok szerint a férfi nem önmagában progresszívebb betegség lefordulást jelent, úgy tűnik, hogy ez nem csak a fizikális állapotra, hanem a kognícióra is vonatkozik. Másrésztől ismert, hogy a progresszió és a kognitív funkciókárosodás SM-ben összefüggést mutat mind a globális, mind a lokális szintű (hippocampus, thalamus, basalis ganglionok) agyi atrophával. Király és munkatársai igazolták, hogy egészséges férfiakban a „fiziológiás agyi atrófia” mértéke magasabb, mint nőkben. Felmerül, hogy SM-mel élő férfiakban a „fiziológiás atrófia” mellett a betegségből fakadó progresszív lokális és globális atrófia együttesen lehet felelős a kognitív károsodás magasabb előfordulásáért. Korábban SM betegek állapotmeghatározásához csak az éves relapszus rátát és a fizikális állapot progresszióját jelző EDSS pontszám változást vettük figyelembe. Az elmúlt évtizedben a klinikai változók mellett az MRI

változások és a pszichopatológiai tünetek is bekerültek a valós állapotfelmérés eszköztárába. A betegségmódosító kezelésektől ma már elvárás, hogy a klinikai paraméterek mellett az MRI változók (új T2-, T1-, növekedő T2-léziók, agyi atrófia változás), a fatigue, és a kognitív állapotra vonatkozóan is adjanak adatokat, a terápiás döntések pedig minden paraméter felmérése után történjenek. Mindezek megvalósulásához validált, mindenki által használható pszichopatológiai tesztek, a szemléletváltáshoz naprakész, nemzetközi folyóiratokban közölt epidemiológiai eredmények szükségesek.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk fő célkitűzése a sclerosis multiplex klinikai aspektusainak vizsgálata volt.

1. Ennek érdekében létrehoztunk kezdetben egy „papíralapú”, majd 2012-ben egy elektronikus betegregisztert, melyeknek köszönhetően közel 25 éve a változó diagnosztikus és kórforma klasszifikációnak megfelelően, naprakész epidemiológiai adatokat közlünk a magyarországi SM-mel élő páciensek prevalenciájára, incidenciájára, kórformák szerinti megoszlására, fizikális állapotára vonatkozóan. Eredményeink a mindenkori nemzetközi epidemiológiai adatokkal összevethetők. A regiszterek nem csak a betegszám meghatározásában játszanak szerepet, hanem a folyamatosan változó diagnosztikus, terápiás és kórforma tipizálásnak megfelelően elősegítik az SM-szel élő emberek kezelési stratégiájának megváltoztatását is. A klinikai kutatás talán legnagyobb költség- és időigényes vizsgálata az epidemiológiai tanulmányok. Munkacsoportunk az elmúlt húsz évben 4 prevalencia tanulmányt közölt, naprakészen követve a változó diagnosztikus, kórforma klasszifikáció- és terápiás protokoll változást. A disszertációban szereplő epidemiológiai vizsgálat óta új eredményeket közöltünk 2020-ban a McDonald 2017-es diagnosztikus és a Lublin 2014-es kórforma klasszifikáció, továbbá aECTRIMS/EAN 2018-as terápiás protokollja alapján. Ezen vizsgálatunk alátámasztja a korábbi tanulmány eredményeit, mely szerint az SM prevalenciája folyamatos növekedést mutat, elsősorban a nők körében. Legújabb adataink szerint az SM standardizált prevalenciája 101,8/100000, férfiak esetében 53,9/100000, nőkben 144,8/100000. A férfi: nő arány 1:2,92. Az új kórforma klasszifikáció szerint a páciensek 68,57%-a CIS-RRSM fenotípusú, 31,43%-a progresszív kórformába tartozik. Vizsgálatunk a második az irodalomban, amely az új kórforma klasszifikációra vonatkozóan ad meg adatokat, tanulmányunkkal közel egyidőben jelent meg a finn SM-regiszter vizsgálata, amely hasonló eredményt közölt. Új epidemiológiai eredményünk az első a nemzetközi irodalomban, amelyben betegségaktivitásra és kezelési státuszra, EDSS-szel kifejezhető fizikális állapotra vonatkozó adatokat is közlünk.

Az RRSM, CIS fenotípusban a CIS páciensek 4,16%-ban, az RRSM betegek 95,84%-ban reprezentáltak. A CIS fenotípusúak a nem aktív-nem kezelt csoportba tartoznak. Az RRSM páciensek 70,13%-a kezelt-nem aktív fenotípusú, EDSS pontszámuk 1,4 (0-3,5), amely állapot elérése a terápiás stratégiánk célja. A Progresszív csoportba a primer és szekunder progresszív fenotípust mutató páciensek tartoznak. Szekunder progresszív csoportba soroljuk fizikális állapotuk alapján az EDSS 4 és 9 pont közötti státuszt mutató betegeket a nemzetközi ajánlás alapján. Mindezeket figyelembe véve a betegek 31,43 %-a progresszív fenotípusú, közülük 22,73% PPSM, 77,27% SPSM kórformába tartozik. A fentebb összefoglalt eredmények alapján is látható, hogy SM páciensekre vonatkozóan klinikai kutatás csak naprakész, folyamatosan frissített és elemzett regiszter alapján lehetséges.

2. Meghatároztuk 1993-2013 között klinikánkon kezelt SM páciensek adatai alapján a standardizált halálozási együtthatót (SMR) és a betegek halálokat. Az SMR értékünk 2,52 a teljes populációra vonatkozóan, a PPSM kórformában 4,1, a halálok 63,5%-ban SM-mel összefüggésbe hozható, amely eredményeink hasonlóak, mint a nemzetközi irodalomban közöltek. A magyar SM páciensekre vonatkozó SMR értékek és halálok nem csak Magyarországról, hanem a közép-kelet-európai régióból is az egyetlen közlés.

3. Az SM betegek ellátása során használatos kóros fáradékonyság (FIS) és kognitív funkcióvizsgálatra (BICAMS) javasolt kérdőíveket validáltuk magyar nyelvre. BICAMS kérdőívünk a 3. az irodalomban közölt nemzeti validációk sorában.

4. Az SM páciensek életminőségének vizsgálatára használatos MSQoL-54 kérdőívet validáltuk magyar nyelvre. A kérdőív használatának segítségével meghatároztuk mely tényezők befolyásolják leginkább az életminőséget. Vizsgálatunk alapján az EDSS pontszám, a kórforma, a fatigue, és a depresszió bizonyultak az életminőségre leginkább negatív hatással bíró tényezőnek. Validált pszichológiai kérdőíveink (FIS, BICAMS, MSQoL-54) lehetővé tették, hogy a magyarországi SM-Centrumok részt vehessenek olyan nemzetközi gyógyszerfejlesztési klinikai vizsgálatokban, mint pl.: a TERIREAL, Lem-QuoL, továbbá olyan hazai, munkacsoportunk által vezetett tanulmány elkészültében, mint a Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa Cs, Komoly S, Jakab G, Csépany T, Jobbágy Z, Lencsés G, Vécsei L, **Bencsik K**, Hungarian Multiple Sclerosis study Group: The effect of fatigue, depression and the level of Disability in the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 May; 7:26-32.

5. Meghatároztuk SM CIS és RRSM fenotípusú páciensekben a BICAMS teszt segítségével a kognitív károsodás prevalenciáját. A teljes populációra vonatkozóan ez 57,1%, férfiakban 70,1%, nőkben 52%, mely eredmény a nemek között szignifikáns. Eredményünk a második az irodalomban, amely BICAMS teszttel prevalencia adatot ad meg, és megjelenésekor a legnagyobb betegszámra vonatkozó adat volt. Bár relatíve alacsony esetszámmal meghatároztuk CIS betegekben a kognitív károsodás prevalenciáját, ami 25%-nak bizonyult. Közlésünk az első az irodalomban, amely a BICAMS teszttel CIS páciensekben prevalencia adatot ad meg, eredményünket Hyncicova tanulmánya 2017-ben megerősítette. Kimutattuk, hogy SM-szel élő nők esetében az alacsonyabb EDSS pontszám és a magasabb iskolai végzettség prediktív tényező a kognitív funkciókárosodásra, míg férfiak esetében csak a nemük bizonyult prediktív faktornak.

Az elmúlt 25 évben munkacsoportunk epidemiológiai kutatásainak eredményei segítették a mindenkori diagnosztikus és terápiás költségek megállapításában az egészségügyi finanszírozó hatóságokat.

#### 6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az SM klinikai kutatásának feltételeit munkámhoz Vécsei László Professor Úr teremtette meg, és biztosította több mint húsz évig, elsőként neki tartozom köszönettel azért, hogy ez a disszertáció elkészülhetett. Heiner Lajos Professor Úr irányított fiatal szakorvosként az SM betegek ellátása felé, és támogatta kezdetekben a munkámat. A tudományos gondolkodásmódot hallgatóként, majd egyetemi gyakornokként az SZTE Anatómia-, Szövet és Fejlődéstani Intézetében Csillik Bertalan Professor Úrtól és munkatársaitól, Prof. Dr. Mihály Andrásztól és Dr. Tóth Lajostól igyekeztem elsajátítani. Szilárd János Professor Úrtól kaptam lehetőséget arra, hogy neurológus lehessen és az általa vezetett klinikán dolgozhassak.

Köszönettel tartozom klinikánk SM-munkacsoportja jelenlegi és volt munkatársainak, tudományos diákkörös és PhD hallgatóimnak (Dr. Biernacki Tamás, Dr. Honti Viktor, Dr. Huszka Hajnalka, Dr. Füvesi Judit, Dr. Fricska-Nagy Zsanett, Dr. Losonczy Erika, Dr. Karácsony Mária, Dr. Kokas Zsófia, Dr. Rajda Cecília, Dr. Sandi Dániel, Dr. Szalczer Estilla, Dr. Török Nóra, Dr. Zsíros Viktória), valamint kiváló SM-nővéreinknek és adminisztrátorainknak, labor asszisztenseinknek (Török Margit, Langane Éva, Erdei Judit, Tóth Krisztina, Fürediné Kéri Ibolya, Nagy Lászlóné, Szűcs Péterné). Dr. Kincses Zsigmond Tamás neurológusként és radiológusként is segíti az SM-csoport munkáját, és több mint tíz éve az általa vezetett neuroimaging-csoport kollaborációja nélkül (Dr. Tóth Eszter, Dr. Faragó Péter, Dr. Veréb Dániel, Kocsis Krisztián, Dr. Bozsik Bence, Dr. Szabó Nikoletta) nem jöhettek volna létre azok a tudományos eredmények, amelyek a disszertációban szerepelnek. Klivényi Péter Professor Úrnak köszönettel tartozom közös tudományos munkáinkért és klinikánk igazgatójaként az SM betegek ellátása és a klinikai kutatás melletti elkötelezettségéért. Köszönöm az SZTE, ÁOK, Neurológiai Klinika minden munkatársának, orvosoknak, asszisztenseknek, nővéreknek, adminisztrátoroknak a több évtizedes közös eredményes munkánkat.

Tudományos publikációimban Magyarország SM centrumainak szinte minden neurológusa társszerzőm volt, akik minden kezdeményezésemet odaadó segítséggel támogatták.

Nemzetközi együttműködésekben köszönettel tartozom Professzor A. Compstonnak, az SM genetikai hátterének vizsgálatában nyújtott segítségéért, DW. Langdon Professzor Asszonynak a BICAMS teszt validálásában és a kognitív epidemiológiai vizsgálatokban történt kooperációért. Munkacsoportunk állandó segítője szociológusként és statisztikusként Dr. Lencsés Gyula az SZTE Szociológiai Tanszékéről, értékes segítsége nélkül a pszichometriai tesztek validálása nem jöhetett volna létre. Neuroradiológusként 20 éven át segítette munkánkat Vörös Erika Tanárnő, neuro-ophthalmológusként Janáky Márta Professzor Asszony, akiknek munkájuk mellet a barátságukért is köszönettel tartozom. Disszertációm nem készülhetett volna el a „Magyar-Szerb IPA Határon átnyúló Együttműködési Program; HUSRB/1002/20146082 és A Szegedi Neurológiai Alapítvány anyagi támogatása nélkül. A legtöbb segítséget a családomtól kaptam (szüleim, férjem, testvérem, gyermekeim), akik sosem vártak tőlem köszönetet, de mindig mellettem álltak és bíztak bennem, amiért nagyon szerencsés embernek érzem magam.

## Publikációs lista

### A Doktori Értekezés alapját képező „in extenso” saját közlemények

1. Cross-cultural adaptation and validation of the 'Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian: Füvesi J, **Bencsik K**, Benedek K, Mátyás K, Mészáros E, Rajda C, Losonczai E, Fricska-Nagy Zs, Vécsei L. *Mult Scler*. 2008 Apr;14(3):391-8.
2. Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients: Füvesi J, **Bencsik K**, Losonczai L, Fricska-Nagy Zs, Mátyás K, Mészáros E, Benedek K, Rajda C, Lencsés Gy, Vécsei L. *J Neurol Sci*. 2010 Jun 15;293(1-2):59-64.
3. Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian patients with multiple sclerosis: Losonczai E, **Bencsik K**, Rajda C, Lencsés Gy, Török M, Vécsei L. *Qual Life Res*. 2011 Mar;20(2):301-6.
4. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Zs, Huszka H, Biernacki T, Langdon DW, Langane É, Vécsei L, **Bencsik K**. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov ;4(6):499-504.
5. The Multiple Sclerosis Registry of Szeged. **Bencsik K**, Sandi D, Biernacki T, Kincses ZsT, Füvesi J, Fricska-Nagy Zs, Vécsei L. *Ideggyógy Sz*. 2017 Sep 30;70(9-10):301-306.
6. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. Zsíros V, Fricska-Nagy Zs, Füvesi J, Kincses ZsT, Langane É, Paulik E, Vécsei L, **Bencsik K**. *Acta Neurologica Scand*. 2014 Nov;130(5):277-82.
7. Mortality of Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2003. Sandi D, Zsíros V, Füvesi J, Kincses ZsT, Fricska Nagy Zs, Lencsés Gy, Vécsei L, **Bencsik K**. *J neurol Sci*. 2016 Aug 15; 367:329-32.
8. Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. Sandi D, Biernacki T, Szekeres D, Füvesi J, Kincses ZsT, Rózsa Cs, Mátyás K, Kása K, Matolcsi J, Zboznovits D, Burány Z, Langane É, Vécsei L, **Bencsik K**. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct; 17:57-62.
9. Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. Biernacki T, Sandi D, Fricska-Nagy Z, Kincses ZT, Füvesi J, Laczkó R, Kokas Z, Klivényi P, Vécsei L, **Bencsik K**. *Brain Behav*. 2020 May;10(5):e01598.
10. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, Jakab G, Csépany T, Jobbágy Z, Lencsés G, Vécsei L, **Bencsik K**. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:26-32
11. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. Zsíros V, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Kincses ZT, Langane E, Paulik E, Vécsei L, **Bencsik K**. *Acta Neurol Scand*. 2014 Nov;130(5):277-82
12. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. Fricska-Nagy Z, **Bencsik K**, Rajda C, Füvesi J, Honti V, Csépany T, Dobos E, Mátyás K, Rózsa C, Komoly S, Vécsei L. *Mult Scler*. 2007 Mar;13(2):260-1
13. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, Vecsei L, Stewart G, Dubois B, Bellman-Strobl J, Leone M, Andersen O, **Bencsik K**, Booth D, Celius EG, Harbo HF, Hauser SL, Heard R, Hillert J, Myhr KM, Marrosu MG, Oksenberg JR, Rajda C, Sawcer SJ, Sørensen PS, Zipp F, Compston DA. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):376-83.
14. Familial multiple sclerosis: case study of three affected siblings. **Bencsik K**, Rajda C, Seres E, Vörös E, Janáky M, Dibó G, Járdánházy T, Vécsei L. *Acta Neurol Scand*. 2002 Dec;106(6):392-5.

15. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád County, Hungary. **Bencsik K**, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, Vécsei L. *Eur Neurol*. 2001;46(4):206-9.
16. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. **Bencsik K**, Rajda C, Klivényi P, Járdánházy T, Vécsei L. *Acta Neurol Scand*. 1998 May;97(5):315-9

További a Doktori Értekezés témaköréhez nem kapcsolódó „in extenso” saját közlemények

1. Alemtuzumabterápiával kezelt sclerosis multiplexes betegek követéses vizsgálata a szegedi Sclerosis Multiplex Centrumban. Füvesi J, Kincses TZ, Légrádi D, Vécsei L, Klivényi P, **Bencsik K**, Fricska-Nagy Z. *Ideggyogy Sz*. 2022 Nov 30;75(11-12):377-384.
2. Real-World Evidence for Favourable Quality-of-Life Outcomes in Hungarian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated for Two Years with Oral Teriflunomide: Results of the Teri-REAL Study. **Bencsik K**, Dobos E, Jobbágy Z, Birkás AJ, Kovács K, Sátori M, Lencsés G, Bartok G, Losonczy E, Vécsei L, On Behalf Of The Teri-Real Investigators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 May 13;15(5):598.
3. Reproducibility of Lesion Count in Various Subregions on MRI Scans in Multiple Sclerosis. Bozsik B, Tóth E, Polyák I, Kerekes F, Szabó N, **Bencsik K**, Klivényi P, Kincses ZsT. *Front Neurol*. 2022 May 10;13:843377.
4. Proteomics in Multiple Sclerosis: The Perspective of the Clinician. Sandi D, Kokas Z, Biernacki T, **Bencsik K**, Klivényi P, Vécsei L. *Int J Mol Sci*. 2022 May 5;23(9):5162.
5. On the behalf of the study investigators. The safety and efficacy of fingolimod: Real-world data from a long-term, non-interventional study on the treatment of RRMS patients spanning up to 5 years from Hungary. Biernacki T, Sandi D, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Kincses TZ, Ács P, Rózsa C, Dobos E, Cseh B, Horváth L, Nagy Z, Csányi A, Kovács K, Csépany T, Vécsei L, **Bencsik K**; PLoS One. 2022 Apr 22;17(4):e0267346.
6. Emerging Biomarkers of Multiple Sclerosis in the Blood and the CSF: A Focus on Neurofilaments and Therapeutic Considerations. Biernacki T, Kokas Z, Sandi D, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Faragó P, Kincses ZsT, Klivényi P, **Bencsik K**, Vécsei L. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 21;23(6):3383.
7. Do Hungarian multiple sclerosis care units fulfil international criteria? Kokas Zs, Sandi D, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Biernacki T, Köves Á, Fazekas F, Birkás AJ, Katona G, Kovács K, Milanovich D, Dobos E, Kapás I, Jakab G, Csépany T, Bense E, Mátyás K, Rum G, Szolnoki Z, Deme I, Jobbágy Z, Kriston D, Gerócs Z, Diószeghy P, Bors L, Varga A, Kerényi L, Molnár G, Kristóf P, Nagy ZÁ, Sátori M, Imre P, Péntek S, Klivényi P, Kincses ZT, Vécsei L, **Bencsik K**. *PLoS One*. 2022 Mar 3;17(3):e0264328.
8. The effect of lesion location on visuospatial attentional bias in patients with multiple sclerosis. Kocsis K, Szabó N, Tóth E, Király A, Faragó P, Kincses B, Veréb D, Erdei Z, Bozsik B, **Bencsik K**, Kincses ZsT. *Neuropsychology*. 2022 Feb;36(2):150-158.
9. Connection between microstructural alterations detected by diffusion MRI and cognitive dysfunction in MS: A model-free analysis approach. Faragó P, Tóth E, Szabó N N, Kocsis K, Kincses B, Bozsik B, Veréb D, Biernacki T, Király A, Sandi D, **Bencsik K**, Klivényi P, Vécsei L, Kincses ZsT. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103442.
10. Altered brain network function during attention-modulated visual processing in multiple sclerosis. Veréb D, Tóth E, Bozsik B, Király A, Szabó N, Kincses B, Kocsis K, Faragó P, László V, **Bencsik K**, Klivényi P, Kincses ZsT. *Mult Scler*. 2021 Aug;27(9):1341-1349.
11. Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Symptoms of Silent Progression, Biomarkers and Neuroprotective Therapy-Kynurenines Are Important Players. Sandi D, Fricska-Nagy Zs, **Bencsik K**, Vécsei L. *Molecules*. 2021 Jun 5;26(11):3423.

12. Two Classes of T1 Hypointense Lesions in Multiple Sclerosis With Different Clinical Relevance. Kocsis K, Szabó N, Tóth E, Király A, Faragó P, Kincses B, Veréb D, Bozsik B, Boross K, Katona M, Bodnár P, László NG, Vécsei L, Klivényi P, Bencsik K, Kincses ZT. *Front Neurol.* 2021 Mar 3;12:619135.
13. Kynurenines in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Therapeutic Perspectives. Biernacki T, Sandi D, **Bencsik K**, Vécsei L. *Cells.* 2020 Jun 26;9(6):1564.
14. Medicinal Chemistry of Multiple Sclerosis: Focus on Cladribine. Biernacki T, Sandi D, **Bencsik K**, Vécsei L. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(4):269-285.
15. Gray Matter Atrophy to Explain Subclinical Oculomotor Deficit in Multiple Sclerosis. Kincses B, Hérák BJ, Szabó N, Bozsik B, Faragó P, Király A, Veréb D, Tóth E, Kocsis K, **Bencsik K**, Vécsei L, Kincses ZsT. *Front Neurol.* 2019 Jun 4;10:589
16. The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis. Tóth E, Faragó P, Király A, Szabó N, Veréb D, Kocsis K, Kincses B, Sandi D, **Bencsik K**, Vécsei L, Kincses ZT. *Front Neurol.* 2019 Jan 23;9:1172.
17. Pediatric multiple sclerosis and fulminant disease course: Features and approaches to treatment - A case report and review of the literature. Sandi D, Bereg E, Biernacki T, Vörös E, Klivényi P, Bereczki C, Vécsei L, **Bencsik K**. *J Clin Neurosci.* 2018 Jul;53:13-19.
18. Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében II.: mérési protokollok. Kincses ZsT, Tóth E, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rajda C, **Bencsik K**, Vörös E, Csomor A, Palkó A, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2018 Mar 30;71(3-04):81-88
19. Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében I.: mérési markerek. Tóth E, **Bencsik K**, Vörös E, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rajda C, Csomor A, Palkó A, Vécsei L, Kincses ZsT. *Ideggyogy Sz.* 2018 Mar 30;71(3-04):77-80.
20. Terápiás algoritmus változása sclerosis multiplexben két esettanulmány. Biernacki T, **Bencsik K**, Kincses ZsT, Sandi D, Fricska-Nagy Z, Faragó P, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2017 Nov 30;70(11-12):381-387.
21. Alemtuzumabterápia, 2017. Biernacki T, **Bencsik K**, Sandi D, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2017 Nov 30;70(11-12):371-380.
22. Unlike PPARgamma, neither other PPARs nor PGC-1alpha is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Szalardy L, Zadori D, **Bencsik K**, Vecsei L, Klivenyi P. *Neurosci Lett.* 2017 Jun 9;651:128-133.
23. Gray Matter Atrophy Is Primarily Related to Demyelination of Lesions in Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging MRI Study. Tóth E, Szabó N, Csete G, Király A, Faragó P, Spisák T, **Bencsik K**, Vécsei L, Kincses ZT. *Front Neuroanat.* 2017 Mar 29;11:23.
24. TERIFLUNOMID: ÚJ ORÁLIS IMMUNMODULÁLÓ KEZELÉS SCLEROSIS MULTIPLEXBEN. **Bencsik K**, Rózsa C, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2015 Mar 30;68(3-4):79-87.
25. Chemokine receptor V Δ32 deletion in multiple sclerosis patients in Csongrád County in Hungary and the North-Bácska region in Serbia. Török N, Molnár K, Füvesi J, Karácsony M, Zsiros V, Fejes-Szabó A, Fialat S, Ádány R, Somogyvári F, Stojiljković O, Vécsei L, **Bencsik K**. *Hum Immunol.* 2015 Jan;76(1):59-64.
26. Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis. Kincses ZT, Tóth E, Bankó N, Veréb D, Szabó N, Csete G, Faragó P, Király A, **Bencsik K**, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2014 Sep 30;67(9-10):293-300.
27. Natalizumabterápia, 2013. Karácsony M, **Bencsik K**, Vécsei L. *Ideggyogy Sz.* 2014 Jul 30;67(7-8):220-8.
28. Elevated levels of PPAR-gamma in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Szalardy L, Zadori D, Tanczos E, Simu M, **Bencsik K**, Vecsei L, Klivenyi P. *Neurosci Lett.* 2013 Oct 25;554:131-4.



29. Evaluating biomarkers of neuronal degeneration and neuroinflammation in CSF of patients with multiple sclerosis osteopontin as a potential marker of clinical severity. Szalardy L, Zadori D, Simu M, **Bencsik K**, Vecsei L, Klivenyi P. *J Neurol Sci.* 2013 Aug 15;331(1-2):38-42.
30. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid in a fulminant case of multiple sclerosis. Füvesi J, Hanrieder J, **Bencsik K**, Rajda C, Kovács SK, Kaizer L, Beniczky S, Vécsei L, Bergquist J. *Int J Mol Sci.* 2012;13(6):7676-7693.
31. APOE epsilon status in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis. Losonczí E, **Bencsik K**, Friccska Nagy Z, Honti V, Szalczér E, Rajda C, Illés Z, Mátyás K, Rózsa C, Csépany T, Füvesi J, Vécsei L. *Swiss Med Wkly.* 2010 Nov 26;140:w13119.
32. RAGE gene polymorphisms in patients with multiple sclerosis. Tizslavicz Z, Gyulai Z, **Bencsik K**, Szolnoki Z, Kocsis AK, Somogyvári F, Vécsei L, Mándi Y. *J Mol Neurosci.* 2009 Nov;39(3):360-5.
33. Tumour necrosis factor alpha gene (TNF-alpha) -376 polymorphism in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis. Losonczí E, **Bencsik K**, Nagy ZF, Honti V, Szalczér E, Rajda C, Illés Z, Mátyás K, Rózsa C, Csépany T, Füvesi J, Vécsei L. *J Neuroimmunol.* 2009 Mar 31;208(1-2):115-8.
34. Rajda C, **Bencsik K**, Vécsei L; Magyarországi Sclerosis Multiplex Centrumok Orvosi Tanácsadó Testület tagjai. A natalizumab alkalmazása sclerosis. *Ideggyogy Sz.* 2008 May 30;61(5-6):204-8.
35. Effects of interrupted immunomodulant therapy on the neurological state of multiple sclerosis patients. **Bencsik K**, Friccska-Nagy Z, Rajda C, Füvesi J, Török M, Vécsei L, Csépany T, Mátyás K, Dobos E, Rózsa C, Semjén J. *J Neurol Sci.* 2007 Sep 15;260(1-2):296-7. doi: 10.1016/j.jns.2007.03.024. Epub 2007 May 1.
36. Lateral interactions and speed of information processing in highly functioning multiple sclerosis patients. Nagy H, **Bencsik K**, Rajda C, Benedek K, Janáky M, Beniczky S, Kéri S, Vécsei L. *Cogn Behav Neurol.* 2007 Jun;20(2):107-12.
37. The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. Nagy H, **Bencsik K**, Rajda C, Benedek K, Beniczky S, Kéri S, Vécsei L. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 Jul;12(4):559-65.
38. The norepinephrine level is decreased in the lymphocytes of long-term interferon-beta-treated multiple sclerosis patients. Rajda C, **Bencsik K**, Füvesi J, Seres E, Vécsei L, Bergquist J. *Mult Scler.* 2006 Jun;12(3):265-70.
39. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN beta 1b: results of a 6-year follow-up. **Bencsik K**, Füvesi J, Friccska-Nagy Z, Rajda C, Losonczí E, Török M, Vécsei L. *J Interferon Cytokine Res.* 2006 Feb;26(2):96-100.
40. Interferon-beta affects the tryptophan metabolism in multiple sclerosis patients. Amirkhani A, Rajda C, Arvidsson B, **Bencsik K**, Boda K, Seres E, Markides KE, Vécsei L, Bergquist J. *Eur J Neurol.* 2005 Aug;12(8):625-31.
41. A genome-wide screen for association in Hungarian multiple sclerosis. Rajda C, **Bencsik K**, Seres E, Jonasdottir A, Foltynie T, Sawcer S, Benediktsson K, Fossdal R, Setakis E, Compston A, Vécsei L. *J Neuroimmunol.* 2003 Oct;143(1-2):84-7.
42. Alpha-tocopherol and NADPH in the erythrocytes and plasma of multiple sclerosis patients. Effect of interferon-beta-1b treatment. Karg E, Klivenyi P, **Bencsik K**, Turi S, Vecsei L. *Eur Neurol.* 2003;50(4):215-9.
43. Experiences with interferon beta-1b treatment in MS after three year follow-up. **Bencsik K**, Rajda C, Füvesi J, Járdánházy T, Török M, Vécsei L. *Swiss Med Wkly.* 2002 May 4;132(178):237
44. Catecholamine levels in peripheral blood lymphocytes from multiple sclerosis patients. Rajda C, **Bencsik K**, Vécsei L, Bergquist J. *J Neuroimmunol.* 2002 Mar;124(1-2):93-100.

45. Nonenzymatic antioxidants of blood in multiple sclerosis. Karg E, Klivényi P, Németh I, **Bencsik K**, Pintér S, Vécsei L. J Neurol. 1999 Jul;246(7):533-9.
46. A relapszus-remisszió kórformájú sclerosis multiplexes betegek kezelése interferon-béta-1b-vel. **Bencsik K**, Rajda C, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, Vécsei L. Orv Hetil. 1999 Apr 4;140(14):763-6.
47. Liquordiagnosztikai vizsgálatok sclerosis multiplexes betegekben. Seres E, **Bencsik K**, Rajda C, Vécsei L. Orv Hetil. 1998 Aug 9;139(32):1905-8.