

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

MTA Doktori pályázat tézisei

**Dr. Bencsik Krisztina**

**2022.**

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



## TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék .....	2
Rövidítések Jegyzéke .....	4
Előszó.....	7
1. HÁTTÉR .....	9
1.1. Az első SM-mel élő páciens .....	9
1.2. Neuropatológiai alapjelenségek SM-ben .....	10
1.3. A Sclerosis Multiplex természetes lefolyása, kórformák.....	12
1.4. A Sclerosis Multiplex diagnosztikus kritériumai .....	16
1.5. A Sclerosis Multiplex kezelése.....	20
1.6. Psychopatológiai tünetek és az életminőség változása Sclerosis Multiplexben .....	23
1.6.1. A kognitív funkciókárosodás és vizsgálata SM-ben .....	23
1.6.2. A kóros fáradékonyság (fatigue) patomechanizmusa, vizsgálata .....	25
1.6.3. Pszichiátriai betegségek incidenciája és prevalenciája SM-ben .....	27
1.6.4. Életminőség vizsgálata SM betegekben .....	28
1.7. Betegregiszterek Sclerosis Multiplexben.....	29
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	32
3. Psychometriai tesztek validálása magyar nyelvre .....	33
3.1. SM betegek életminőségét vizsgáló MSQoL-54 kérdőív validálása magyar nyelvre, a magyar SM páciensek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők feltárása... 33	
3.1.1. Bevezetés.....	33
3.1.2. Páciensek és módszer.....	36
3.1.3. Eredmények.....	39
3.1.4. Megbeszélés .....	53
3.2. A Fatigue Impact Scale (FIS) kérdőív validálása magyar nyelvre .....	57
3.2.1. Bevezetés.....	57
3.2.2. Betegek és módszer.....	58
3.2.3. Eredmények.....	61
3.2.4. Megbeszélés .....	67
3.3. A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” kérdőív validálása magyar nyelvre: .....	68
3.3.1. Bevezetés.....	68
3.3.2. Célkítűzések.....	70
3.3.3. Betegek és módszerek.....	71
3.3.4. Eredmények.....	73

3.3.5.	Megbeszélés .....	77
4.	Epidemiológiai vizsgálatok magyar SM betegekre vonatkozóan .....	79
4.1.	Az SM prevalenciája Csongrád megyében.....	79
4.1.1.	Bevezetés.....	79
4.1.2.	Betegek és módszerek.....	81
4.1.3.	Eredmények.....	86
4.1.4.	Megbeszélés .....	88
4.2.	SM betegek halálának vizsgálata .....	91
4.2.1.	Bevezetés.....	91
4.2.2.	Célkitűzés.....	93
4.2.3.	Betegek és módszer.....	93
4.2.4.	Eredmények.....	94
4.2.5.	Megbeszélés .....	98
4.3.	A Kognitív Károsodás prevalenciája magyar sclerosis multiplexes páciensekben .....	101
4.3.1.	Bevezetés.....	101
4.3.2.	Betegek és módszer.....	102
4.3.3.	Eredmények.....	104
4.3.4.	Megbeszélés .....	108
5.	Összefoglalás .....	111
6.	Melléklet.....	116
6.1.	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) Kitöltési és értékelési útmutató.....	116
6.2.	Életminőség kérdőív .....	156
6.3.	Fáradékonyság kérdőív.....	163
7.	Köszönetnyilvánítás.....	167
8.	Irodalomjegyzék .....	169

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACTRIMS = American Committee for Treatment in Multiple Sclerosis

ANOVA = varianciaanalízis

ÁOK = Általános Orvostudományi Kar

APOE4 = apolipoprotein E4

BDI-II = Beck Depression Inventory Second Edition

BICAMS = Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BRB-N = Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

BVMT = Brief Visospatial Memory Test

CDSM = klinikailag definitív sclerosis multiplex

CI = Confidencia Intervallum

CIS = klinikailag izolált szindróma

CVLT-II = California Verbal Learning Test Second Edition

DMD = Disease Modifying Drug

DMSR = Danish Multiple Sclerosis Registry

DMSTR = Danish Multiple Sclerosis Treatment Register

DMT = Disease Modifying Therapy

DNS = deoxiribonukleinsav

EAN= European Academy of Neurology

ECTRIMS = European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

EDMUS = European Database for Multiple Sclerosis

EDSS = Expanded Disability Status Scale

EK = egészséges kontroll

EMA = European Medicines Agency

FAMS = Functional Assessment of Multiple Sclerosis

FDG-PET = [18F]-fluorodezoxiglükóz pozitron emissziós tomográfia

FIS = Fatigue Impact Scale

FSS = Fatigue Severity Scale

GA = glatiramer acetát

HAQAMS = Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis

HRQoL = Health Related Quality of Life

ICC = Intraclass Correlation Coefficient

IFN- $\beta$  = interferon-béta

IL = interleukin

IQoLA = international Quality of Life Assessment

KIR = központi idegrendszer

KSH = Központi Statisztikai Hivatal

LMSQoL = Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life

MACFIMS = Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MRI = magnetic resonance imaging

MSIF = Multiple Sclerosis International Federation

MSIS = Multiple Sclerosis Impact Scale

MSQoL-54 = Multiple Sclerosis Quality of Life 54

MSQoLI = Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory

MSSC = Multiple Sclerosis Society of Canada

MusiQoL = Multiple Sclerosis International Quality of Life

NARCOMS = North American Research Committee on Multiple Sclerosis

NAWM = normálisnak tűnő fehérállomány

NEAK = Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő

NEDA = No Evidence of Disease Activity

OGP = oligoklonális gammopátia

OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

OR = Odds Ratio - esélyhányados

PP = primer progresszív

PSPM = primer progresszív sclerosis multiplex

PRIMUS = Patient-Reported Indices for Multiple Sclerosis

QoL = Quality of Life

RIS = radiológiai izolált szindróma

RPSM = relapszó-progresszív sclerosis multiplex

RR = relapszus-remisszió

RRSM = relapszó-remittáló sclerosis multiplex

SD = standard deviáció

SDMT = Symbol Digit Modalities Test

SF = Short Form Survey

SIP = Sickness Impact Profile

SM = Sclerosis Multiplex

SMR = standardizált halálozási együttható

SMSreg = Swedish Multiple Sclerosis Registry

SP = szekunder progresszív

SPSM = szekunder progresszív sclerosis multiplex

SSEP = szomatoszenzoros kiváltott válasz

SZTE = Szegedi Tudományegyetem

TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor alfa

USA = United States of America

VEP = vizuális kiváltott válasz

WHO = World Health Organization

## ELŐSZÓ

A Sclerosis Multiplex (SM) fiatal felnőtt korban, a központi idegrendszerben (KIR) a baleseti sérülések után a második leggyakoribb, rokkantságot okozó megbetegedés (Vukusic et al., 2001, Compston A, 2004). Patomechanizmusában autoimmun, gyulladásos és neurodegeneratív folyamatok játszanak szerepet. Napjainkban etiológiájában környezeti-, genetikai- és autoimmun gyulladásos folyamatok szerepét feltételezzük, de kiváltó oka nem ismert teljes egészében (Compston A and Coles A, 2002). 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 (Browne P et al., 2014). Európában 2013-ban 690000 SM-mel élő páciens volt. (Iljicsov A et al., 2019). 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. (Pfleger CC, Flachs EM and Koch-Henriksen N, 2010). A betegek 50%-a a fizikális állapotot kifejező Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Krutzke JF, 1983) skála alapján meghatározott EDSS 3 pont elérésekor (enyhe fizikális károsodottság, mozgáskorlátozottság nélkül), vagy megközelítően 10 évvel a diagnózis felállítása után elveszítik munkájukat. (Pfleger CC, Flachs EM and Koch-Henriksen N, 2010). A páciensek SM-mel összefüggő halálzási aránya magasabb, mint a cardiovascularis betegségek, a stroke és a korai diagnózisú emlőrák esetén (de Marco R et al., 1999, Petty GW et al., 2005, Hoening MJ et al., 2006).

Az SM diagnózisának felállítása napjainkban a legújabb diagnosztikus protokollok alapján is klinikai diagnózis, igazolni kell a kórkép térbeli és időbeli disszeminációját (Thompson AJ et al., 2018). Ugyanakkor a korai diagnózis és a differenciáldiagnosztika, a klinikai kórforma meghatározása számtalan magas költségigényű vizsgálatot, a beteg gondozása komoly szakmai felkészültségű SM Centrumot igényel (Berg J et al., 2006, Scalfari A et al., 2013, Montalban X et al., 2018a). 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 (Montalban X et al., 2018a, Montalban X et al., 2018b).

A legújabb szakmai ajánlás szerint (Montalban X et al., 2018a) 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 (Montalban X et al., 2018a). A páciensek ellátásának minőségbiztosítási indikátora, hogy az adott centrum képes-e vizsgálni a betegek pszichopatológiai tüneteit (Langdon DW et al., 2012). 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. (Koch-Henriksen N, Magyar M and Laursen B, 2015). 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, ezért értekezésem bevezető részében főként az ehhez szükséges vizsgálati módszerekre fókuszáltam. A kórkép patomechanizmusára, diagnózisára, kezelésére vonatkozóan csak a „megértéséhez” szükséges rövid összefoglalást adok.



## 1. HÁTTÉR

### 1.1. Az első SM-mel élő páciens

Az irodalmi adatok alapján az első SM-es páciens, akinek betegség történetét ismerjük, Lidwina von Schiedam volt, aki 1380. április 18-án született ([en.wikipedia.org/wiki/Lidwina](https://en.wikipedia.org/wiki/Lidwina)). Kórtörténetében eseménytelen gyermekkor után 1396 februárjában jégkorcsolya baleset szerepel, melynek következtében eltörte az egyik jobb oldali bordáját, a törés helyén tályog alakult ki. A trauma és a tályog gyógyulását követően nehezebben járt, támasztékot használt, fogaiban, fejében nyilálló fájdalmak jelentkeztek (trigeminus neuralgia?). A holland királyi család orvosa Lidwina vizsgálatát követően, orvoskollégáinak a következőt referálta: „Higgyétek el nekem, erre a betegségre nincsen gyógyír, ez egyenesen Istentől jön. Még maga Hippokratész vagy Galenus se lehetne a segítségére. A lányt az Úr keze érintette meg!” Tizenkilenc éves korára a járás még nehezebbé vált, jobb keze egyre jobban elgyengült, időszakosan erős, hirtelen jelentkező fájdalmakat panaszolt (Medear R, 1979). Arcának fél oldala megbénult, ajka egyik széle folyamatosan csüngött (facialis paresis). Egyik szemére megvakult (opticus neuritis), míg másik szeme nagyon fényérzékennyé vált (oculomotorius paresis). Ezen tüneteket követően járásképtelenné vált, érzészavarai jelentkeztek. Mindössze 27 éves volt, amikor pszichopatológiai tünetei jelentkeztek, istennel beszélt, ágya fölött angyalok jelentek meg, 1413-ra hatalmas sebek alakultak ki a hátán, tomporán (decubitus), mely sebek gyógyulását követően jobb kezébe visszatért az erő. A következő években egyre többször félrenyelte először a szilárd ételt, majd a folyadékot is (agytörzsi léziók). Végül 1433 április 14-én, testszerte jelentkező decubitusok okozta sepsis következtében meghalt ([en.wikipedia.org/wiki/Lidwina](https://en.wikipedia.org/wiki/Lidwina)).

## 1. ábra: Lidwina von Schiedam



Forrás: [en.wikipedia.org/wiki/lidwina](https://en.wikipedia.org/wiki/Lidwina)

Az irodalomban szereplő első páciens kórtörténetéből is látható, hogy a betegség természetes kórlefolysa során a klinikai tünetek térben és időben disszemináltak jelennek meg, a KIR bármely funkcióját érinthetik, ugyanakkor időszakosan spontán javulás következik be, és bármely stádiumában pszichopatológiai tünetek is jelentkezhetnek. Hosszútávon a kórkép folyamatos romlást mutat, és a páciens halálát a betegség szövődményeként kialakult infekció okozhatja.

### 1.2. Neuropatológiai alapjelenségek SM-ben

A kórkép első részletes tudományos leírása Jean-Martin Charcot-tól (1825-1893) származik (Charcot JM, 1868). A betegség a nevét az agyban speciális festéssel kimutatható többgócú (multiplex) glia-hegekről (sclerosis) kapta. Charcot leírása a mai napig helytálló, mely szerint a sclerosis (heg képződés) egy másodlagos jelenség, az elsődleges a demyelinizáció, amit az astrocyták proliferációja követ, melynek tartós fennállása vezet a glia-hegek kialakulásához. Makroszkóposan a krónikus plakkok a környezetüktől élesen elhatárolódnak, szürkés színűek, környezetüknél keményebb tapintatúak. Az akut demyelinizációs léziók makroszkóposan vizsgálva a krónikus plakknál világosabbak, rózsaszínűnek tűnnek. Patológiai vizsgálat során kimutathatók az úgynevezett szubakut, vagy „árnyék-plakkok”, amelyekben még

remyelinizációs aktivitás észlelhető (Lassmann H, van Horssen J and Mahad D, 2012). Szövettanilag a demyelinizációs plakkok kialakulása során elsődleges a vér-agy-gát zavar, melynek következtében perivascularis lymphocytás-plazmasejtes infiltráció jön létre, ennek következtében pedig a szegmentális demyelinizáció alakul ki. A plakk közepén jellegzetesen egy venula található, melynek perivascularis terében jön létre a mononuclearis sejtekből (lymphocyták, plazmasejtek, macrophagok) álló beszűrődés. Ugyanakkor a demyelinizáció mellett remyelinizáció is megfigyelhető, főként a korai stádiumban (Trapp BD et al., 1998). Az ismétlődő gyulladás következtében kialakuló demyelinizáció, majd a remyelinizáció, hosszútávon a remyelinizációs kapacitás kimerüléséhez vezet. Jelentős axonkárosodás alakul ki, ami felelős a beteg maradványtüneteikért (Trapp BD et al., 1999). Lovas és munkatársai (Lovas G et al., 2000) vizsgálati eredményei alapján szekunder progresszív SM páciensekben közel 60%-kal kevesebb axon mutatható ki a cervicalis gerincvelőben hasonló korú egészséges kontrollhoz képest.

A plakkok jellegzetes lokalizációja a kamrák körüli és a juxtacorticalis fehérállomány, a nervus opticus, de corticalisan, a kisagyban és a gerincvelőben is előfordulhatnak. A corticalis lokalizációjú plakkoknak fontos szerepe van a betegségben kialakuló kognitív funkciókárosodás létrejöttében (Bakshi R, 2005, Barnett MH and Sutton I, 2006, Wegner C et al., 2006, Lassmann H, Brück W and Lucchinetti CF, 2007, Mike A et al., 2011, Jacobsen C et al., 2014).

A kórkép különböző betegeknél más és más patomechanizmusokkal alakul ki, ami nagy valószínűség szerint a demyelinizáció mértékével és lokalizációjával, valamint az SM lefolyási típusaival áll összefüggésben. (Lucchinetti C et al., 2000, Lassmann H, Brück W and Lucchinetti CF, 2007). Szövetani vizsgálatok eredményei alapján 3 patomechanizmus különíthető el.

1. *T-sejt és macrophag mediált demyelinizáció:* A demyelinizációs léziókban T-sejtek és macrophagok figyelhetők meg nagy számban. Complementek, immunglobulinok és egyéb fehérjék diffúzan kimutathatók az agyállományban, ami a vér-agy-gát zavarára utal. Az oligodendroglia sejtek száma, a remyelinizációnak megfelelően, emelkedett az inaktív plakkok centrumában.
2. *T-sejt mediált gyulladásos háttér mellett zajló antitest-mediált demyelinizáció:* Ebben a formában az aktív demyelinizációs zónában is kimutathatók a complementek és immunglobulinok szelektív jelenléte, lerakódása. Neutrophil, vagy eosinophil granulocyták

csak súlyos destrukcióval járó esetekben fordulnak elő. Az oligodendroglia pusztulása és a remyelinizáció különböző mértékű ebben a típusban.

3. *Gyulladásos demyelinizáció oligodendroglia destrukcióval:* Változó mértékű demyelinizáció mellett az oligodendroglia károsodása is megfigyelhető, továbbá a myelinfehérjék expressziójának csökkenése. Az oligodendroglia-pusztulás különböző morfológiai jelei, mint pl. az apoptosis, „dying black” gliopátia szintén kimutathatók. Az aktív szövetkárosodásban nincs immunglobulin-vagy complement lerakódás.

Lucchinetti és munkatársai (Lucchinetti C et al., 2000) vizsgálatuk alapján négy különböző demyelinizációs típust különítettek el: I. a myelin fehérje-vesztés, II. a plakkok kiterjedése és elhelyezkedése, III. az oligodendrocyták destrukciója, IV. a complement aktiváció immunpatológiai bizonyítékai alapján. Az I. és II. típus közeli hasonlóságot mutat a T-sejt mediált, vagy a T-sejt és antitest-mediált, complement és immunglobulin lerakódással járó autoimmun encephalomyelitis patomechanizmusával. A III. és IV. típus inkább a vírus, vagy toxin okozta elsődleges oligodendrocyta disztrófiára utal, immunglobulin vagy complement lerakódása nem mutatható ki, nem modellezhető az autoimmun encephalomyelitissel. Ez a típus jól modellezhető a cuprizol által kiváltott toxicus demyelinizációval (Komoly S et al., 1987, Komoly S et al., 1992, Komoly S, 2005).

### 1.3. 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 (Confavreux C and Vukusic S, 2006). Az első, korszerű fenotípusra vonatkozó klasszifikációt Lublin közölte 1996-ban (Lublin FD and Reingold SC, 1996). 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 jelentik (Krupp LB et al., 2013, Bermel RA, Rae-Grant AD and Fox RJ, 2010). A páciensek közel 90%-ban a kórlefordást 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 kórfolyamat 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 lefolyást mutat. Az SM ezen fenotípusát nevezzük szekunder progresszív kórformának (Confavreux C and Vukusic S, 2006, Vécsei L, 2020).

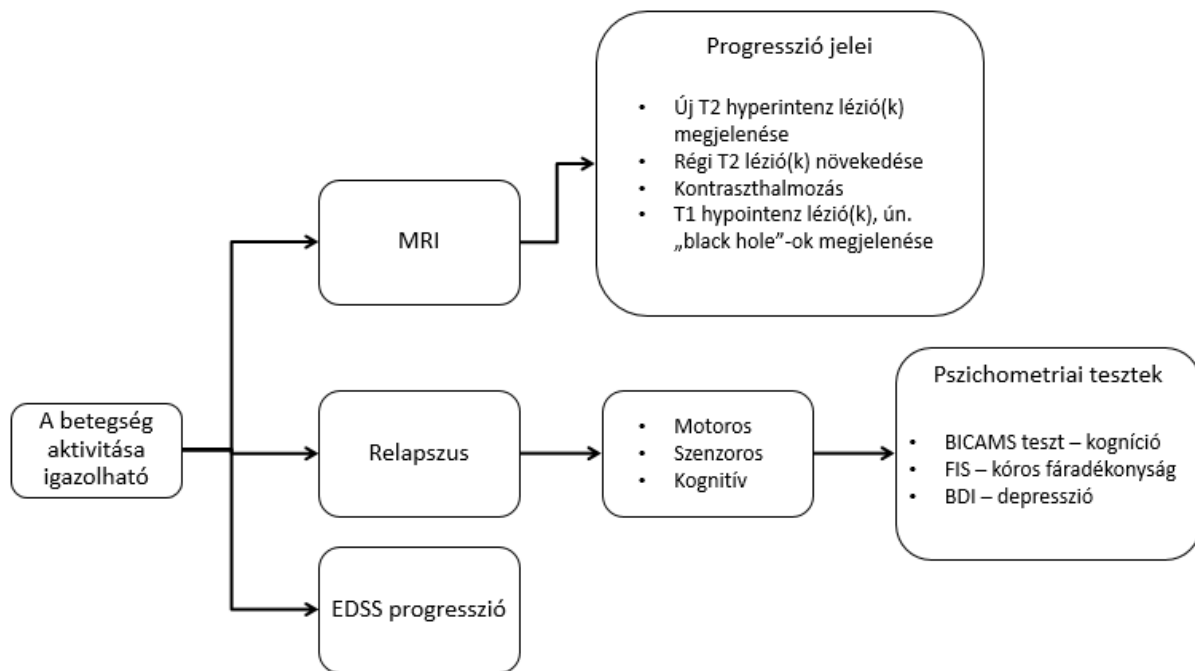
A páciensek 10-15%-ának betegsége a kezdetektől myelopáthiára utaló, fokozatosan romló klinikai tünetek formájában jelentkezik. Ezt a fenotípust primer progresszív formának nevezzük. Ebbe a csoportba sorolnak be egy ritka entitást (1-5%), a relapszó-progesszív formát, mely esetén a relapszusokat nem 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 (Confavreux C and Vukusic S, 2006, Miller DH and Leary SM, 2007, Ontaneda D et al., 2017).

A benignus SM definíciója és a páciensek közötti aránya az SM-regiszterek adatai alapján folyamatosan változott. Az első leírás Compstontól származik 1952-ből, majd McAlpine módosította 1964-ben (McAlpine D and Compston N, 1952, McAlpine D, 1964). A következő klasszifikáció Lublintól származik, amely szerint benignus SM-nek tekintettük azt a fenotípust, amikor a betegnek legalább 15 év kórtörténet után az EDSS pontszáma 0-3 pont között volt (Lublin FD and Reingold SC, 1996). Az elmúlt évtizedben a kórkép természetes kórlefolását vizsgáló tanulmányok alapján a benignus SM léte megkérdőjeleződött. Bebizonyosodott, hogy azok a páciensek, akiknek betegségük 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

(Ebers GC, 2001, Confavreux C and Vukusic S, 2006, Amato MP et al., 2008, Leray E et al., 2010).

Az elmúlt 20 évben az SM diagnosztikájának fejlődése és a természetes kórlefyásról szerzett ismereteink alapján szükségessé vált egy új fenotípusra vonatkozó terminológia. Ennek létrejötte az International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis of the European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS) és az American Committee for Treatment and Research in MS (ACTRIMS), valamint a Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), továbbá a Multiple Sclerosis Society of Canada (MSSC) konszenzusa alapján jött létre. (Lublin FD et al., 2014), (Ntranos A and Lublin F, 2016). 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 gadolínium halmozó T1 léziónak és/vagy új T2 léziónak és/vagy a már meglévő T2 lézió(k) növekedésének kell bekövetkeznie (2. ábra).

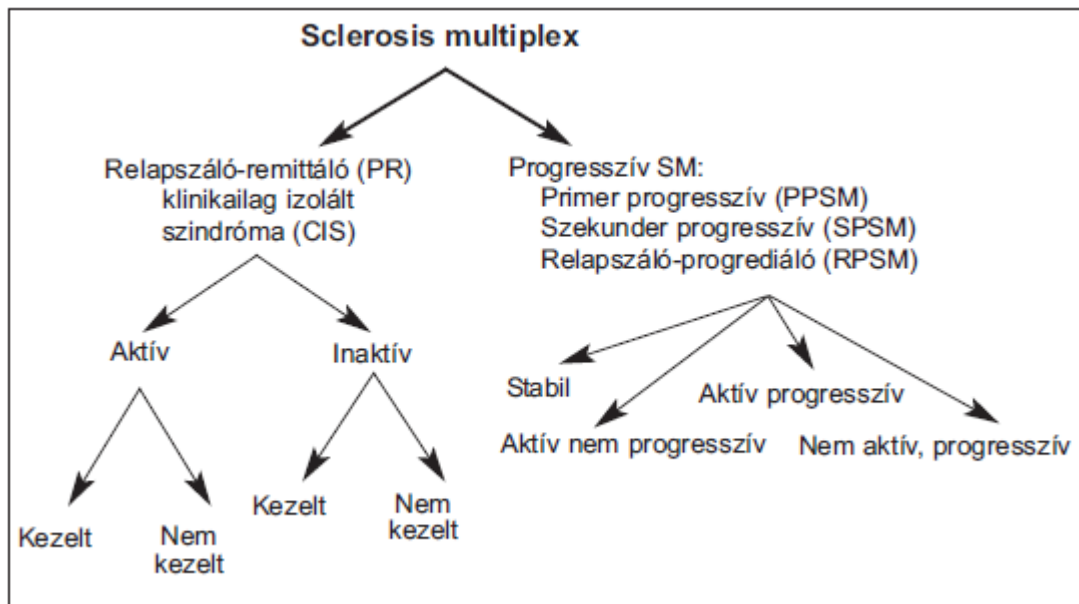
## 2. ábra: Betegség aktivitás és progresszió igazolása



*Forrás: Biernacki és munkatársai. Ideggyogy Sz 2017;70 (11-12):378-80.*

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 (3. ábra).

### 3. ábra: Az új kórforma klasszifikáció



Forrás: Biernacki és munkatársai. *Ideggyogy Sz* 2017;70 (11-12):371-80.

#### 1.4. 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 (Schumacher GA et al., 1965) 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. (Poser CM et al., 1983). 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. (1. táblázat). A Poser protokoll a PPSM diagnózisát nem tárgyalta.



**1. táblázat: A Poser-féle diagnosztikus kritériumok.**

	Shubok száma	Bizonyítottan egynél több lézió			Liquor OGP v. IgG-index ↑
		Klinikailag		laboratóriumi	
A. Klinikailag definitív	2	2			
A1	2	1	és	1	
A2					
B. Laborral alátámasztott definitív					
B1	2	1	vagy	1	+
B2	1	2			+
B3	1	1	és	1	+
C. Klinikailag valószínű					
C1	2	1		1	
C2	1	2			
C3	1	1	és	1	
D. Laborral alátámasztott valószínű					
D1	2	0		0	+

OGP: oligoklonális gammopathia; IgG: Immunglobulin-G

*Forrás: Poser C, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Ebers GC. The Diagnosis of Multiple Sclerosis. New York: Thieme-Stratton, 1984.*

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 (2. táblázat) (McDonald WI et al., 2001, Polman CH et al., 2005, Polman CH et al., 2011, Thompson AJ et al., 2018). Az első egységes PPSM diagnosztikus protokollt a 2005-ös Polman (Polman CH et al., 2005) kritérium rendszer foglalta össze (4. ábra).

#### 4. ábra: A primer progresszív sclerosis multiplex diagnosztikai kritériumai

Klinikai megjelenés	Diagnosztikus kritérium
Kezdetektől progresszív neurológiai tünetek, mely SM gyanúját kelti	A beteg tüneteinek 1 éves folyamatos progressziója <b>és</b> 2 eredmény a következőkből • Pozitív koponya MRI: 9 T2 lézió <b>vagy</b> 4 vagy több T2 lézió + pozitív VEP • Pozitív gerincvelő MRI: 2 T2 lézió • Pozitív liquor vizsgálati eredmény

*Forrás: Polman CH és munkatársai. Ann Neurol. 2005 Dec;58(6):840-6.*

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. (2. táblázat).

**2. táblázat: Az SM diagnosztikus kritériumai a legfrissebb, 2017-ben módosított McDonald kritériumrendszer alapján**

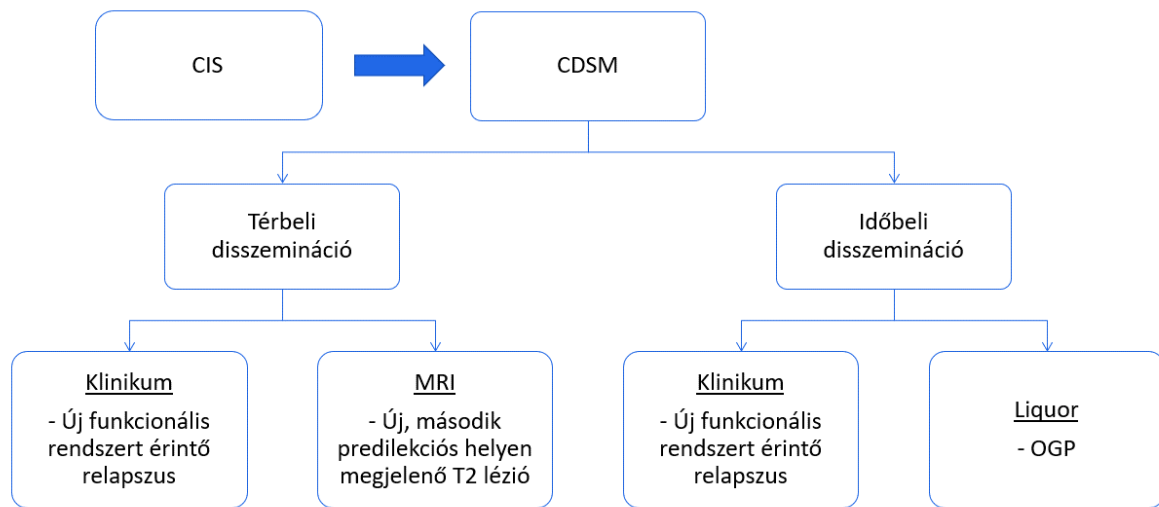
Relapszusok száma	MRI léziók a hozzájuk tartozó anatómiai területtel	A diagnózishoz szükséges többlet vizsgálat
≥2 relapszus	≥2	Nem szükséges
≥2 relapszus	1 (és biztos anamnézis egy korábbi, más anatómiai területet érintő relapszusról)	Nem szükséges
≥2 relapszus	1	Térbeli disszemináció bizonyítása egy <b>új anatómiai területet érintő</b> relapszus, vagy <b>új MRI lézió</b> által
1 relapszus	≥2	Időbeli disszemináció bizonyítása egy új relapszus, vagy <b>új MRI lézió</b> vagy <b>OGP</b> által
1 relapszus	1	Térbeli disszemináció bizonyítása egy <b>új anatómiai területet</b> érintő relapszus, vagy <b>új MRI lézió</b> által <b>ÉS</b> időbeli disszemináció bizonyítása <b>új relapszus</b> , vagy <b>új MRI lézió</b> vagy <b>OGP</b> által

MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, OGP: oligoklonális gammopathia

*Forrás: Thompson AJ és munkatársai. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.*

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 (Thompson AJ et al., 2018). 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, infratenorialis, 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.

## 5. ábra: A klinikailag izolált szindróma konverziója klinikailag definitív sclerosis multiplexre



CIS: klinikailag izolált szindróma, CDSM: klinikailag definitív sclerosis multiplex, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, OGP: oligoklonális gammopathia

### 1.5. A Sclerosis Multiplex kezelése

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

Az akut relapszust megadózisú steroid terápiával kezeljük Beck vizsgálata alapján (Beck RW et al., 1992) 3-5 napig napi 1 gramm methylprednisolon intravénásan (i.v.) infúzióban, majd 10 napig napi 1mg/testsúly/kg metylprednisolon 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 (Le Page E et al., 2015).

Jelen disszertációnak nem célja az SM betegségmódosító kezelésére vonatkozó részletes ismertetés, ezért ezen terápiaakra az alábbiakban egy összefoglaló táblázatot adok meg, továbbá egy ábrát, mely a betegségaktivitásnak megfelelően tartalmazza az adott gyógyszer indikációs helyét.

### 3. táblázat: A sclerosis multiplex betegségmódosító terápiái

Terápia	alkalmazás	hatáserősség	Indikációs terület
<b>Első vonalbeli készítmények</b>			
IFN-β1a (Avonex)	30 µg i.m. inj. heti 1x1	ARR ↓ 35%, progr. ↓ 30%	Alacsony betegségaktivitású RRSM
IFN-β1a (Rebif)	44 µg s.c. inj. heti 3x1	ARR ↓ 30%, progr. ↓ 29%	Alacsony betegségaktivitású RRSM
IFN-β1b (Betaferon)	250 µg s.c. inj. másnaponta	ARR ↓ 30%, progr. ↓ 31%	Alacsony betegségaktivitású RRSM Aktív progresszív SPSM
glatiramer- acetate (Copaxone)	40 mg s.c. inj. heti 3x1 vagy 20 mg s.c. inj./die	ARR ↓ 30%, progr. ↓ ∅	Alacsony betegségaktivitású RRSM
teriflunomide (Aubagio)	14 mg/die 1x1 tbl. p.o.	ARR ↓ 35%, progr. ↓ 30%	Alacsony betegségaktivitású RRSM
dimetil fumarát (Tecfidera)	<b>1. héten:</b> 240 mg/die 2x1 tbl. p.o. <b>2. héttől:</b> 480 mg/die 2x1 tbl. p.o.	ARR ↓ 50%, progr. ↓ ∅	Alacsony betegségaktivitású RRSM
<b>Második vonalbeli készítmények</b>			
fingolimod (Gilenya)	0,5 mg/die 1x1 tbl. p.o.	ARR ↓ 52%, progr. ↓ 37%	Magas betegségaktivitású RRSM
natalizumab (Tysabri)	300 mg inf. 4 hetente	ARR ↓ 68%, progr. ↓ 42%	Magas betegségaktivitású RRSM

ARR: anualizált relapszus ráta, IFN: interferon, i.m.: intramuscularis, p.o.: per os, progr.: progresszió, PPSM: primer progresszív sclerosis multiplex, RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, s.c.: subcutan, SPSM: szekunder progresszív sclerosis multiplex, tbl.: tableta, ↓: csökkentő hatás, ∅: nincs hatás.

*Forrás: EMA által befogadott betegségmódosító kezelések*

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human?search\\_api\\_views\\_fulltext=multiple%20sclerosis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=multiple%20sclerosis)

### 3. táblázat: A sclerosis multiplex betegségmódosító terápiái (folytatás)

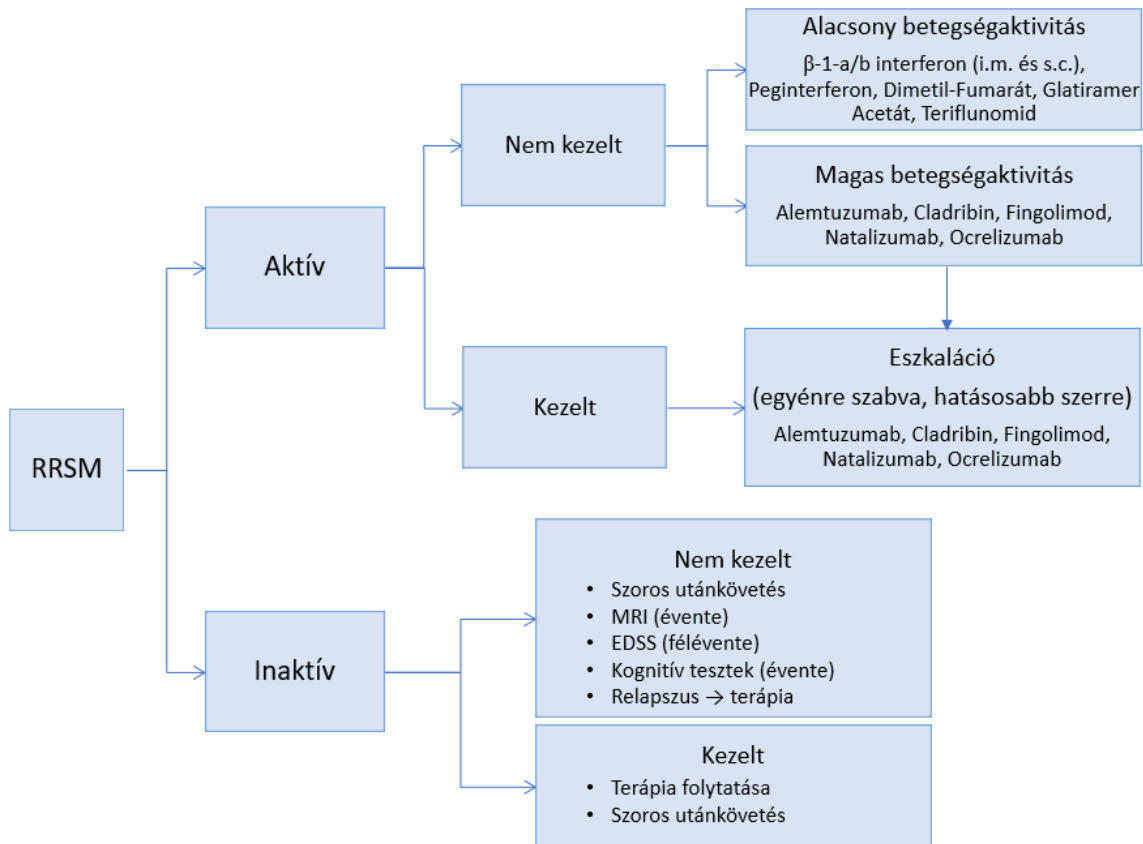
Terápia	alkalmazás	hatáserősség	Indikációs terület
<b>Harmadik vonalbeli készítmények</b>			
cladribine (Mavenclad)	<b>2 ciklus 1 év elteltével</b> <b>1 ciklus = 2 dózis</b> <b>1 hónap különbséggel</b> 1 dózis: 10 mg/10 ttkg p.o. 4-5 napon át	ARR ↓ 58%, progr. ↓ 35%	Magas betegségaktivitású RRSM
alemtuzumab (Lemtrada)	<b>1. ciklus:</b> 1x12 mg inf. 5 napon át <b>2. ciklus:</b> 3x12 mg inf. 3 napon át	ARR ↓ 91%, progr. ↓ 50%	magas betegségaktivitású és agresszív RRSM
ocrelizumab (Ocrevus)	<b>1. ciklus= 2 dózis</b> 2x300 mg inf. 2 hét eltéréssel <b>2. ciklustól:</b> 600 mg inf. 24 hetente	ARR ↓ 86%, progr. ↓ 43%	magas betegségaktivitású és agresszív RRSM
<b>Egyéb</b>			
ocrelizumab (Ocrevus)	<b>1. ciklus= 2 dózis</b> 2x300 mg inf. 2 hét eltéréssel <b>2. ciklustól:</b> 600 mg inf. 24 hetente	Progr. ↓ 24-25% 12 hét, 24 hét megerősítéssel	PPSM
siponimod (Mayzent)	1mg vagy 2 mg/die 1x1tbl. p.o.	ARR ↓ 55%, progr. ↓ 26%	Aktív progresszív SPSM

ARR: anulizált relapszus ráta, IFN: interferon, i.m.: intramuscularis, p.o.: per os, progr.: progresszió, PPSM: primer progresszív sclerosis multiplex, RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, s.c.: subcutan, SPSM: szekunder progresszív sclerosis multiplex, tbl.: tableta, ↓: csökkentő hatás, Ø: nincs hatás.

*Forrás: EMA által befogadott betegségmódosító kezelések*

*([https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human?search\\_api\\_views\\_fulltext=multiple%20sclerosis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=multiple%20sclerosis))*

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



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

1.6. Psychopatológiai tünetek és az életminőség változása Sclerosis Multiplexben

1.6.1. A kognitív funkciókárosodás és vizsgálata SM-ben

A SM klinikai jellemzőinek kutatása során évtizedekig elfogadott nézet volt, hogy a betegségben kognitív funkciózavar, psychopatológiai tünet csak krónikus stádiumban jelenik meg (Glanz BI et al., 2012). 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% (Amato MP et al., 2008, Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008, Amato MP et al., 2010). A kognitív funkció romlása akut relapszusként is előfordulhat (Benedict RH, 2005). A kognitív funkció a legfontosabb tényezője

a munkaalkalmasságnak, az alkalmazási státusznak, a betegellátáshoz kapcsolódó szociális költségeknek, a kezelések pontos betartásának, a mentális egészségnek (Pfleger CC, Flachs EM and Koch-Henriksen N, 2010, Scalfari A et al., 2013). 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 (Langdon DW, 2011). 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 (Langdon DW, 2011). 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 tekintik (Calabrese M et al., 2009), (Roosendaal SD et al., 2009). 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 átültethetők (Langdon DW et al., 2012). SM-ben a leggyakrabban használt validált neuropszichiátriai tesztek a „Brief Repeatable Battery (BRB-N) és a „Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (Rao SM, 1990, Benedict RH et al., 2002). Ezeket a tesztek 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). A BICAMS tesztet 7 neurológusból és 5 neuropszichológusból álló bizottság alakította ki. 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 (Langdon DW et al., 2012).

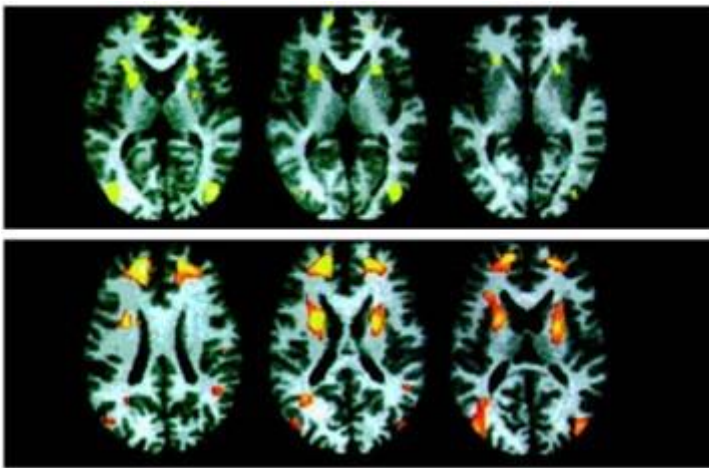
#### 1.6.2. A kóros fáradékonyság (fatigue) patomechanizmusa, vizsgálata

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 (Hadjimichael O, Vollmer T and Oleen-Burkey M, 2008). 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” (Aaronson LS et al., 1999). A fatigue-ot észlelő betegek különböző módon ítélik meg ezt a tünetet, sokan az SM „leginkább megnyomorító” szimptomájának tekintik (Ford H, Trigwell P and Johnson M, 1998). 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 (Kos D et al., 2008). A fatigue lehet primer, ami az SM-hez társul, és lehet szekunder, ami gyógyszerek, a testhőmérséklet emelkedése, depresszió, alvászavar, fájdalom következtében jön létre (Kroencke DC, Lynch SG and Denney DR, 2000, Egner A et al., 2003, Rosenthal TC et al., 2008). Prevalenciája változó, pont prevalenciája 28-68% közötti, de élettartam prevalenciája akár 92% is lehet (Iriarte J, Subirá ML and Castro P, 2000, Heesen C et al., 2006, Shevil EBA et al., 2014).

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 (Hadjimichael O, Vollmer T and Oleen-Burkey M, 2008). A gyulladáscsökkentő hatásra vonatkozó kutatási eredmények ellentmondásosak, egyes vizsgálatokban összefüggést tudtak kimutatni, míg más vizsgálatok ezt cáfolták (Flachenecker P et al., 2002, Heesen C et al., 2006). Hasonló korú egészséges és SM-es betegek agyának glükózfelhasználását vizsgálva FDG-PET-tel (Bakhsi R et al., 1998) igazolódott, hogy SM-es páciensekben az agy glükózfelhasználása 9%-kal csökken a kontroll csoporthoz képest. A hypometabolizmus érinti az agykéreg, a subcorticalis nucleusokat, a

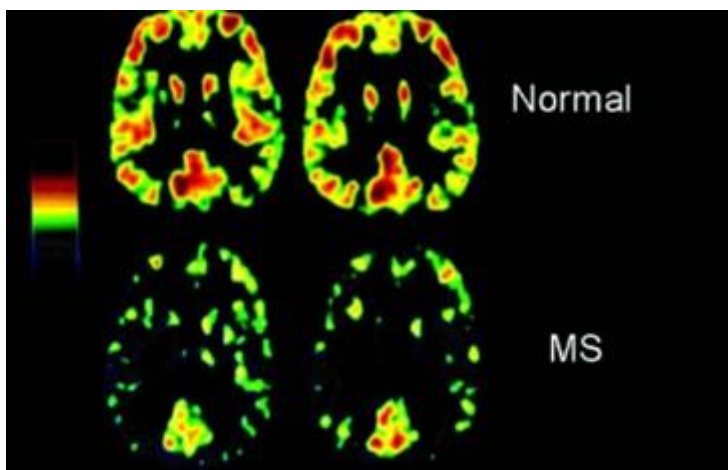
periventricularis fehérállományt és az infratentorialis struktúrákat. A legjelentősebb csökkenés a frontális, parietalis és occipitalis cortexben és a hídban volt. Fatigue-os és nem fatigue-os SM betegek vizsgálata esetén (Roelcke U et al., 1997) a kóros fáradékonyághoz társuló metabolikus aktivitás csökkenés a prefrontalis és motoros cortexben, a putamenben és a jobb supplementer motoros areaban volt kimutatható. (7-8. ábra).

**7. ábra: A fatigue hatása a glükóz-metabolizmusra SM betegekben PET-CT vizsgálattal: csökkent glükóz metabolizmus a frontális lebenyekben és a törzsdúcokban (alsó sor: kórosan fáradékony SM betegek, felső sor: SM betegek kóros fáradékonyág nélkül)**



*Forrás: Roelcke U. és munkatársai. Neurology. 1997 Jun;48(6):1566-71.*

**8. ábra: A fatigue hatása a glükóz-metabolizmusra SM betegekben egészséges kontrollokhoz képest PET-CT vizsgálattal: globálisan csökkent metabolizmus az agyban**



*Forrás: Bakshi R és munkatársai. J Neuroimaging. 1998 Oct;8(4):228-34.*

A kóros fáradékonyságnak 3 formáját különböztetjük meg: motoros vagy fizikális, mentális vagy kognitív és szociális fatigue-ot (Aaronson LS et al., 1999). A kóros fáradékonyságot önkítöltős kérdőívekkel mérjük. A legrészletesebb, a fatigue mindhárom formáját (motoros, kognitív, szociális) értékelő tesztet „Fatigue Impact Scale (FIS)” Fisk dolgozta ki 1991-ben (Fisk JD et al., 1994). A FIS kérdőívvel összesen 160 pont érhető el, 40 ponttól tekintjük kórosnak az értéket és igazoltnak a fatigue meglétét.

### 1.6.3. 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 (Mohr DC et al., 1997, Marrie RA et al., 2012). 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 (Marrie RA et al., 2013, Henry A et al., 2019). Az irodalmi adatok főként Nyugat-Európából és Észak-Amerikából származnak, a világ többi része alul-, vagy egyáltalán nem tanulmányozott (Neyeloff JL, Fuchs SC and Moreira LB, 2012, Marrie RA et al., 2015).

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 (Henry A et al., 2019). 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 (Sadovnick AD et al., 1996, Patten SB, Berzins S and Metz LM, 2010, Marrie RA, Reingold S, et al., 2015)

A szorongás prevalenciája 1.2-44.6% között változik az irodalmi adatok alapján (Janssens AC et al., 2003, Till C et al., 2012, Burns MN et al., 2013). A betegség korai stádiumában akár a páciensek 43-70%-át érintheti (Butler E, Matcham F, and Chandler T, 2016, Boeschoten RE et al., 2017). Két tanulmány vizsgálja az anxietas prevalenciáját gyermekkori SM-ben, a

vizsgálatokban a betegek 31%-ában mutattak ki szorongást, a szülők esetében 22,6%-ban (Goretti B et al., 2010, Till C et al., 2012). Olaszországban végzett vizsgálat szerint a pánikbetegség prevalenciája 3,57%, (Goretti B et al., 2010), egy amerikai tanulmány szerint idősök otthonában élő SM páciensek között a szorongás prevalenciája 9,32% (Demakis GJ, Buchanan R and Dewald L, 2009). A szorongásnál is ritkábban vizsgált az alkoholabúzus és alkoholfüggőség. Ennek a kórképnek a prevalenciája a tanulmányok adatai alapján 3,96-18,2% és azt sugallják a vizsgálatok, hogy SM betegek alkohollal való visszaélése gyakoribb, mint az átlagpopulációban (Bombardier CH et al., 2004, Marrie R et al., 2009, Turner AP et al., 2009). 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 véleményezik (Patten SB, Svenson LW and Metz LM, 2005, Kang JH, Chen YH and Lin HC, 2010). 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.

#### 1.6.4. Életminőség vizsgálata SM betegekben

Az első SM betegek életminőségére vonatkozó publikáció 1992-ben jelent meg (Rudick RA et al., 1992). A tanulmányban gyulladáscélzó 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 fogyatékoság 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 összefüggenek (WHOQOL Group, 1993). A HRQoL a fizikális, mentális és szociális egészségen alapul (Vickrey BG et al., 1995). Vizsgálata életminőség kérdőívekkel történik. Ezek lehetnek általánosak, specifikusak és kombináltak (Vickrey BG et al., 1995, Ware JE and Sherbourne CD, 1992). 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 (Ware JE, Kosinski M and Keller SD, 1996), Medical Outcomes study Short Form Health Survey: SF-36 (Ware JE and Sherbourne CD, 1992), Sickness Impact Profile: SIP (Bergner M et al., 1981), korábban több SM tanulmányban használták (El-Wahsh S et al., 2019). 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 (McHorney CA, Ware JE and Raczek AE, 1993). 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 (Vickrey BG et al., 1995). 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 feltárásra, másrészt az eredmények összehasonlíthatók az átlagpopulációval. Az MSQoL-54-et több nyelvre validálták (Solari A et al., 1999, Acquardo C, Lafortune L and Mear I, 2003, Idiman E et al., 2006), napjainkban a klinikai tanulmányokban a leggyakrabban használt vizsgálati eszköz.

## 1.7. 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 (Browne P et al. 2014). 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 (Dean G and Krutzke JF, 1971, Hammond SR, English DR and McLeod JG, 2000, Ventura RE et al., 2017, Thompson SE et al. 2018). 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 (Briggs FB and Hill E, 2020). Az első SM regisztert („Danish Multiple Sclerosis Registry” - DMSR) Dániában hozták létre 1956-ban. Az adatok gyűjtése már 1948-ban elkezdődött, a regiszter alapítója Kay Hyllested (Koch-Henriksen N and Hyllested K, 1988). A DMSR alapításának pénzügyi támogatója 1956-ban az „American Multiple Sclerosis Association” volt. A regiszterbe az epidemiológiai vizsgálatokhoz az adatokat a neurológiai osztályok, háziiorvosi praxisok és rokkantság elbírálását végző (Disability Insurance Court) hatóság adatai alapján gyűjtötték (Koch-Henriksen N, Magyari M and Laursen B, 2015). 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 (Koch-Henriksen N, 1999, Koch-Henriksen N, Magyari M and Laursen B, 2015, Magyari M, Koch-Henriksen N and Sorensen PS, 2016). 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 (Magyari M, Koch-Henriksen N and Sorensen PS, 2016).

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 (Fox RJ et al., 2015). A Swedish MS

Registry (SMSreg) 1997-ben kezdte meg működését, 2015-ben 14500 beteg adatait rögzítették, akkor Svédországban a becsült esetszám 17500 volt (Hillert J and Stawiarz L, 2015). Norvégiában a Norwegian MS Registry 2011. december 31-én 5100 páciens adatait tartalmazta, ami az akkori beteg populáció megközelítően 60%-át jelentette (Flachenecker P and Stuke K, 2008, Flachenecker P et al., 2014). 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 (Flachenecker P et al., 2014). 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 (Confavreux C et al., 1992). 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 (Ajami S et al., 2014).

Míg korábban az SM regiszterek a betegszám meghatározását szolgálták, az elmúlt két évtizedben a betegségmódosító kezelések bevezetésével funkciójuk megváltozott. A placebo-kontrollált kettősvak 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 változást is figyelembe vesszük. A betegek elvárása, hogy ne csak a fizikális állapotukat vizsgáljuk, hanem az életminőség változásáról, a kórkép és az egyes terápiák terhességre és a születendő gyermekekre gyakorolt hatásáról, az MRI paramétereik változásáról is kapjanak felvilágosítást, így a betegregiszterek egyre inkább újra „tudományos regiszterré válnak” (Flachenecker P et al., 2014, Montalban X et al., 2018a).

Magyarországon nincs egységes az egész országra kiterjedő SM regiszter. Az SM betegek ellátására szolgáló SM Centrumok 1996-ban alakultak meg, az első betegségmódosító kezelések bevezetésékor. Akkor a rendelkezésünkre álló betegszám meghatározására szolgáló epidemiológiai adat Pálffy és munkatársaitól 1983-ból Baranya megyéből származott, mely alapján a prevalencia 37/100000 volt (Pálffy Gy, 1994). 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” regisztert (Bencsik K et al., 1998, Bencsik K et al., 2001), 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 Együtműködési Program: HUSERB/1002/214/082) és a Szegedi Neurológiáért Alapítvány biztosította. Az adatbázis létrehozását a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Etikai Bizottsága engedélyezte (Etikai engedélyszám:124/2013-SZTE). 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 legelterjedtebb 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

*Felhasznált saját közlemények:*

1. *Cross-cultural adaptation and validation of the 'Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian:*

*J Füvesi, K Bencsik, K Benedek, K Mátyás, E Mészáros, C Rajda, E Losoncz, Zs Fricska-Nagy, L Vécsei.*

*Mult Scler. 2008 Apr;14(3):391-8.*

2. *Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients:*

*J Füvesi, K Bencsik, E Losoncz, Zs Fricska-Nagy, K Mátyás, E Mészáros, K Benedek, C Rajda, Gy Lencsés, L Vécsei.*

*J Neurol Sci. 2010 Jun 15;293(1-2):59-64.*

#### 3.1.1. Bevezetés

Az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) egy olyan többdimenziós struktúra, ami magába foglalja a fizikális, mentális és szociális jólétet (Nortvedt MW et al., 1999). Az elmúlt 3 évtizedben a HRQoL meghatározására számos kérdőívet fejlesztettek ki az Egyesült Államokban (USA) és Nyugat-Európában. Az önkitöltős kérdőívek a páciens saját becslése alapján határozzák meg, hogy hogyan ítélik meg a betegségüket (Benito-León J, Morales JM and Rivera-Navarro J, 2002). A gyógyszerfejlesztések klinikai vizsgálataiban a betegség-specifikus adatok mellett egyre gyakrabban használják végpontként a HRQoL végpontot is. A HRQoL adatok az egészségügyi finanszírozói döntéseket is befolyásolják. Bár a kérdőívek adminisztrációja és pontozása időigényes feladat, ami akadályozza a napi gyakorlatban való elterjedésüket, viszont SM páciensekben a fizikális állapotfelmérést biztosító EDSS pontszámmal ellentétben a beteg általános, lelki és szociális jólétéről is adnak információt (Visschedijk MA et al., 2004). Ugyanakkor azt is tudni kell, hogy a jelenleg

használatos egészségfelmérő eszközök nem alkalmasak a betegek egyéni követésére, mert nem felelnek meg a szigorú pszichometriás feltételeknek, így ezek alkalmazása csak csoportfelmérést tesz lehetővé (Vickrey BG et al., 1995). 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 (Vickrey BG et al., 1995). A kérdőívet a magyar verzió megjelenése előtt validálták olasz, francia, japán és török nyelvre (Solari A et al., 1999, Acquardo C, Lafortune L and Mear I, 2003, Idiman E et al., 2006). Az MSQoL-54 mellett a leggyakrabban használt eszköz a Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQoLI), ami 138 kérdésből álló összetett kérdőív, mely magába foglalja az SF-36-ot és 9 SM tüneti skálát, ezek között szerepel a fatigue, a fájdalom, a bél- és hólyagfunkció, az érzelmi állapot, a megélt kognitív funkció, a vizuális funkció, a szexuális elégedettség, a szociális funkció. Ezek mellett számtalan csak SM specifikus kérdőívet fejlesztettek ki, melyek közül a legismertebbek a Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS), a Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS), a Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMSQoL), a Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) és a Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) (Benito-León J et al., 2003, Patti F, 2010). Ezek a kérdőívek az SM specifikus domének lefedettsége, komplexitása és a kitöltési idő tekintetében rendkívül eltérők. Mindezek mellett használatos még a „páciensek által meghatározott állapotfelmérő skála”, a Patient-Reported Outcome Incidens For Multiple Sclerosis (PRIMUS). 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.

Néhány vizsgálat ismert az irodalomból, amelyek azokkal a klinikai és szociokulturális faktorokkal foglalkoznak, melyek előre jelzik az SM beteg életminőségét, továbbá azzal, hogy az egyes HRQoL eszközök mennyire megbízhatóak. Tudjuk, hogy az SM páciensek alacsonyabb életminőséggel rendelkeznek, mint az egészséges populáció. (Laer G, 1999, Altmann D et al., 2018). Az irodalomból ismert, hogy az SM betegek életminőségüket rosszabbnak ítélik meg, mint az epilepsziában, Parkinson kórban, diabetes mellitusban érintettek (Hermann BP et al., 1996, Riazi A et al., 2003). 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 tartama, 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 (Pfaffenberger N et al., 2006, Mitchell AJ et al., 2005) SM betegekben. Ha globálisan vizsgáljuk az életminőséget, a depresszió rontja leginkább (Janssens AC et al., 2003). Az EDSS, a fatigue és az alvászavar a fizikális életminőséget rontják. A depresszióról és az EDSS-ről megállapították, hogy az MSQoL-54 minden alskáláját rontják (Hyarat SY et al., 2019).

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 (Bullinger M et al., 1998) 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. EDSS 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 szakrendeléken 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.

A vizsgálatot az SZTE etikai bizottsága engedélyezte, engedély szám: 102/2003.

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.

Adatainkat 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 vizsgálathoz a magyar nyelvre validált MSQoL-54 kérdőívet használtuk. A páciensek az SZTE etikai bizottsága által engedélyezett betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot aláírták. Etikai engedély szám: 102/2003.

#### **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 alskála 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 betegség tartam 10 év, az átlag EDSS pontszám 2,6 volt, a páciensek 64,2%-a középiskolát végzett (4.,5. táblázat).

### 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. A 4. kérdésben a „golfozás” szó megváltoztatásról egyeztettek a fordítók, mivel a magyar átlagpopuláció körében nem elterjedt sport, végül változatlanul hagytuk, mivel ez egy ismert sportág.

#### 3.1.3.1.1. *Demográfiai és klinikai adatok*

A kérdőívet összesen 438 beteg töltötte ki a három centrumban, összefoglaló adataikat a 4. táblázatban összegeztem.

**4. táblázat: Vizsgálatban résztvevő betegek szociodemográfiai adatai**

	Összes		Szeged		Kecskemét		Szombathely	
Betegszám	438		246		60		132	
Kor (év), átlag, SD (range)	43,3	11,1 (19–72)	41,7	10,8 (19–69)	43,8	10,9 (22–65)	46,1	11,3 (21–72)
Nincs adat (%)	15	3,40%	7	2,80%	2	3,30%	6	4,50%
Női nem n (%)	324	74%	185	75,20%	45	75%	94	71,20%
Végzettség n (%)								
Általános	67	15,60%	36	14,60%	8	13,30%	23	17,40%
Középiskola	276	64,20%	153	62,20%	40	66,70%	83	62,90%
Főiskola, egyetem	87	20,20%	55	22,40%	11	18,30%	21	15,90%
Nincs adat (%)	8	1,80%	2	0,80%	1	1,70%	5	3,80%
Kórforma								
Első tünet (CIS)	29	6,60%	29	11,80%	–	–	–	–
Benignus	23	5,30%	16	6,50%	2	3,30%	5	3,80%
Relapszáló-remittáló	332	75,80%	186	75,60%	44	73,30%	102	77,30%
Szekunder progresszív	35	8,00%	5	2,00%	9	15,00%	21	15,90%
Primer progresszív	9	2,10%	4	1,60%	1	1,70%	4	3%
Nincs adat (%)	10	2,30%	6	2,40%	4	6,70%	–	–
Betegségtartam, év – átlag (min-max)	10,1	7,8 (0–43)	8,1	5,8 (0–29)	13,6	9,3 (1–42)	12,3	9,1 (1–43)
Nincs adat (%)	5	1,10%	–	–	5	8,30%	–	–
EDSS pontszám – átlag (min-max)	2,6	1,8 (0–9)	2	1,5 (0–9)	3,1	1,7 (0–8)	3,4	2,0 (0,5–8,5)
Nincs adat (%)	5	1,10%	2	0,80%	3	5%	–	–

**5. táblázat: A betegek megoszlása EDSS pontszám, betegségtartam és életkor szerint**

Csoportok	EDSS	%	Betegségtartam (év)	%	Életkor (év)	%
1	0-1,5	34,60%	0-5	33,30%	19-35	27,20%
2	2-3	36,30%	6-10	30,50%	36-44	25,10%
3	3,5-5	19,40%	11-20	26,10%	45-52	25,50%
4	>5,5	9,70%	>21	10,20%	>53	22,20%



### 3.1.3.1.2. Skála pontszámok

A páciensek átlag skálapontszáma  $42,47 \pm 23,08$  az egészségmegítélés skálán,  $75,88 \pm 24,75$  a kognitív funkció skálán, ennél magasabb pontszámot a nők értek el a szexuális funkció skálán, ami  $76,19 \pm 29,72$  volt (6. táblázat).

**6. táblázat: Átlag skálapontszámok**

Skála	n	Tételek száma	Átlag	Standard deviáció	Minimum pont (%)	Maximum pont (%)	Cronbach alfa	Hiányzó válaszok aránya (%)	
								n	%
fizikai funkció	408	10	56,26	31,45	4,8	10,3	0,953	30	(6,8)
fizikai-korlátozottság	426	4	44,06	41,33	37,7	26,7	0,861	12	(2,7)
mentális (érzelmi)-korlátozottság	427	3	53,24	41,77	29,5	36,8	0,794	11	(2,5)
fájdalom	429	3	64,45	27,33	0,9	23,3	0,93	9	(2,1)
mentális jóllét	412	5	59,29	21,89	1,6	1,6	0,871	26	(5,9)
energizáltság	408	5	50,1	21,42	0,7	0,9	0,842	30	(6,8)
elégedettség az egészségi állapottal	422	5	42,47	23,08	0,7	0,5	0,801	16	(3,7)
szociális funkció	422	3	65,53	26,62	1,6	16,2	0,801	16	(3,7)
kognitív funkció	432	4	75,88	24,75	0,9	24,3	0,916	6	(1,4)
egészséggel összefüggő aggodalom	430	4	52,94	29,41	6,4	4,1	0,934	8	(1,8)
általános életminőség	425	2	59,39	18,01	0,5	0	0,832	13	(3)
szexuális funkcióval való elégedettség	393	1	59,16	32,86	13,7	24,4	—	45	(11,5)
szexuális funkció	354	4	73,36	31,1	6,1	40,8	0,924	84	(19,2)
férfi	109	4	65,77	33,49	8	28,6	0,908	5	(4,4)
nő	245	4	76,19	29,72	5,3	45,3	0,935	79	(24,4)
egészség változása	437	1	46,62	21,45	3,4	6,2	—	1	(0,2)

#### *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  $24,36 \pm 25,32$  perc volt, a középérték 20 perc.

#### *3.1.3.1.6. Szerkezet érvényessége*

A szerkezet érvényesség analizéséhez a betegeket csoportokra osztottuk az EDSS pontszám, betegségstartam, 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 betegségstartammal 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, energizáltág, szexuális funkciók megítélése skálán érték el magasabb pontszámot. Az amerikai mintában a fájdalom, a mentális egészség, az emocionális egészség skálán jelentkezett magasabb pontszám (7., 8., 9. táblázat).



**8. táblázat: a magyar és az amerikai vizsgálati populáció összehasonlító adatai**

Skála		Szociális funkció	Kognitív funkció	Aggodalom az egészségért	Általános életminőség	Szexuális funkció	Szexuális funkcióval való elégedettség	Egészség változás
EDSS	0-1,5	80,33	81,92	65,5	68,71	82,95	67,91	55,7
	2-3	64,36	70,91	51,77	57,72	73,32	61,21	46,82
	3,5-5	55,85	75,96	45,96	54,29	66,52	50,00	38,69
	5,5-	36,71	72,9	26,23	42,98	53,46	38,82	28,57
	<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>
Betegségtartam (év)	0-5	70,89	76,7	58,29	62,65	76,77	64,18	51,57
	6-10	67,08	76,55	53,54	60,4	77,69	60,54	47,16
	11-20	61,5	74,51	48,45	56,05	66,01	52,23	42,26
	21-	53,79	75,23	46,29	54,66	67,47	56,25	40,34
	<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,892</i>	<i>0,022</i>	<i>0,008</i>	<i>0,01</i>	<i>0,044</i>	<i>0,001</i>
Kórforma	Első tünet	82,47	85,71	70,89	69,22	88,31	71,43	48,21
	Benignus	63,04	67,61	49,35	59,13	68,75	56,58	50
	Primer progresszív	44,44	59,07	26,3	39,81	65,12	50	25
	Relapszáló- remittáló	67,09	76,11	54,63	60,34	75,54	61,24	48,57
	Szekunder krónikus progresszív	38,69	76	28,29	45,05	44,7	33,59	28,57
	<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,025</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>
Kor (év)	19-35	78,15	83,35	62,52	67,91	85,6	70,98	52,63
	36-44	70,36	75,97	56,95	60,87	75,42	60,75	49,29
	45-52	60,8	70,61	48,88	55,48	70,04	56,57	45,37
	53-	50,84	72,13	39,02	51,67	57,97	43,91	38,03
	<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>
Végzettség	Általános iskola	52,92	61,39	39,9	53,05	70,09	54,09	39,93
	Középiskola	64,93	75,13	52,24	58,31	72,95	58,76	47,74
	Főiskola, egyetem	77,97	89,02	65,86	67,8	77,91	63,72	49,13
	<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,284</i>	<i>0,235</i>	<i>0,014</i>

### 9. táblázat: a magyar és az amerikai vizsgálati populáció összehasonlító adatai

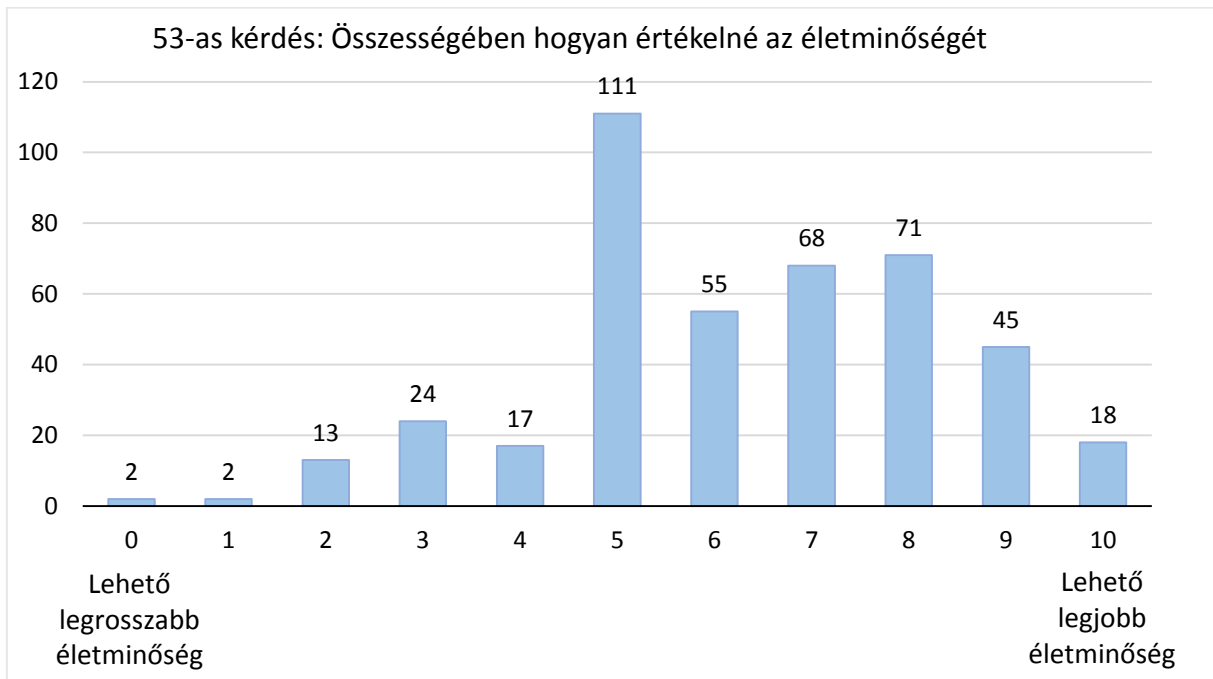
Skála	HU No	HU átlag	HU SD	USA No	USA átlag	USA SD	t statisztika	t valószínűség
fizikai funkció	408	56,26	31,45	178	36,7	32,5	6,85	*0,000
fizikai korlátozottság	426	44,06	41,33	173	32,9	39	3,04	*0,002
mentális (érzelmi) korlátozottság	427	53,24	41,77	173	60	42,3	1,79	0,074
fájdalom	429	64,45	27,33	179	74,2	25,5	4,09	*0,000
mentális jóllét	412	59,29	21,89	177	65,6	20,4	3,27	*0,001
energizáltság	408	50,1	21,42	179	42,2	20,9	4,14	*0,000
elégedettség az egészséggel	422	42,47	23,08	85	53,3	25,3	3,88	*0,000
szociális funkció	422	65,53	26,62	179	61,7	25	1,64	0,101
kognitív funkció	432	75,88	24,75	177	73	24,2	1,31	0,19
aggodalom az egészségért	430	52,94	29,41	176	54,4	26,9	0,57	0,57
általános életminőség	425	59,39	18,01	179	60,1	20,1	0,43	0,669
szexuális funkcióval való elégedettség	393	59,16	32,86	150	50,5	38,3	2,62	*0,009
szexuális funkció	354	73,36	31,1	160	61,7	35,4	3,77	*0,000
férfi	109	65,77	33,49	46	49,9	34,5	2,67	*0,008
nő	245	76,19	29,72	114	66,4	34,7	2,75	*0,006
egészség változás	437	46,62	21,45	179	46,1	25,7	0,26	0,797

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

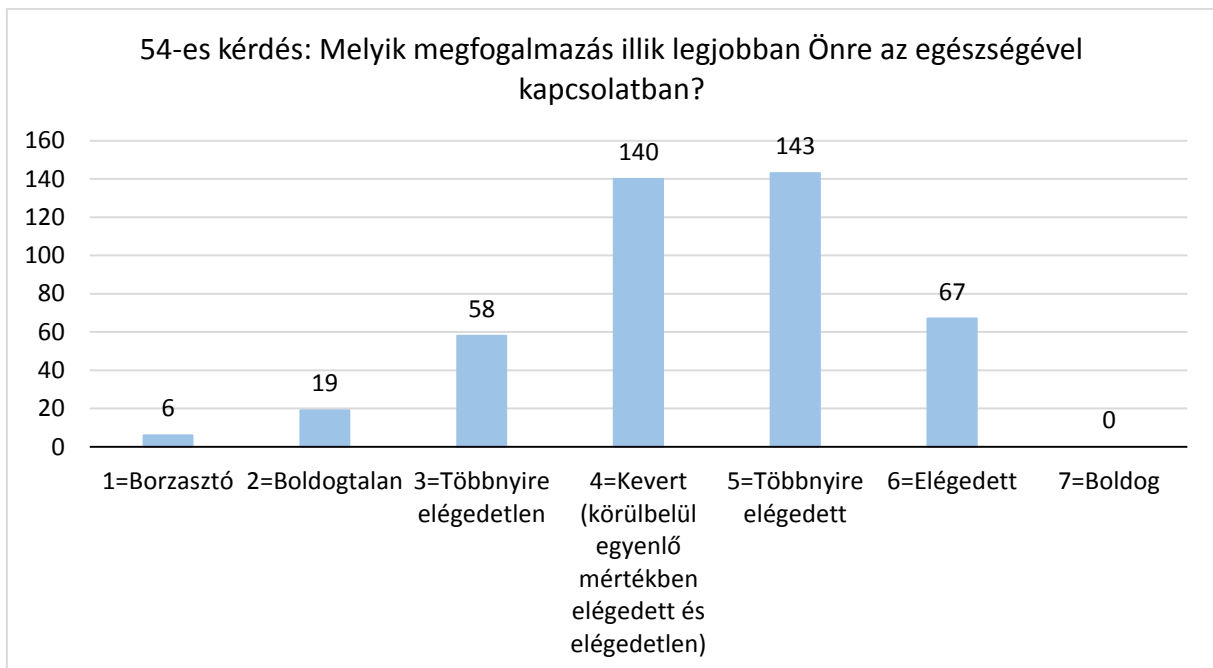
##### 3.1.3.2.1. *Általános életminőség*

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 (9., 10. ábra).

9. ábra: A betegek életminőség értékelése



10. ábra: A betegek szöveges életminőség értékelése



### 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 (10.,11. táblázat).

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.

**10. táblázat: Az 53-as és 54-es kérdések alapján az általános életminőséget befolyásoló tényezők**

53-as kérdés: („Összességében hogyan értékelné az életminőségét?”)				54-es kérdés: („Melyik megfogalmazás illik legjobban önre az egészségével kapcsolatban?”)			
	$\beta$	t	p		$\beta$	t	p
1. Általános egészség	0,267	5,913	<0,0001	1. Mentális egészség	0,349	7,659	<0,0001
2. Fizikai funkció	0,265	5,426	<0,0001	2. Általános egészség	0,246	5,195	<0,0001
3. Mentális egészség	0,218	5,043	<0,0001	3. Szexuális funkcióval való elégedettség	0,209	5,212	<0,0001
4. Szexuális funkcióval való elégedettség	0,130	3,385	0,001	4. Szociális funkció	0,150	2,793	0,005
5. Szociális funkció	0,109	1,956	0,051	5. Jelentett egészség változás	0,102	2,636	0,009
				6. Fájdalom	-0,106	-2,365	0,019

**11. táblázat: Az 54-es kérdés alapján az általános életminőséget befolyásoló tényezők**

54-as kérdés					
Nagyon rossz	Exp (B)	p	Nagyon jó	Exp (B)	p
Fizikai funkció	0,972	0,043	Fizikai funkció	1,039	0,006
Mentális egészség	0,946	0,002	Mentális egészség	1,041	0,042
Aggodalom az egészségért	1,031	0,017	Általános egészség	1,048	0,001
Egészség változás	0,966	0,019	Szexuális funkcióval való elégedettség	1,027	0,011
54-es kérdés					
Elégedetlen	Exp (B)	p	Elégedett	Exp (B)	p
Testi fájdalom	1,027	0,003	Mentális egészség	1,052	0,004
Mentális egészség	0,932	0,0001	Általános egészség	1,030	0,010
Általános egészség	0,964	0,015	Szexuális funkcióval való elégedettség	1,022	0,022
Szexuális funkciók	0,977	0,048			
Szexuális funkcióval való elégedettség	0,975	0,005			
Egészség változás	0,978	0,045			



### 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 társbetegséget a 12. táblázatban foglaltam össze. A leggyakoribb komorbiditás a székrekedés volt, amit az SM vegetatív tünetének tekintettünk, ezért külön társbetegségként nem rögzítettük. Az anaemia szintén összefüggésbe hozható az SM-ben használt gyógyszerekkel (IFN- $\beta$ ), ezért ezt sem tekintettük önálló betegségnek.

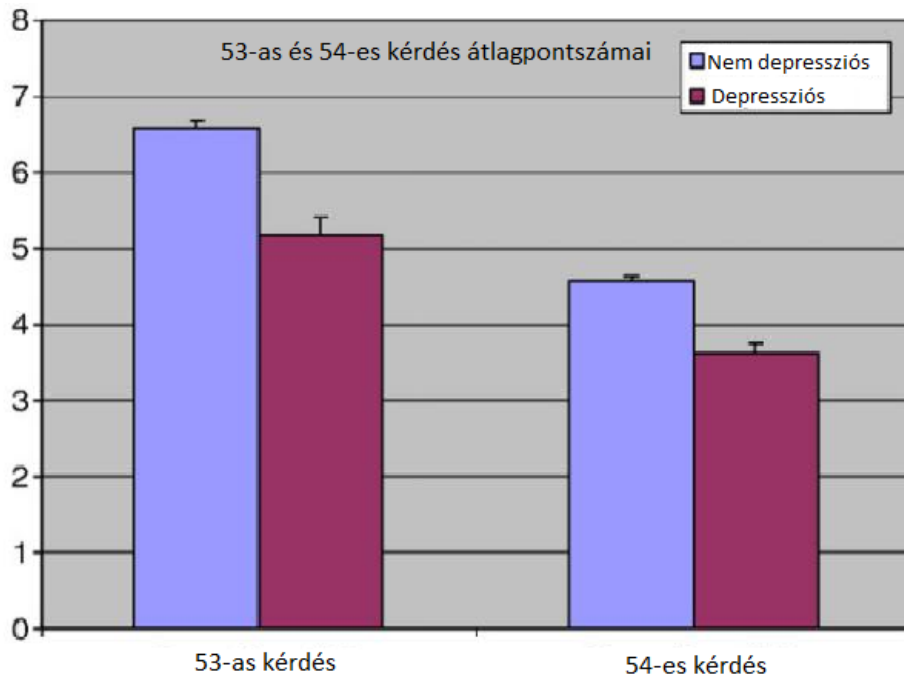
**12. táblázat: Leggyakoribb társbetegségei a vizsgálatban résztvett SM-mel élő betegeknek**

Komorbiditás	Válaszadók	Százalékos eloszlás (n=438)
Székrekedés	92	21
Depresszió	89	20,3
Magasvérnyomás	60	13,7
Járáskor jelentkező lábgörcs	54	12,3
Varicositas	52	11,9
Arthritis	51	11,6
Orrdugulás	26	5,9
Csípő rendellenességek	21	4,8
Halláskárosodás	18	4,1
Anaemia	17	3,9

### 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 betegség tartamuk 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.

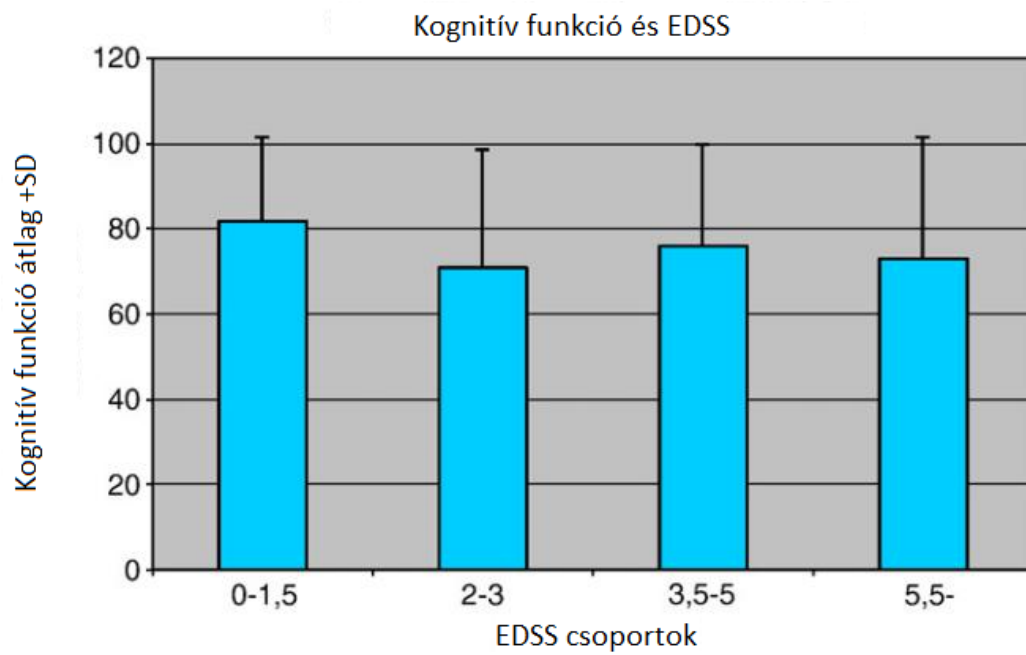
**11. ábra: Az 53-54-es kérdés alapján a depressziós és nem depressziós betegek életminőségének változása**



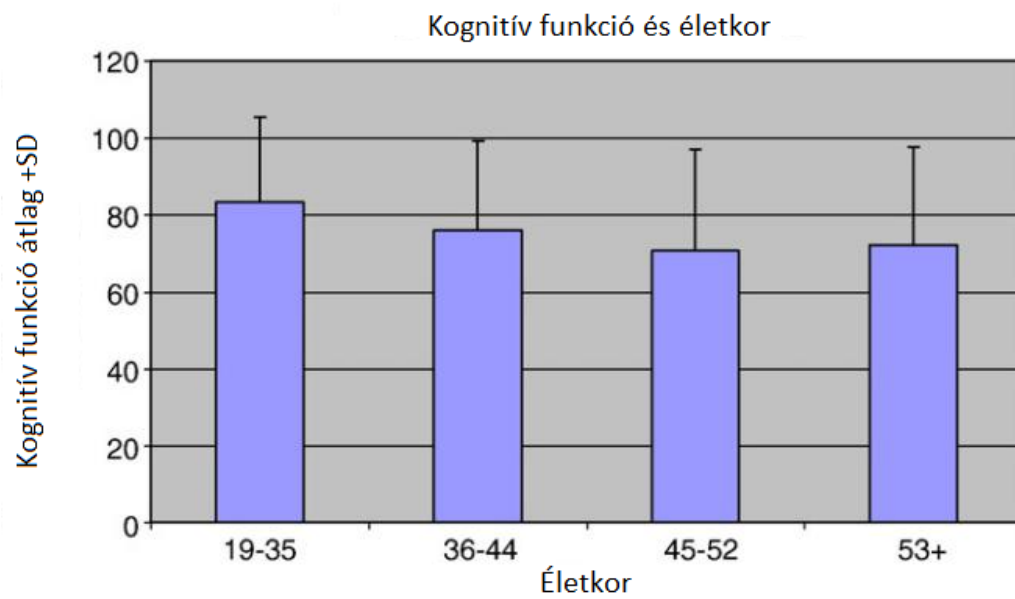
#### 3.1.3.2.5. Kognitív funkciók

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 betegség tartammal. A fiatal betegek alacsony EDSS-szel és magasabb iskolai végzettséggel jobb kognitív funkcióval rendelkeztek. A kórformák 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 (12-15. ábra).

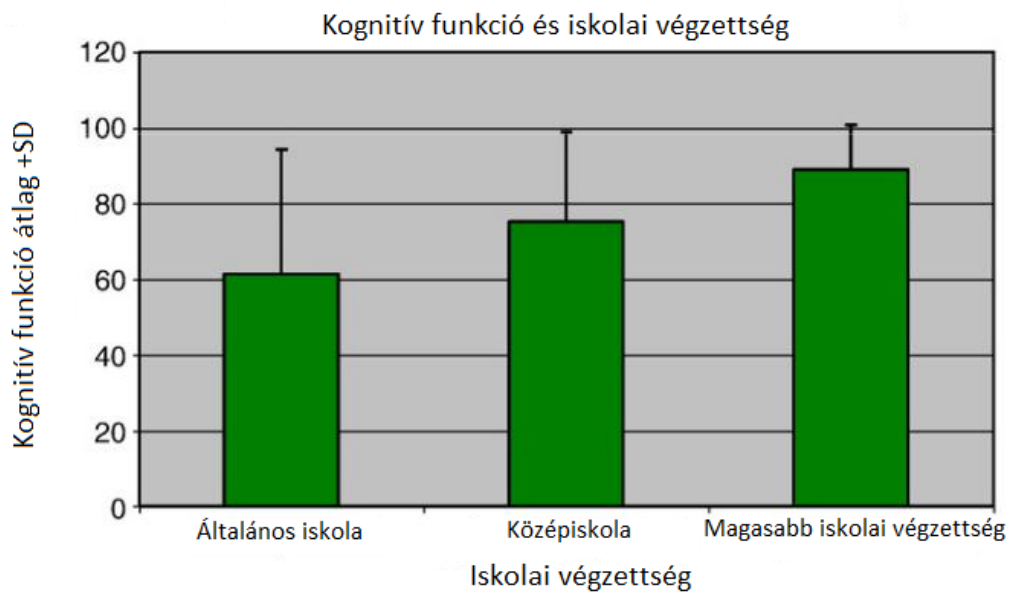
12. ábra: A kognitív funkció és az EDSS közötti összefüggés



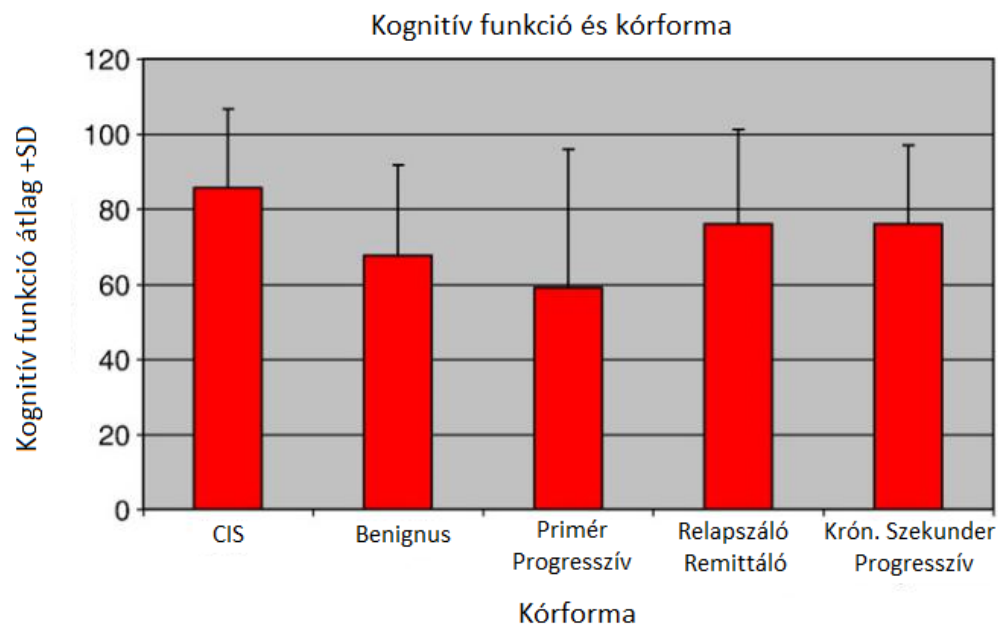
13. ábra: A kognitív funkció és az életkor közötti összefüggés



14. ábra: A kognitív funkció és az iskolai végzettség közötti összefüggés



15. ábra: A kognitív funkció és a kórforma közötti összefüggés



### 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 (Solari A et al., 1999, Acquardo C, Lafortune L and Mear I, 2003, Aymerich M et al., 2005). 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 (Vickrey BG et al., 1995, Solari A et al., 1999, Idiman E et al., 2006). 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 (Mattson D et al., 1995, Zivadinov R et al., 2003). 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 „megválaszoltsága” nem változott (Solari A et al., 2005).

Az alacsonyabb EDSS-szel rendelkező betegek az összes HRQoL skálán jobb pontszámot értek el. A török érvényesítési tanulmányban (Idiman E et al., 2006) 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 (Vickrey BG et al., 1995) különböző betegcsoportok járóképességének összehasonlítása során azt találták, hogy azon skálák szenzitivitása, amely a járóképessegre vonatkozik magasabb volt, mint azoknak, amelyek a kogníciót, vagy az általános jólétet vizsgálják. A fájdalom nem mutat összefüggést a járóképesseg 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 betegség tartamúak 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 (Lobensatz IS et al., 2004).

Összehasonlítva a magyar és az amerikai önkitöltős életminőség kérdőíveket szignifikáns eltérést találtunk néhány átlagpontszámokban. A két csoport hasonló volt az átlagéletkor, nemek szerinti megoszlás és betegség tartam 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 (Vickrey BG et al., 1995).

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 (Gold SM et al., 2003) 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 (Hyarat SY et al., 2019, Wilski M et al., 2019).

Másrészről 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 (McHorney CA and Tarlov AR, 1995).

#### *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 (Ayatollahi P et al., 2007, Beiske AG et al., 2008, Oacha-Morales A et al., 2019). 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 (Siegert RJ and Abernethy DA, 2005, Feinstein A et al., 2014, Patten SB, Marrie RA and Carta MG, 2017, Henry A et al., 2019.). 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 (Patti F et al., 2003, Fruehwald S et al., 2001). Magyarországon az alapellátásban a major depresszió prevalenciája 7,3%, tehát az SM betegek között magasabb a depresszió előfordulása, mint az átlagpopulációban (Torzsa P et al., 2008). A depressziós páciensek mindkét életminőséget értékelő kérdésben alacsonyabb pontszámot értek el, mint a nem depressziósok. Vickrey és mtsai (Vickrey BG et al., 1995) kutatásában a depressziós betegek a fizikális és kognitív funkciót vizsgáló kérdéseket kivéve szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el az összes életminőség skálán, mint a nem depressziósok. Egy másik olasz tanulmány szerint, a magasabb BDI pontszámmal rendelkező páciensek alacsonyabb pontszámot érnek el az MSQoL-54 skálán (Solari A et al., 2005). Hasonló eredményt kaptak Janardhan és mtsai is (Janardhan V and Bakshi R, 2002), akik tanulmánya alapján a depresszió megléte rosszabb életminőséget jelent, mint a fatigue és a magas EDSS pontszám. Koch (Koch MW et al., 2015) és Berzins (Berzins SA et al., 2017) tanulmánya alapján a depresszió élettartam prevalenciája háromszorosa SM páciensekben, mint az átlagpopulációban.

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 (Langdon DW et al., 2012). 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 (Bobholz JA and Rao SM, 2003, Langdon DW, 2011). A kognitív funkciókárosodás viszonylag hamar kifejlődik a betegség kezdetén, majd stabil maradhat, gyors hanyatlás nélkül (Piras MR et al., 2003). 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

*Felhasznált saját közlemény:*

1. *Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian patients with multiple sclerosis: Erika Losonczi, **Krisztina Bencsik**, Cecília Rajda, Gyula Lencsés, Margit Török, László Vécsei.*  
*Qual Life Res. 2011 Mar;20(2):301-6.*

### 3.2.1. Bevezetés

Az SM összes tünete közül a betegek a kóros fáradékonyságot (fatigue) ítélik meg a legkorlátozóbb szimptomának (Lerdal A, Celius EG and Moum T, 2003). A fáradtság befolyásolja a páciens életének kognitív, fizikális és szociális aspektusait (Bakhsi R, 2003, Vucic S, Burke D and Kiernan MC, 2010). A fatigue-ot Kurtzke írta le elsőként 1980-ban. A fatigue fokozza az enyhe korlátozottság súlyosság alakulását RRSM páciensekben (Flachenecker P and Meissner H, 2008). 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 a legelterjedtebb (Krupp LB et al., 1989, Fisk JD et al., 1994). Az FSS egydimenziós skála, 9 szempontot vizsgál, így a fatigue-ot tömörebben értékeli, kevésbé releváns. 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 (Fisk JD et al., 1994). A kóros fáradékonyságnak primer és szekunder formáját különítjük el (Dittner AJ, Wessely SC and Brown RG, 2004). 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 (Flachenecker P et al., 2004, Heesen C et al., 2006).

Roelcke (Roelcke U et al. 1997) 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 hozzák összefüggésbe SM-ben a fatigue létrejöttét, de szerepet tulajdonítanak a serotonin anyagcsere zavarának is (Flachenecker P et al., 2004). 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 (Bullinger M et al., 1998). 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 Copyrighth engedélyét, és együttműködve Fisk Professzorral több nyelvre lefordította a kérdőívet és ezt a további validálás céljából a kutatók rendelkezésére bocsátotta.

(MAPI Research Trust Link:

<http://www.mapiturst.org./services/questionnairelicensing/cataloguequestionnaires/123-fis.>)

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. Etikai engedélyszáma: 45/2008.

#### *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. Korbán, 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  $\chi$ -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 covariancia 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. A szociodemográfiai és klinikai adatok a 13. táblázatban láthatók.

**13. táblázat: Az SM betegek és az EK alanyok szociodemográfiai és klinikai adatai**

		SM betegek (N =111)	EK alanyok (N =85)
<b>Életkor (átlag±SD), év</b>		43,82±11,62	41,59±12,42
<b>Nem</b>	Nő	83 (75%)	59 (69%)
	Férfi	28 (25%)	26 (31%)
<b>Iskolai végzettség</b>	Általános iskola	8 (7%)	7 (8%)
	Szakközép iskola	26 (23%)	16 (19%)
	Gimnázium	50 (45%)	36 (42%)
	Egyetem	26 (24%)	26 (31%)
	Nincs adat	1 (1%)	0 (0%)
<b>Családi állapot</b>	Egyedülálló	25 (23%)	27 (32%)
	Házass	66 (59%)	47 (55%)
	Elvált	13 (12%)	10 (12%)
	Özvegy	6 (5%)	1 (1%)
	Nincs adat	1 (1%)	0 (0%)
<b>Betegségtartam (átlag±SD), év</b>		11,12±8,29	-
<b>EDSS (átlag±SD)</b>		1,94±1,37	-

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 vizsgálatakor 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 (14. táblázat).

**14. táblázat: FIS validitása a depresszió, mint tényező parametrikus és nem parametrikus statisztikai módszerekkel történt kiküszöbölése előtt és után. A táblázatban az átlagok és a standard deviációk szerepelnek.**

Első kitöltés					
	SM betegek (N=111)	EK alanyok (N=85)	$p_1$ érték t-tesztel (depresszió kiküszöbölése előtt)	$p_1'$ érték Mann-Whitney U tesztel (depresszió kiküszöbölése előtt)	$p_1''$ érték kovariancia analízissel (depresszió eliminálása után)
Kognitív alskála	12,2 ± 10,4	8,1 ± 8,5	0,004	0,01	<b>0,531</b>
Fizikai alskála	18,0 ± 11,7	6,5 ± 7,3	< 0,001	< 0,001	<0,001
Szociális alskála	27,3 ± 20,9	13,6 ± 15,9	< 0,001	< 0,001	0,017
Összesen	55,8 ± 41,2	25,7 ± 28,1	< 0,001	< 0,001	0,001
BDI <sub>1</sub>	11,9 ± 8,8	7,0 ± 7,0	< 0,001	< 0,001	-
Második kitöltés					
	SM betegek (N=99)	EK alanyok (N=79)	$p_2$ érték t-tesztel (depresszió kiküszöbölése előtt)	$p_2'$ érték Mann-Whitney U tesztel (depresszió kiküszöbölése előtt)	$p_2''$ érték kovariancia analízissel (depresszió eliminálása után)
FIS <sub>2</sub>	-	-	-	-	
Kognitív alskála	13,6 ± 11,1	8,2 ± 9,7	0,001	0,001	<b>0,639</b>
Fizikai alskála	18,4 ± 12,1	8,1 ± 9,2	< 0,001	< 0,001	<0,001
Szociális alskála	28,9 ± 22,8	14,8 ± 18,0	< 0,001	< 0,001	<b>0,054</b>
Összesen	60,9 ± 44,6	29,5 ± 35,8	< 0,001	< 0,001	0,024
BDI <sub>2</sub>	12,2 ± 9,5	6,8 ± 7,5	< 0,001	< 0,001	-

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 ( $p_1'' = 0,531$ ;  $p_2'' = 0,639$ ). Bár az SM betegek körében kognitív alskálán elért 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 alskálán 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 alskálán is jelentősen magasabb pontszámot



érték 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 (15. táblázat).

Az EDSS pontszámok mindkét felmérés során statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattak a FIS összpontszámmal és alskálákkal, valamint a BDI pontszámokkal is. A Spearman korrelációs koefficiens 0,319 és 5,02 közé esett és a hozzá tartozó p értékek 0,003 alattiak voltak.

15. táblázat: AZ SM betegek és EK kontrollok item-specifikus FIS<sub>1</sub> statisztikái

Alskálák	Item száma	SM betegek			EK alanyok		
		Átlag	SD	Korrigált item-összpontszám korreláció	Átlag	SD	Korrigált item-összpontszám korreláció
Kognitív alskála	1	1,52	1,11	0,766	0,92	0,91	0,623
	5	1,40	1,23	0,775	0,68	0,92	0,730
	6	1,07	1,15	0,703	0,62	0,93	0,770
	11	1,38	1,26	0,776	0,80	0,92	0,772
	18	1,12	1,08	0,825	0,46	0,81	0,904
	21	1,01	1,07	0,831	0,61	0,87	0,818
	26	1,01	1,13	0,829	0,62	0,85	0,812
	30	1,08	1,19	0,817	0,59	0,77	0,791
	34	1,17	1,26	0,761	0,76	0,96	0,866
	35	1,22	1,24	0,811	0,83	0,88	0,810
Fizikai alskála	10	1,64	1,32	0,839	0,49	0,91	0,785
	13	1,76	1,21	0,818	0,59	0,86	0,850
	14	1,73	1,25	0,888	0,68	0,89	0,819
	17	1,97	1,33	0,846	0,61	0,92	0,799
	23	1,84	1,37	0,819	0,65	0,80	0,740
	24	1,67	1,38	0,898	0,68	0,89	0,771
	31	1,89	1,32	0,888	0,56	0,81	0,803
	32	1,11	1,21	0,754	0,32	0,58	0,521
	37	1,84	1,36	0,836	0,52	0,81	0,884
	38	1,86	1,29	0,820	0,75	0,81	0,750
Szociális alskála	2	1,15	1,17	0,780	0,65	0,90	0,718
	3	1,79	1,30	0,867	0,76	1,05	0,703
	4	1,37	1,02	0,589	0,92	1,08	0,708
	7	1,70	1,36	0,903	0,77	1,00	0,711
	8	1,40	1,28	0,812	0,51	0,98	0,819
	9	1,38	1,27	0,837	0,63	0,98	0,797
	12	1,50	1,13	0,714	1,07	1,07	0,768
	15	1,38	1,28	0,818	0,76	0,95	0,658
	16	1,25	1,25	0,853	0,51	1,00	0,809
	19	1,09	1,22	0,769	0,51	0,83	0,731
	20	1,11	1,16	0,824	0,63	0,80	0,846
	22	0,95	1,09	0,819	0,48	0,71	0,773
	25	1,32	1,25	0,874	0,63	0,91	0,791
	27	1,29	1,39	0,876	0,55	0,89	0,747
	28	1,55	1,56	0,859	0,58	1,02	0,801
	29	1,33	1,34	0,604	0,61	0,78	0,713
	33	0,90	1,16	0,756	0,62	0,82	0,717
36	1,36	1,31	0,905	0,56	0,92	0,862	
39	1,13	1,36	0,767	0,59	0,95	0,788	
40	1,60	1,41	0,885	0,65	0,96	0,854	

### 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. (Häuser W et al., 2003, Armutlu K et al., 2007, Flenser G, Ek AC, and Söderhamn O 2005, Debouverie M et al., 2007). Az érvényesség tesztelésére az alacsony EDSS pontszámú magyar betegek és a korban, nemben, iskolai végzettségben, családi állapotban illesztett egészséges kontroll csoport megfelelőknek 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 (Fisk JD et al., 1994, Armutlu K et al., 2007), Hadjimichael O, Vollmer T and Oleen-Burkey M, 2008, Kroencke DC, Lynch SG and Denney DR, 2000). 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 RRSM kórformájúak 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:

1. *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.*

*Dániel Sandi, Tibor Rudisch, Judit Füvesi, Zsanett Fricska-Nagy, Hajnalka Huszka, Tamás Biernacki, Dawn W Langdon, Éva Langane, László Vécsei, **Krisztina Bencsik.** Mult Scler Relat Disord. 2015 Nov ;4(6):499-504.*

#### 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 (Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008, Langdon DW, 2011). 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 (Glanz BI et al., 2007, Amato MP, 2012). A korábban benignusnak tartott fenotípusú páciensek 20-40%-ában, SPSM-ben 50-60%-ban jelentkezik kognitív funkcióromlás (Patti F et al., 2009, Glanz BI et al., 2007, Benedict RH et al., 2006). SM-ben a kognitív hanyatlás nem egységesen jelentkezik; leggyakrabban 3 funkció érintett, a legsérülékenyebb az információ-feldolgozási sebesség, melyet az epizódikus memória zavar és a végrehajtó funkciók hanyatlása követ (Langdon DW, 2011). A károsodás enyhe fokú is lehet, amit sem a beteg, sem a környezete nem él meg. (Langdon DW et al., 2012). A páciensek gyakran nem megfelelően értékelik a kognitív funkciókárosodást, a memória hanyatlást alábecsülik, a depressziót túlértékelik (Sherman TE, Rapport LJ and Ryan KA, 2008, Kinsinger SW, Lattie E and Mohr DC, 2010, Langdon DW et al., 2012). Bizonyítást nyert, hogy a kognitív funkciók romlása akut relapszusként is megjelenhet (Langdon DW et al., 2012). 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 (Colosimo C et al., 1995). 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 (Filippi M et

al., 2010, Tóth E et al., 2019). A kortikális léziók, a fehérállományi léziók növekedése, továbbá a normálisnak tűnő fehérállomány és nyugalmi hálózatok működési zavara szintén összefüggésbe hozhatók a kognitív hanyatlással (Calabrese M et al., 2009, Roosendaal SD et al., 2009, Tóth E et al., 2019). 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 (Bailey A, Channon S and Beaumont JG, 2007, Morrow SA et al., 2009).

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 (Langdon DW et al., 2012). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy SM pácienseket jobban zavarja a mentális egészségük változása, mint a mozgáskorlátozottságuk (Rothwell PM, 1998).

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. (Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al., 1991, Benedict RH et al., 2002). Elvégzésük hosszú időt vesz igénybe (45-90 perc), illetve speciális eszközöket és szakpszichológust igényelnek, ami a legtöbb SM Centrumban nem elérhető (Benedict RH et al., 2002).

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 kigyűjtötte 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 (BVMT-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 BVMT-R a vizuális memóriát méri (Langdon DW et al., 2012).

### 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 felidéző próbája és a BVMT-R első három felidéző/emlékező próbájából (Langdon DW et al., 2012). 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. (Smith A, 1982). Az SM páciensek esetén az SDMT verbális verzióját javasoljuk, mert ezzel kiküszöbölhető a vizsgált személy végtaggyengeségből, spasticitásból, érzészavarból fakadó „alulteljesítése”.

A CVLT-II a verbális memória felmérésére szolgáló eszköz. A teszt első öt felidéző 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 lejegyezi. A tesztnek nincs időkorlátja. A függő változó az 5 próba alatt visszaidézett szavak száma. (Delis et al., 2000).

A BMVT-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 (Benedict RH et al., 2012). 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 kitöltettük a FIS fatigue kérdőív (Fisk JD et al., 1994) magyar verzióját (Losonczy E et al., 2011), valamint az MSQoL-54 magyar validált változatát (Vickrey BG et al., 1995, Füvesi J et al., 2008). 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 nyertünk. 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.

Vizsgálatunkat az SZTE Etikai Bizottsága engedélyezte, engedélyszám:127/2013.

### 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 teszten, 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 retesztek 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:  $r = 0,743$   $p < 0,001$ , 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 teljesítőképeség, szociális és kognitív egészség, általános egészség, általános életminőség, szexuális teljesítmény, szexuális elégedettség (16-21 táblázat).

**16. táblázat: A sclerosis multiplex betegek és egészséges kontroll alanyok eredményeinek összehasonlítása**

	Nyers eredmény (SD)		p-érték
	Betegek	Egészséges kontroll	
SDMT írásbeli	44,31 (±11,76)	54,88 (±10,31)	<0,001
SDMT írásbeli reteszt	49,38 (±14,91)	62,31 (±12,78)	<0,001
BVMT-R	22,54 (±8,54)	26,68 (±5,56)	0,001
BVMT-R reteszt	26,89 (±8,21)	31,81 (±4,13)	<0,001
SDMT szóbeli	55,52 (±15,48)	66,82 (±12,44)	<0,001
SDMT szóbeli reteszt	59,40 (±18,29)	72,84 (±13,88)	<0,001
CVLT-II	55,37 (±10,71)	59,03 (±8,29)	0,017
CVLT-II reteszt	61,77 (±14,20)	70,58 (±8,29)	<0,001

SD: standard deviáció, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás

**17. táblázat: Teszt és reteszt közötti korrelációs koefficiensek**

	Összesen		Betegek		Egészséges kontroll	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
SDMT írásbeli	0,874	<0,001	0,883	<0,001	0,796	<0,001
BVMT-R	0,864	<0,001	0,873	<0,001	0,805	<0,001
SDMT szóbeli	0,830	<0,001	0,884	<0,001	0,664	<0,001
CVLT-II	0,678	<0,001	0,743	<0,001	0,453	<0,001

SD: standard deviáció, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás

**18. táblázat: Többváltozós teszt-reteszt és beteg-egészséges kontroll**

Alany effektus	p	Megfigyelt erő
Teszt-reteszt	0,020	0,790
Beteg-egészséges kontroll		

**19. táblázat: Egyváltozós teszt-reteszt és beteg-egészséges kontroll**

Alany effektus	Változó	p	Megfigyelt erő
Teszt-reteszt Beteg-egészséges kontroll	SDMT írásbeli	0,063	0,460
	BVMT-R	0,313	0,171
	SDMT szóbeli	0,231	0,223
	CVLT-II	0,003*	0,862

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás, \* $p < 0,05$  szinten szignifikáns eredmény

**20. táblázat: FIS és BICAMS eredmények közötti összefüggések**

	Összpontszám		Kognitív dimenzió		Fizikalitás dimenzió		Szociális dimenzió	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>SDMT írásbeli</b>	-0,346	0,008	-0,248	0,052	-0,406	0,001*	-0,293	0,023*
<b>BVMT-R</b>	-0,322	0,01	-0,247	0,053	-0,351	0,006*	-0,0255	0,049*
<b>SDMT szóbeli</b>	-0,359	0,006	-0,279	0,028*	-0,411	<0,001*	0,239	0,063
<b>CVLT-II</b>	-0,301	0,022	-0,311	0,014*	-0,302	0,018	0,316	0,014

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás, \* $p < 0,05$  szinten szignifikáns eredmény

**21. táblázat: BICAMS és MSQoL-54 korrelációja**

MSQoL-54	SDMT írásbeli		BVMT-R		SDMT szóbeli		CVLT-II	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Fizikai funkció	0,440	<0,001	0,279	0,025	0,427	0,001	0,252	0,045
Kognitív funkció	0,300	0,015	0,298	0,016	0,302	0,014	0,325	0,008
Szociális funkció	0,252	0,043	0,326	0,008	0,331	0,007	0,334	0,005
általános egészség	0,448	<0,001	0,396	0,001	0,441	<0,001	0,375	0,002
Általános életminőség	0,251	0,045	0,273	0,029	0,280	0,025	0,239	0,057
Szexuális funkció	0,445	<0,001	0,332	0,010	0,461	<0,001	0,402	0,002
Szexuális funkciókkal való elégedettség	0,391	0,002	0,337	0,009	0,402	0,002	0,376	0,003

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás,  $p < 0,05$  szinten szignifikáns eredmény

### 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 (Langdon DW et al., 2012). A BICAMS magyar verziójának érvényesítése során szignifikáns különbséget találtunk ( $p < 0,001$ ) a páciensek és a 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-reteszt megbízhatóságot vizsgáltuk. Vizsgálatunkkal bizonyítottuk, hogy a BICAMS magyar verziója hasonlóképpen megbízható, mint az eredeti angol (Langdon DW et al., 2012), valamint a cseh verzió (Dusankova JB et al., 2012). 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 (Corfield F and Langdon DW, 2018), melyekkel megbízhatóságát tekintve kérdőívünk összevethető. Vizsgálatunkban értékeltük, hogy mi állhat a kissé gyengébb CVLT-II korreláció, a teszt-reteszt 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 emlékezhetek a három héttel korábbról a szavakra (Benedict RH, 2005, Benedict RH and Zgaljardic DJ, 1998). Egy másik fontos tényező lehet az újdonság hiánya a második tesztelés során, mivel az új helyzet miatti szorongás már nem befolyásolta a résztvevők teljesítményét (O'Neil-Pirozzi TM et al., 2010). 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.

Az irodalmi adatok alapján SM-ben a kognitív funkciókárosodás prevalenciája 43-70% (Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008, Langdon DW, 2011). 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 (Krupp LB et al., 1988, Johnson SK et al., 1997, Paul RH et al., 1998, Bailey A, Channon S and Beaumont JG, 2007, Morrow SA et al., 2009). Andreasen és munkatársai vizsgálata szerint (Andreasen AK et al., 2010) 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 (Sacca F et al., 2017) 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 betegek kognitív funkció-károsodásra való hajlama magas. Számos tanulmány számol be arról, hogy a kognitív státuszromlás jelentősen csökkenti az életminőséget (Mitchell AJ et al., 2005, Turpin KV et al., 2007, Glanz BI et al., 2012). Benito-Leon és munkatársai szerint minél rosszabb a páciens kognitív állapota, annál rosszabbnak ítélik meg az életminőségüket (Benito-León J, Morales JM and Rivera-Navarro J, 2002). Ugyanakkor a COGIMUS tanulmány szerint a rosszabb kognitív státuszú páciensek jobb életminőségről számoltak be (Patti F et al., 2009). Patti vizsgálatából tudjuk, hogy a magasabb IQ/kognitív rezerv protektív a kognitív hanyatlással szemben, valamint jobb a „megbirkózási mechanizmus”, és ezzel magyarázható a COGIMUS vizsgálat meglepő eredménye. A mi vizsgálatunkban az MSQoL-54 7 alskálája mutatott szignifikáns korrelációt a BICAMS eredményekkel, hasonlóképpen, mint a fent említett közleményekben (Benito-León J, Morales JM and Rivera-Navarro J, 2002, Mitchell AJ et al., 2005, Turpin KV et al., 2007, Glanz BI et al., 2012). Ez a hét alskála: fizikai-, kognitív-, szociális működéskészség, 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

1. *The Multiple Sclerosis Registry of Szeged.*  
**Krisztina Bencsik, Dániel Sandi, Tamás Biernacki, Zsigmond Kincses, Judit Füvesi, Zsanett-Fricska Nagy, László Vécsei.  
*Ideggyógy Sz. 2017 Sep 30;70(9-10):301-306.***
2. *Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary.*  
*V Zsíros, Z Fricska-Nagy, J Füvesi, Z T Kincses, E Langane, E Paulik, L Vécsei, K Bencsik.*  
*Acta Neurologica Scand. 2014 Nov;130(5):277-82.*
3. *Mortality of Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2003.*  
*Dániel Sandi, Viktória Zsíros, Judit Füvesi, Zsigmond Tamás Kincses, Zsanett Fricska-Nagy, Gyula Lencsés, László Vécsei, Krisztina Bencsik.*  
*J Neurol Sci. 2016 Aug 15; 367:329-32.*
4. *Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome.*  
*Dániel Sandi, Tamás Biernacki, Dóra Szekeres, Judit Füvesi, Zsigmond Tamás Kincses, Csilla Rózsa, Klotild Mátyás, Krisztián Kása, Judit Matolcsi, Dóra Zboznovits, Zita Burány, Éva Langane, László Vécsei, Krisztina Bencsik.*  
*Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct; 17:57-62.*

##### 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 (Magyar M, Koch-Henriksen N and Sorensen PS, 2016, Hillert J and Stawiarz L, 2015, Flachenecker P et al., 2014). 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 (Confavreux C et al., 1992, Fox RJ et al., 2015). 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 kapcsolatban, mert nem létezik egységes, robusztus módszer az epidemiológiai adatok nemzeti alapon történő meghatározására (Wallin MT et al., 2019). Az SM incidenciájának, prevalenciájának meghatározására népesség-alapú, átfogó vizsgálatok a rochesteri és minnesotai népességről állnak rendelkezésre, a Mayo Klinika által elvégzett kutatások alapján (Wynn DR et al., 1989, Evans C et al., 2013, Mayr WT et al., 2003, Marrie RA et al., 2010).

Egy nemrég készült módszertani áttekintés szerint 1985-2011 között mindössze 9 népesség-alapú SM prevalencia tanulmány készült az Egyesült Államokban (Wallin MT et al., 2019, Briggs FB and Hill E, 2020). Ebből is látható, hogy a nálunk gazdaságilag fejlettebb országban is komoly gondot okoz a valid prevalencia vizsgálat elvégzése és a nemzeti regiszter létrehozása. Vizsgálatukban leszögezték, hogy egy országos népesség alapú regiszter rendkívül költséges, de egy földrajzilag reprezentatív területi regiszterrendszer megvalósítható a Cancer-Surveillance-hoz hasonlóan (Fitzmaurice C et al., 2019). Az USA-ban csak egy neurológiai betegség regisztert valósítottak meg, ez a Nemzeti Amiotrófiás Laterálszklerózis (ALS) Regiszter, mely kongresszusi határozat és pénzügyi támogatás alapján jött létre és 2010 óta méri fel az USA-ban az ALS prevalenciáját (Mehta P et al., 2018).

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. Másrésről 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 volt (Prange AJ et al., 1986, Pállfy Gy, 1994). 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 (Bencsik K et al., 1998, Bencsik K et al., 2001), akkor a prevalencia 62-65/100000 volt.

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 betegszám 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. Etikai engedély:124/2013 SZTE.

**16. Ábra: A Szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter internetes felülete. A kép felső részén láthatók különböző adatbeviteli blokkok, jobb oldalon a jelmagyarázat, középen a betegek sorszáma (centrum szerint kódolva).**

**SZTE. NEUROLÓGIAI KLINIKA. SM REGISTER » BETEGEK » Baseline » Összes beteg**

Új páciens bevonása

Keresés

Első Előző 1 2 3 Következő Utolsó

Páciensek	Baseline	Események
CENTRUMID - BETEGID -	1 2	VV AM SU RP EDSS SM CMPREGLAB GB LB FatigueBDIKOGMSQoL_54 AE
1-608	[Icon]	[Icons]
1-607	[Icon]	[Icons]
1-606	[Icon]	[Icons]
1-605	[Icon]	[Icons]
1-604	[Icon]	[Icons]
1-603	[Icon]	[Icons]
1-602	[Icon]	[Icons]
1-601	[Icon]	[Icons]
1-600	[Icon]	[Icons]
1-599	[Icon]	[Icons]

Első Előző 1 2 3 Következő Utolsó

**Oldal jellemzők**

További információkért húzza az egeret egy adott oldalt jelképező cella fölé

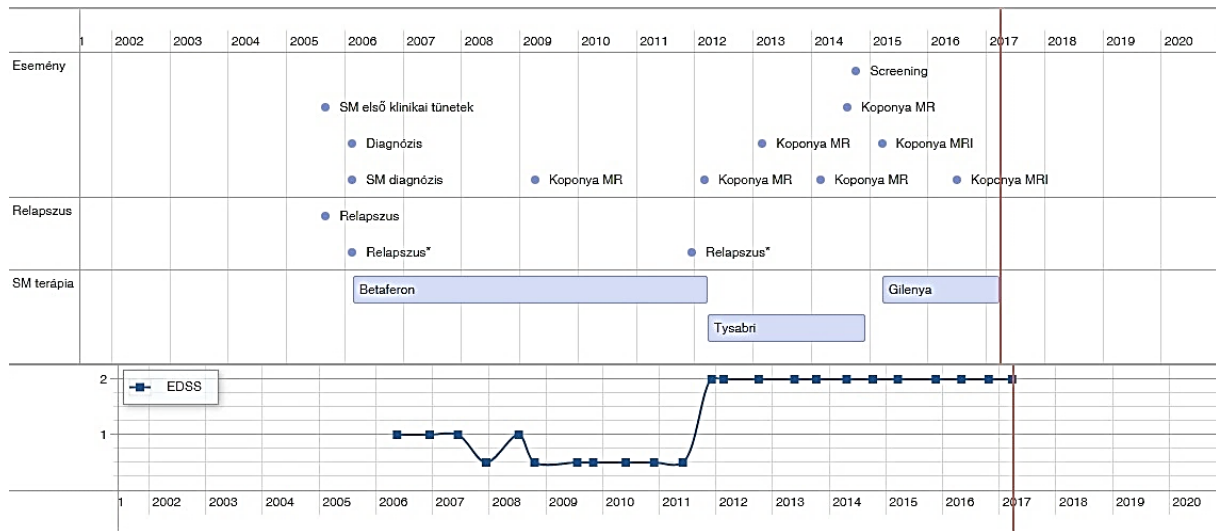
**Jelmagyarázat**

- Aktív páciens, üres oldal
- Aktív páciens, mentett oldal
- Aktív páciens, aláírt oldal
- Kizárt/kiesett páciens, üres oldal
- Kizárt/kiesett páciens mentett oldal
- Kizárt/kiesett páciens, aláírt oldal
- Monitorozott oldal
- Lezárt beteg
- Nyitott query az oldalon
- Megválaszolt query az oldalon

A Szegedi SM regiszter (16. ábra) jelenleg 19 blokkot tartalmaz. A „baseline” kitöltése kötelező, hiszen egyrészt itt rögzítjük, hogy a beteg belegegyezett az adatai bevitelébe és tárolásába,

másrészt itt adjuk meg az alap szociodemográfiai adatokat (nem, születési év, betegség kezdet, diagnózis éve, beleegyező nyilatkozat aláírásának dátuma). Ugyanebben a blokkban minden páciens esetén a teljes betegségtörténetére vonatkozó „idővonal-szerűen” megjelenített (17. ábra) grafikus felület is látható. A „baseline” felület után a többi 18 blokk kitöltése a rendelkezésre álló adatok függvényében opcionális.

**17. ábra: Egy beteg adatait összefoglalóan tartalmazó grafikus megjelenítő felület**



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.

Klinikánkon 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 bevitelre (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 klinikánkon magyar nyelvre validált kérdőíveket használjuk: a FIS, BICAMS és MSQoL-54 teszteket (Losonczy E et al., 2011, Sandi D et al., 2015, Füvesi J et al., 2008). A depresszió felméréséhez a Beck's Depression Inventory (BDI-II) teszt 21 kérdéses verzióját alkalmazzuk (Beck AT et al., 1996). 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 klinikánkon 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 (Poser CM et al., 1983), 2001-től a McDonald (McDonald WI et al., 2001, Polman CH et al., 2005, Polman CH et al., 2011, Thompson AJ et al., 2018) 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. Vizsgálatunk etikai engedély száma: 3267/2013.

#### 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. (22. táblázat). 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 (19. ábra). 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 kórformájú 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.

## 22. táblázat: Standardizált prevalencia kiszámítása

Korcsoport (év)	Férfi		Nő		Összesen	
	Esetszám	Prevalencia	Esetszám	Prevalencia	Esetszám	Prevalencia
15>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15–19	0	0,0	2	16,4	2	8,0
20–24	3	20,4	9	62,8	12	41,4
25–29	14	92,1	22	147,0	36	119,3
30–34	9	50,4	24	141,3	33	94,7
35–39	10	60,4	38	238,0	48	147,6
40–44	15	103,6	37	259,5	52	180,9
45–49	5	41,5	27	214,8	32	130,0
50–54	9	68,3	41	276,5	50	178,6
55–59	14	97,4	32	187,4	46	146,3
60–64	9	76,5	29	193,0	38	141,9
65–69	2	21,0	15	114,8	17	75,2
70<	3	17,0	10	0,0	13	25,7
<b>Nyers prevalencia</b>	93	46,6*	286	128,6*	379	89,8*
<b>Korhoz és nemhez igazított</b>		42,3 <sup>†</sup>		122,6 <sup>†</sup>		83,7 <sup>†</sup>

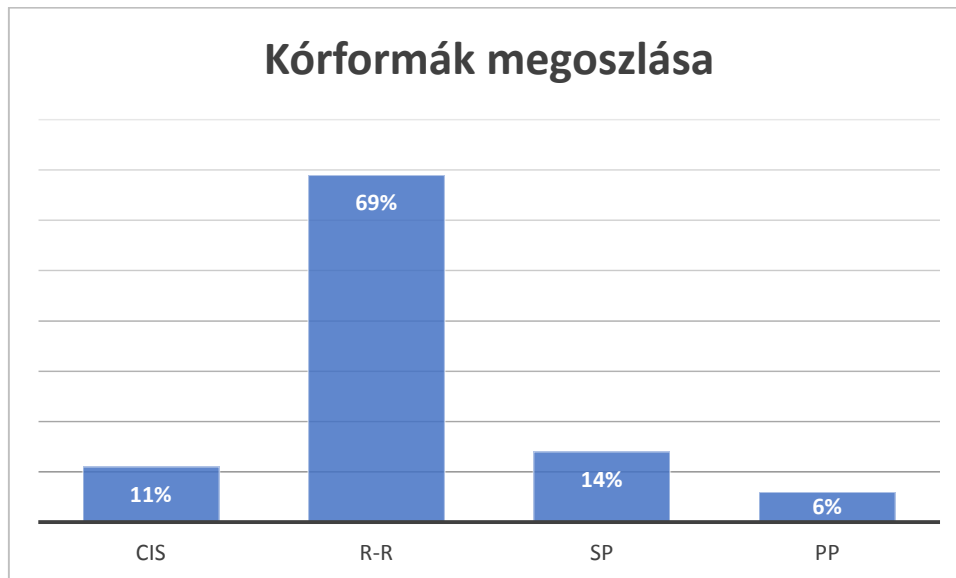
\*100000 főre vonatkoztatott nyers prevalencia

<sup>†</sup>100000 főre vonatkoztatott standardizált prevalencia (a standardizáláshoz az Európai populációt vettük alapul)

## 18. ábra: Magyarország megyéi



19. ábra: SM betegek kórformák szerinti megoszlása



23. táblázat: Az SM betegek kórforma és EDSS pontszám szerinti megoszlása

Kórforma	EDSS pontszám	Betegszám	Kórformán belüli megoszlás (%)
Relapszáló-remittáló	0–4	239	91,9
	4,5–6,5	21	8,1
	≥7	0	0
Szekunder progresszív	4–6,5	28	53,8
	≥7	24	46,2
Primer progresszív	2–3,5	6	26,1
	4	3	13
	4,5–6,5	8	34,8
	≥7	6	26,1

#### 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. Másrészt 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 (Bauer HJ, 1987). 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 (Pugliatti M et al., 2006). 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 (Bencsik K et al., 1998, Bencsik K et al., 2001). Ezek a tanulmányok a Poser diagnosztikus kritérium alapján készültek. A diagnosztikus eljárások fejlődésének köszönhetően szükségessé vált, a McDonald kritériumok (McDonald WI et al., 2001, Polman CH et al., 2005, Polman CH et al., 2011) 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 (Otero-Romero S et al., 2013). Veronában (Olaszország) 2001-ben 96/100000 és 2004-ben Franciaországban a prevalencia (Gajofatto A et al., 2013, Fromont A et al., 2010) 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 (Pekmezovic T et al., 2001). Kelet-Hercegovinában 2003-ban a McDonald kritériumok szerint diagnosztizálva, a standardizált prevalencia 26,9/100000 volt (Klupka-Saric I et al., 2007). 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 (Peterlin B et al., 2006). Ausztriában 4 évvel vizsgálatunk után jelent meg egy tanulmány, mely alapján a prevalencia 158,9/100000 (Salhofer-Polanyi S et al., 2017). 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 (Risberg G et al., 2011, Vatne A, Mygland A and Ljostad U, 2011). A legutolsó norvég prevalencia adat 2015-ből származik, amikor a nyers prevalencia 208/100000 volt. (Grytten N, Torkildsen Ø and Myhr KM, 2015). Sundström és munkatársai 1990-ben a Poser diagnosztikus kritériumok alapján 126/100000-nek találták a standardizált prevalenciát (Sundström P, Nyström L and Forsgren L, 2001), majd 2010. december 31-én Svenningsson 215/100000-nek adta meg ezt az értéket (Svenningsson A et al., 2015). Mindezekből látható, hogy nemzetközileg is a SM nyers prevalencia adata magasabb, a standardizált eredményhez képest, továbbá a betegszám hasonlóan, mint vizsgálatainkban 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 (Bencsik K et al., 2001). 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 (Orton SM et al., 2006, Kingvell E et al., 2013, Ajadic-Gross V et al., 2017, Magyar M and Sorensen PS, 2019).

Jelen vizsgálatunkban meghatároztuk a páciensek kórforma szerinti megoszlását az 1996-os Lublin klasszifikáció alapján (Lublin FD and Reingold SC, 1996), 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 rendelkezett (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 (Bencsik K et al., 2001). 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 (Kulakowska A et al., 2010, Lobinska A and Stelmasiak Z, 2004). 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%. (Laakso SM et al., 2019). Ezek az eredmények megközelítően megegyeznek a saját vizsgálatunk adataival.

Vizsgálatunk korlátja, hogy adataink mindössze 376 betegre vonatkoznak. Ugyanakkor Csongrád megye területe és lakosság száma alapján ez az esetszám a magyar populáció 4%-a, így nemzetközi összehasonlításban is reprezentatív mintának számít.

## 4.2. SM betegek halálának 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 (Phadke JG, 1987). Vizsgálatuk alapján az SM páciensek 2/3-a az SM következtében kialakult betegség (sepsis, aspirációs pneumónia, urosepsis, decubitus) következtében hal meg (Phadke JG, 1987). Az SM egy progresszív betegség, melynek során a pácienseknek súlyos mozgáskorlátozottsága alakul ki, a mozgásképtelenség, ágyhoz kötöttség felelős az SM-mel összefüggő halálzásért (Phadke JG, 1987). Az első SM-mel összefüggő

halálokokat 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 (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004). Halálokokra vonatkozóan hasonló eredményeket közölt Sadovnick a Kanadai Ontario adatbázis alapján (Sadovnick AD et al., 1991). Még az átlagpopulációban a vezető halálok a cerebrovasculáris megbetegedések és a malignus tumorok, addig ezek a kórformák SM-ben háttérbe szorulnak (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Grytten Torkildsen N et al., 2008). Ugyanakkor a suicidium SM-mel élő páciensekben magasabb, mint az átlagpopulációban (Bronnum-Hansen H et al., 2005, Feinstein A and Pavisian B, 2017, Fredrikson S et al., 2003). 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 (Hader WJ, 2010, Kingwell E et al., 2012, Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Daniel M Hartung, 2021). Az egyes kórformák, továbbá az életkor az első tünetek jelentkezésekor befolyásolja a halálozási kockázatot (Kingwell E et al., 2012). Az SM páciensek mortalitási rizikója megközelítően háromszorosa az átlagpopulációénak (Sumelahti ML et al., 2010). A PPSM fenotípusban a halálozási kockázat magasabb, mint az RRSM kórformában (Grytten Torkildsen N et al., 2008, Kingwell E et al., 2012). 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 (de Marco R et al., 1999, Hooning MJ et al., 2006, Sumelahti ML et al., 2010). A nemek szerint halálozási kockázat megítélésében az irodalmi adatok ellentmondásosak, néhány tanulmány nők esetében határoz meg magasabb kockázatot, más tanulmányok ennek az ellenkezőjét igazolták (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Kingwell E et al., 2012, Sumelahti ML et al., 2010).

#### 4.2.2. Célkitűzés

Jelen vizsgálatunk célkitűzése volt:

1. meghatározni a magyar SM betegek élettartam kockázatát.
2. megvizsgálni a páciensek halálokat.
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 (Bencsik K et al., 2017).

A vizsgálati periódus 20 éve alatt (1993-2013) 740 SM páciens követünk 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 (Poser CM et al., 1983, McDonald WI et al., 2001). A páciensek fenotípus meghatározása az 1996-os Lublin-kritériumok alapján történt (Lublin FD and Reingold SC, 1996).

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. (Andersen and Vaeth, 1989.). 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.

Az SZTE Etikai Bizottsága vizsgálatot engedélyezte (engedély szám:3267).

#### 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 halálókként. (24. táblázat).

**24. táblázat: A magyar átlagpopuláció és a magyar SM betegek halálói 1993-2013 között**

Halálokok	Szegedi SM betegek	Átlagpopuláció
SM-mel összefüggő (BNO10: G35, A00-B99, J00-J99)	63,6%	6,0%
Cerebro- és cardiovascularis megbetegedések (BNO10: I20-25, I60-69, I71)	13,2%	35,6
Malignus tumor (BNO10: C00-09)	11,6%	28,0%
Szuicidium (BNO10: X71-83)	3,3%	1,5%
Egyéb (májelégtelenség, pulmonális embólia) (BNO10: K70-77, I26-I41)	8,3%	8,1%

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

A 20 éves vizsgálati periódus alatt 121 SM beteg exitált. Az átlagpopulációs korcsoportban 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 (25. táblázat).

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 (26. táblázat). 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. (25. táblázat). 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 (26. táblázat).

**25. táblázat: A betegkövetés során 1993-2013 között észlelt különböző halálokok várható és megfigyelt halálozási száma, standardizált halálozási ráta (SMR) 95% fiducia intervallummal az összes betegnél és nemekre bontva**

Halálokok	Minden beteg				Férfi				Nő			
	Várható halálozás	Megfigyelt halálozás	SMR	95% CI	Várható halálozás	Megfigyelt halálozás	SMR	95% CI	Várható halálozás	Megfigyelt halálozás	SMR	95% CI
<b>Összes eset</b>	47,93	121,00	2,52	2,10–3,01	18,71	46,00	2,46	1,82–3,25	29,22	75,00	2,57	2,03–3,20
<b>SM-mel összefüggő</b>	0,73	77,00	105,34	83,13–131,60	0,29	25,00	86,23	57,03–125,40	0,44	52,00	117,91	88,97–153,40
<b>CVD</b>	18,98	16,00	0,84	0,50–1,34	6,70	6,00	0,90	0,36–1,86	12,28	10,00	0,81	0,41–1,45
<b>Malignus tumor</b>	17,78	14,00	0,79	0,45–1,29	6,71	7,00	1,04	0,46–2,06	11,07	7,00	0,63	0,28–1,25
<b>Szuicidium</b>	3,89	4,00	1,03	0,33–2,48	2,02	2,00	0,99	0,17–3,27	1,87	2,00	1,07	0,18–3,54
<b>Egyéb</b>	6,55	10,00	1,53	0,78–2,72	2,98	7,00	2,01	0,82–4,19	3,57	4,00	1,12	0,36–2,71

SMR: standardizált halálozási együttható, 95% CI: 95%-os fiducia intervallum, CVD: kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések



**26. táblázat: A betegkövetés során 1993-2013 között észlelt különböző halálokok várható és megfigyelt halálozási száma, standardizált halálozási ráta (SMR) 95% fiducia intervallummal kórformára bontva**

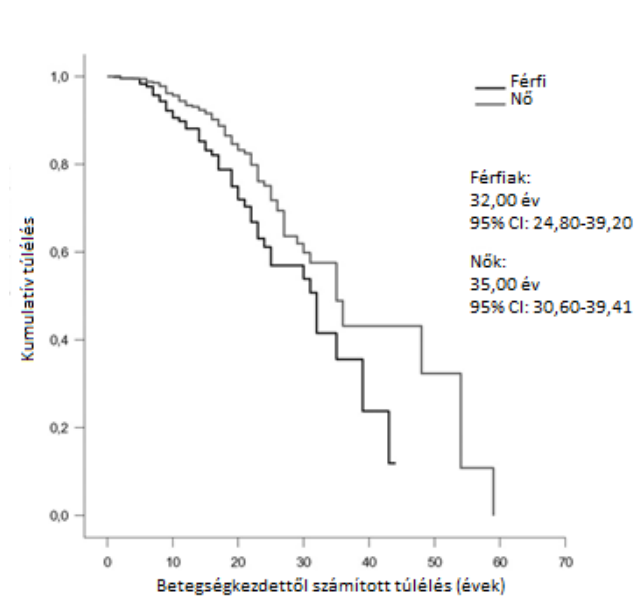
Halálokok	RRSM				PPSM			
	Várható halálozás	Megfigyelt halálozás	SMR	95% CI	Várható halálozás	Megfigyelt halálozás	SMR	95% CI
Összes eset	41,90	98,00	2,34	1,91–2,84	5,62	23,00	4,10	2,66–6,05
SM-mel összefüggő	0,64	62,00	96,42	74,56–122,80	0,09	15,00	170,50	99,05–274,80
CVD	16,24	12,00	0,74	0,40–1,26	2,65	4,00	1,51	0,48–3,67
Malignus tumor	15,73	12,00	0,76	0,41–1,30	2,09	2,00	0,96	0,16–3,16
Szuicidium	3,49	4,00	1,15	0,36–2,75	0,44	0,00	0,00	–
Egyéb	5,80	8,00	1,38	0,64–2,62	0,35	2,00	5,78	0,97–19,10

RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, PPSM: primer progresszív sclerosis multiplex, SMR: standardizált halálozási együttható, 95% CI: 95%-os fiducia intervallum, CVD: kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések

#### 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 (20. ábra). A PPSM páciensek átlag túlélési ideje 14 év, ezzel szemben az RR/SPSM csoportban 35 év ( $p < 0,001$ ).

**20. ábra: Férfiak és nők medián túlélési ideje a betegség kezdetétől**



#### 4.2.5. Megbeszélés

Az SM páciensek halálokra és mortalitási kockázatára vonatkozó adatok az irodalomban főként Észak-Európából és Észak-Amerikából származnak. Az első tanulmány Skóciából jelent meg 1987-ben, mely szerint az SM betegek 62%-a SM-mel összefüggésbe hozható megbetegedés következtében exital, a kardiovaszkuláris megbetegedések, a malignus tumorok a második és harmadik halálokot jelentik ebben a populációban. (Phadke JG, 1987). A későbbiekben megjelent tanulmányok az SM-mel összefüggésbe hozható halálokot 45-75% között becsülték, a legtöbb vizsgálat 55-62%-ban adta meg ezt az értéket. (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E ,2004, Grytten Torkildsen N et al., 2008, Hirst C et al., 2008, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H and Stenager E, 1998, Leray E et al., 2007, Redelings MD, McCoy L and Sorvillo F, 2006, Sadovnick AD et al., 1991, Smestad C, Sandvik L and Celius EG, 2009, Sumelahti ML et al., 2010). 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 halálai szerepét 10-20% között

adják meg, gyakoribb a kardiovaszkuláris megbetegedés, ami hasonló a mi eredményünkhöz (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Goodin DS et al., 2012, Phadke JG, 1987). 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 (Goodin DS, Reder AT et al., 2012).

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 (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Grytten Torkildsen N et al., 2008, Sumelahti ML et al., 2002). 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 (Bronnum-Hansen H et al., 2005, Fredrikson S et al., 2003). 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. (Sumelahti ML et al., 2010).

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 (Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E, 2004, Kingwell E et al., 2012, Leray E et al., 2007, Ragonese P et al., 2010, Sumelahti ML et al., 2010). 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 (Grytten Torkildsen N et al., 2008., Kingwell E et al., 2012), 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 (Bronnum-Hansen H et al., 2004, Hader WJ, 2010, Kingwell E et al., 2012). 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 (Grytten Torkildsen N et al., 2008, Kingwell E et al., 2012).

Tanulmányunk megjelenése óta néhány új nemzetközi adat jelent meg. Norvégiából közöltek eredményeket 2017-ben (Lunde HMB et al., 2017), 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 (Lunde HMB et al., 2017). Svéd vizsgálatban hasonló eredményt kaptak, az 1968-1980 között diagnosztizáltak halálozási kockázata 6,5, még ez 2001-2012 között 1,7-re csökkent (Burkill S et al., 2017). 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 (Charcot JM and Harris R, 1991). 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 (Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008). A kognitív funkció jelentősen befolyásolja a beteg életminőségét az élet minden területén, rontja a napi tevékenységének hatékonyságát, a munkaképességet, és a társas kapcsolatokat (Goverover Y et al., 2007, Marcotte TD et al., 2008, Rao SM et al., 1991). Egyes vizsgálatok szerint a munkanélkülivé válás egyik fő oka a kognitív funkciókárosodás SM páciensekben (DeLuca GC et al., 2015). Ellentétben más neurológiai megbetegedésekkel az SM nem globális demenciát okoz, hanem három fő területet érint: ezek az információ feldolgozási sebesség, a vizuális és verbális memória (Langdon DW, 2011). A kognitív funkciók gyenge korrelációt mutatnak a páciens fizikális károsodásával, míg erősen korrelálnak a globális agyi és a szürkeállományi atrófiával (Langdon DW, 2011, Brass SD et al., 2006, Rossi F et al., 2012, DeLuca GC et al., 2015, Koenig KA et al., 2014, Diker S et al., 2016). Tóth és munkatársai 2019-ben publikált vizsgálata alapján a vizuális memória összefüggést mutat a két oldali hippocampus méretével és a normálisnak tűnő fehérállományban (NAWM) létrejött axonkárosodással, a parietalis lebeny atrófiával. A verbális memória a jobb oldali hippocampus méretével, a globális agyi atrófiával és a fehér- és szürkeállományi atrófiával, a thalamus méretével és az insula elvékonyodásával mutat korrelációt. Az információ átviteli sebesség a fehérállományi demyelinizációval, a thalamus és a putamen méretével mutat összefüggést (Tóth E et al., 2019). 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 (Carotenuto A et al., 2019). Branco és munkatársai (2019) vizsgálata alapján 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 szerzők leszögezik, 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 (Branco M et al., 2019). Mindezekből látható, hogy az SM páciensekben a kognitív funkcióváltozás vizsgálata napjainkban a klinikai kutatásokban elsődleges szerepet tölt be. Éppen ezért jelen tanulmányunk célkitűzéseként 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 (közéiskola 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 (Benedict RHB et al., 1988, Delis et al., 2000, Smith A, 1982). Kognitív funkciókárosodást azon betegeknél véleményeztünk, akiknél legalább egy altesztben észleltünk abnormális értéket, Dusankova BICAMS validálási közleménye javaslata alapján (Dusankova JB et al., 2012). 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 (Beck AT et al., 1996).

*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.

Az SZTE Etikai Bizottsága engedélyezte a vizsgálatot, engedélyszám:127/2013.

### 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. A páciensek szociodemográfiai adatait a 27. táblázatban foglaltam össze.

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 nemén kívül kimutatható-e egyéb prediktív tényező. SM beteg férfiak esetében a nemén 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% ( $p < 0,001$ ).

**27. táblázat: Férfiak és nők klinikai és szociodemográfiai adatainak összehasonlítása**

Klinikai és szociodemográfiai adatok		Férfiak	Nők	Különbség (p)
Életkor ( $\pm$ SD)		40,83 ( $\pm$ 11,35)	45,24 ( $\pm$ 11,49)	4,39 (p<0,001) *
Életkor betegségkezdetkor ( $\pm$ SD)		29,59 ( $\pm$ 9,58)	32,88 ( $\pm$ 9,91)	3,29 (p <0,001) *
Betegségtartam ( $\pm$ SD)		12,21 ( $\pm$ 8,06)	13,35 ( $\pm$ 8,00)	1,14 (p = 0,132)
Median EDSS (tartomány; IQR)		2,0 (6,5; 2,0)	2,0 (6,5; 2,0)	0,0 (p = 0,436)
Iskolai végzettség	<12 év	42 (26,8%)	81 (20,5%)	p = 0,254
	12–15 év	54 (34,4%)	155 (39,1%)	
	$\geq$ 16 év	61 (38,9%)	160 (40,4%)	
Depresszió	jelen van	31 (23,8%)	85 (27,7%)	3,9% (p = 0,477)
	nincs jelen	99 (76,2%)	222 (72,3%)	

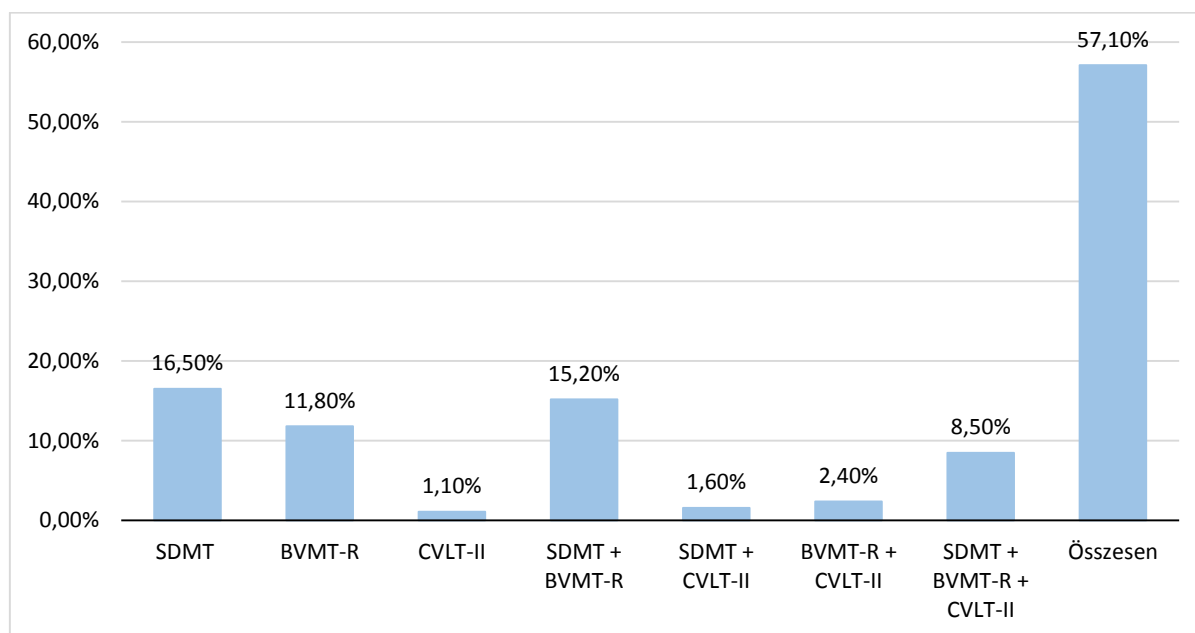
SD: standard deviáció, IQR: interquartilis tartomány, \*: p<0,001 szintű szignifikancia

**28. táblázat: CIS és RRSM betegek klinikai és szociodemográfiai adatainak összehasonlítása**

Klinikai és szociodemográfiai adatok	CIS	RRSM	Különbség (p)
Életkor ( $\pm$ SD)	42,46 ( $\pm$ 12,09)	44,91 ( $\pm$ 11,65)	2,45 (p=0,308)
Életkor betegség kezdetekor ( $\pm$ SD)	35,82 ( $\pm$ 12,20)	31,74 ( $\pm$ 9,75)	4,08 (p<0,037)
Betegségtartam ( $\pm$ SD)	5,44 (4,94)	13,71 ( $\pm$ 8,14)	8,27 (p<0,001) *
Medián EDSS (IQR)	0,0 (1,5;0)	2,0 (6,5;2,0)	3,0 (p<0,001) *
Depresszió jelen van	6 (17,8%)	110 (27,1%)	9,3% (p=0,231)
Depresszió nincs jelen	22 (82,2%)	299 (72,9%)	

CIS: klinikailag izolált szindróma, RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, SD: standard deviáció, IQR: interquartilis tartomány, \*: p<0,001 szintű szignifikancia

**21. ábra: Magyar sclerosis multiplex betegek kognitív károsodása BICAMS altesztjei szerint**



SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás

**29. táblázat: A kognitív károsodás prediktorianak egyváltozós logisztikus regresszió analízise**

Prediktor		OR	95%CI	p-érték
Nem	Férfi	2,71	1,66–4,41	<0,001
	Nő	1,00		
Iskolai végzettség	<12 év	1,94	1,10–3,42	0,023
	12–15 év	1,32	0,81–2,13	0,261
	≥ 16 év	1,00		
EDSS	0–2 pont	0,47	0,29–0,77	0,003
	> 2 pont	1,00		

OR: esélyhányados, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, EDSS: kiterjesztett rokkantsági skála

**30. táblázat: A kognitív károsodás mértéke különböző iskolai végzettségű és EDSS pontszámú férfiaknál a különböző BICAMS doménekekben és az összes doménben**

Prediktor		Összes domain	$p$	SDMT	$p$	BVMT-R	$p$	CVLT-II	$p$
Iskolai végzettség	<12 év	71,4%	0,949	64,3%	0,227	47,6%	0,687	19,0%	0,641
	12–15 év	68,5%		57,4%		44,4%		25,9%	
	≥16 év	70,5%		47,5%		52,5%		19,7%	
EDSS	0–2 pont	66,7%	0,098	53,8%	0,405	40,9%	0,012*	19,4%	0,422
	> 2 pont	79,7%		61,0%		62,7%		25,4%	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás, \*:  $p < 0,05$  szinten szignifikáns eredmény

**31. táblázat: A kognitív károsodás mértéke különböző iskolai végzettségű és EDSS pontszámú nőknél a különböző BIMAS doménekekben és az összes doménben**

Prediktor		Összes domain	$p$	SDMT	$p$	BVMT-R	$p$	CVLT-II	$p$
Iskolai végzettség	<12 év	66,7%	<0,001	48,1%	0,030	48,1%	<0,001	16,0%	0,083
	12–15 év	57,4%		36,1%		38,1%		11,0%	
	≥16 év	39,4%		30,6%		22,5%		6,9%	
EDSS	0–2 pont	42,8%	<0,001	27,9%	<0,001	27,1%	<0,001	6,6%	0,001
	> 2 pont	69,9%		52,6%		48,9%		18,0%	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised, CVLT-II: California Verbal Learning Test 2. kiadás, \*:  $p < 0,05$  szinten szignifikáns eredmény

#### 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 kórfomban 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

(Dusankova JB et al., 2012), amelyben 55% volt a kognitív károsodás, mely eredmény hasonló, mint a mi közlésünkben, továbbá eredményünk összevethető a korai tanulmányok adataival (43-70%) (Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008). 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 (Dusankova JB et al., 2012). Progresszív kórformájú 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 (Zakzanis KK, 2000). CIS kórformában 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 (Hyncicova E et al., 2017). 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 (Chiaravalloti ND and DeLuca J, 2008).

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 Amato (2006) korábbi közlése és a mi tanulmányunk (Amato MP, 2012, Amato MP et al., 2006, Bonnet MC et al., 2006, DeLuca GC et al., 2015, Patti F et al., 2015). 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 azon irodalmi adatok, melyek hasonló betegcsoportra vonatkoznak, arra utalnak, hogy a kognitív károsodás kialakulásában a legfontosabb faktor a betegség aktivitás és nem a betegség tartam (Langdon et al., 2021, Patti F et al., 2013, Kunkel A et al., 2015).

A korábbi irodalmi adatok a depressziót összefüggésbe hozzák a kognitív diszfunkcióval (Siebert RJ and Abernethy DA, 2005, Marrie RA et al., 2015). 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 (Maor Y, Olmer L and Mozes B, 2001, Mattioli F et al., 2011, Marrie RA et al., 2015).

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 prediktor faktort, miközben nőkben a fizikális állapot (EDSS pontszám) és az edukáció alapján különbséget találtunk az alacsony EDSS pontszámú és magas iskolai végzettségű nők esetében (DeLuca GC et al., 2015, Patti F et al., 2015).

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 (Savettieri G et al., 2004). 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 (Miller IN and Cronin-Golomb A, 2010, Bove R and Chitnis T, 2014). 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 alanyzámmal 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 (Amato MP et al., 2006, Sumowski JF et al., 2014, Whalley LJ et al., 2004). 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 betegséglefordulást jelent, úgy tűnik, hogy ez

nem csak a fizikális állapotra, hanem a kognícióra is vonatkozik (Weinshenker BG et al., 1991). Másrészt ismert, hogy a progresszió és a kognitív funkciókárosodás SM-ben összefüggést mutat mind a globális, mind a lokális szintű (hippocampus, thalamus, basalis ganglionok) agyi atrophíával (Brass SD et al., 2006, DeLuca GC et al., 2015, Morgen K et al., 2006, Koenig KA et al., 2014). 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 (Király A et al., 2016, Tóth E et al., 2019).

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.

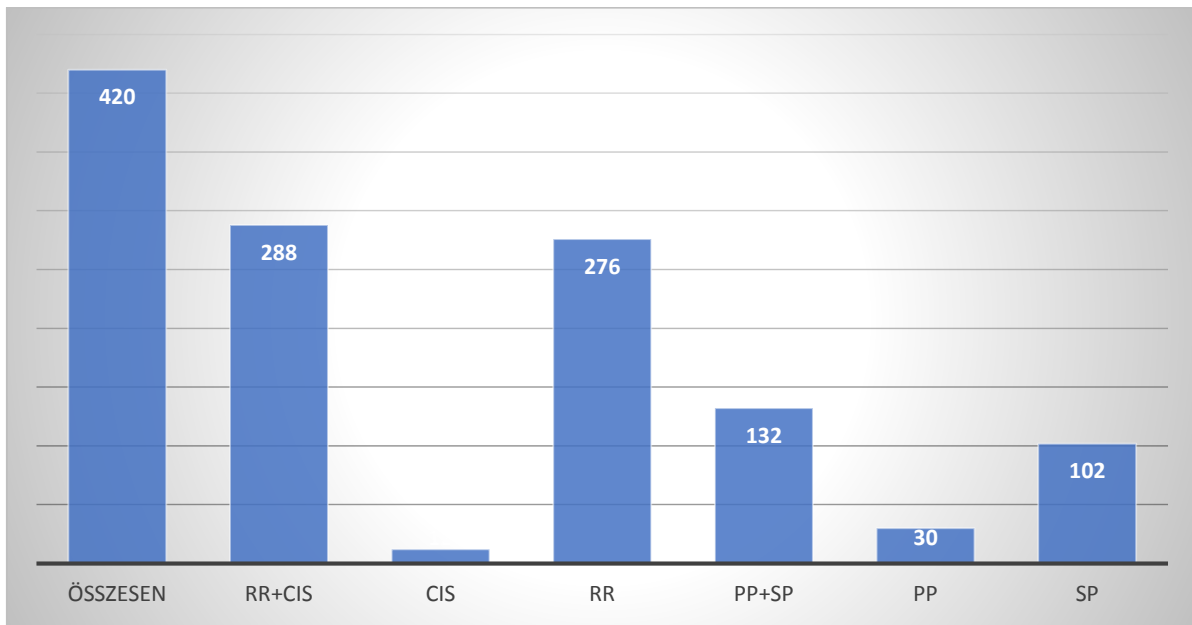
1. Ennek érdekében létrehoztunk kezdetben egy „papíralapú”, majd 2012-ben egy elektronikus betegregisztert (Bencsik K et al., 2017), melyeknek köszönhetően közel 25 éve a változó diagnosztikus és kórforma klasszifikációnak megfelelően, naprakész epidemiológiai adatokat közlünk a magyarországi SM-mel élő páciensek prevalenciájára, incidenciájára, kórformák szerinti megoszlására, fizikális állapotára vonatkozóan. Eredményeink a mindenkori nemzetközi epidemiológiai adatokkal összevethetőek (Kingwell E et al., 2013, Berger T et al., 2018). 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 (Bencsik K et al., 1998, Bencsik K et al., 2001, Zsíros V et al., 2014, Biernacki T et al., 2020), naprakészen követve a változó diagnosztikus, kórforma klasszifikáció- és terápiás protokoll változást. A disszertációban szereplő epidemiológiai vizsgálat óta új eredményeket közöltünk (Biernacki T et al., 2020) a McDonald 2017-es diagnosztikus és a Lublin 2014-es kórforma klasszifikáció, továbbá a ECTRIMS/EAN 2018-as (Montalban X et al., 2018a, Montalban X et al., 2018b) terápiás protokollja alapján. Ezen vizsgálatunk alátámasztja a korábbi tanulmány eredményeit, mely szerint az SM prevalenciája folyamatos növekedést mutat, elsősorban a nők körében (Koch-Henriksen N et al., 2018). 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 (Lublin FD et al., 2014, Ntranos A and Lublin F, 2016) szerint a páciensek 68,57%-a CIS-RRSM fenotípusú, 31,43%-a progresszív kórformába tartozik (22., 23. ábra). Vizsgálatunk a második az irodalomban, amely az új kórforma klasszifikációra vonatkozóan ad meg adatokat, tanulmányunkkal közel egyidőben jelent meg a finn SM-regiszter vizsgálata (Pirttialo AL et al., 2020), 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 (Lorscheider J et al., 2016). Mindezeket figyelembe véve a betegek 31,43 %-a progresszív fenotípusú, közülük 22,73% PPSM, 77,27% SPSM kórformába tartozik. Betegség aktivitásukra, EDSS pontszámukra, kezelési státuszukra vonatkozó adatokat a könnyebb megérthetőség kedvéért 24. ábrában foglaltam össze.

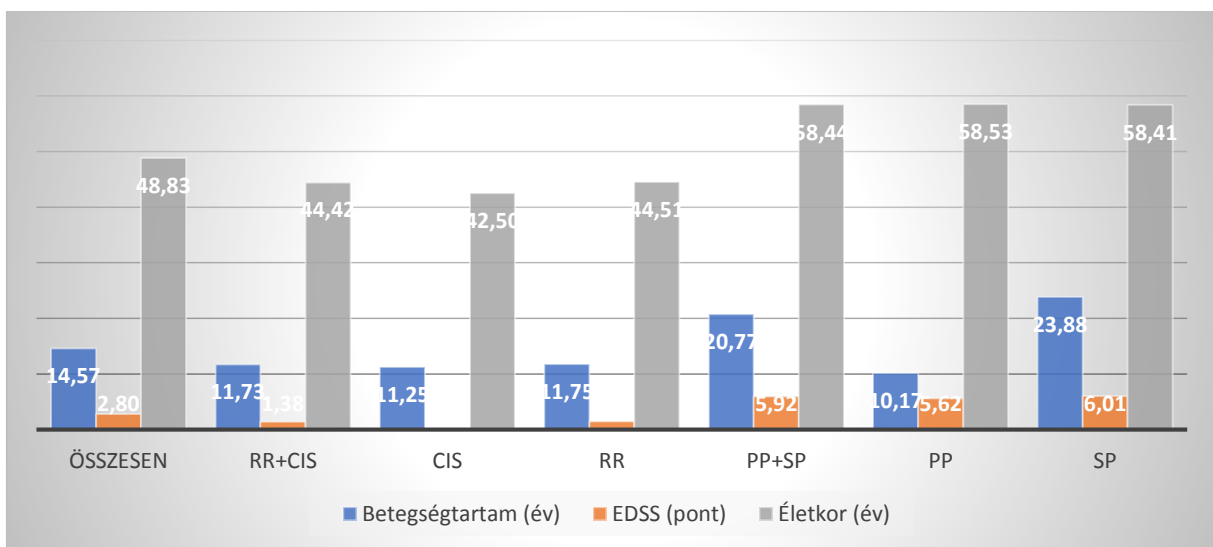


22. ábra: A betegek kórforma szerinti megoszlása



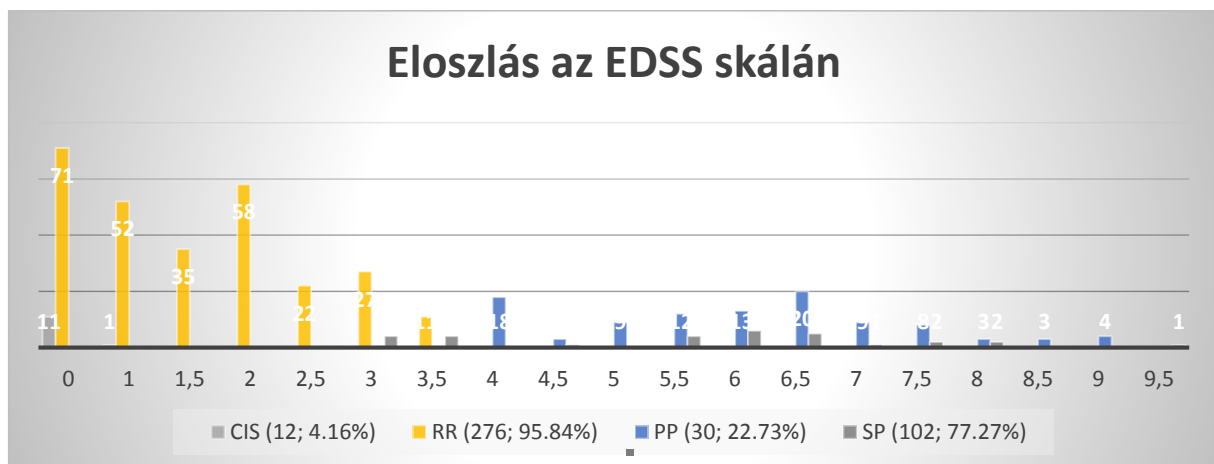
RR: relapszus-remisszió kórforma, CIS: klinikailg izolált szindróma, PP: primer progresszív, SP: szekunder progresszív

23. ábra: A páciensek átlag betegségtartama, EDSS pontszáma, Életkora a prevalencia napon



RR: relapszus-remisszió kórforma, CIS: klinikailg izolált szindróma, PP: primer progresszív, SP: szekunder progresszív

24. ábra: A páciensek EDSS pontszám szerinti megoszlása



RR: relapszus-remisszió kórforma, CIS: klinikailg izolált szindróma, PP: primer progresszív, SP: szekunder progresszív

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 halálokát. 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 (Grytten Torkildsen N et al., 2008, Scalfari A et al., 2013). A magyar SM páciensekre vonatkozó SMR értékek és halálokok 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 Friczka-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. MELLÉKLET

### 6.1. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) Kitöltési és értékelési útmutató

**Validálta, összeállította és szerkesztette:**

Dr. Sandi Dániel,  
Dr. Bencsik Krisztina

Szeged, 2014

## Bevezetés

A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis”, azaz a BICAMS kérdőív, speciálisan sclerosis multiplexben (SM) szenvedő páciensek kognitív funkcióinak felmérésére 2011-ben kialakított vizsgálati módszer.<sup>1</sup> A kognitív károsodás prevalenciája magas, különböző kutatások 43-70% között találták, amely a betegeket nemtől, életkortól, kórformától függetlenül érintheti.<sup>2,3</sup> SM-ben a páciensek kognitív funkció romlása nem globális: az információ feldolgozás sebessége a leggyakrabban sérülő kognitív képesség, amit a vizuális és a verbális memória követ.<sup>4</sup> A BICAMS ezt a három kognitív domaint vizsgálja: az információ feldolgozási sebesség mérésére a Symbol Digit Modalities Test (SDMT) szóbeli verzióját, a vizuális memória funkciók mérésére a Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R) kérdőívből az azonnali visszaidézést vizsgáló első három próbáját, a verbális memóriakárosodás jellemzésére pedig a California Verbal Learning Test – II. Edition (CVLT-II.) azonnal visszaidézést vizsgáló első öt próbáját tartalmazza.<sup>1</sup>

A BVMT-R és a CVLT-II. hosszú, akár egy órát is igénybe vevő pszichológiai mérő eszközök, melyek a vizuális és a verbális funkciók részletes, mélységekbe hatoló elemzésére szolgálnak. A BICAMS célja azonban az, hogy szűrővizsgálatként funkcionáljon: ezért a két teszt BICAMS-ben felhasznált részei sokkal rövidebbek, mint az eredeti tesztek és értékelésük is messzemenően egyszerűbb: a vizsgálható rengeteg paraméter közül mindkét teszt esetén csak egyre koncentrálnak.<sup>1</sup>

Munkacsoportunk 2014-ben a három vizsgáló eszköz megvétele után magyar nyelvre validálta a kérdőívet.<sup>5</sup> Ennek részeként állítottuk össze ezt a kitöltési és kiértékelési útmutatót. Az útmutató a három kérdőív angol nyelvű, eredeti kézikönyveinek (számunkra releváns) részeinek fordításán alapszik. Egyes részeket leegyszerűsítettünk, alkalmazkodva a BICAMS és az eredeti tesztek közötti praktikus végrehajtási és kiértékelési különbségekhez.

Reméljük az általunk szerkesztett útmutató hasznos segítséget fog nyújtani önöknek a BICAMS végrehajtásának és kiértékelésének elsajátításához.

Dr. Sandi Dániel,

Dr. Bencsik Krisztina

Az útmutató az SDMT, a BVMT-R és a CVLT-II. kézikönyveinek alábbi kiadásai alapján készült:

1. SDMT: *Aaron Smith. Symbol Digit Modalities Test. Manual. Copyright 1973, 1976, 1982 by Western Psychological Services. Twelfth printing: August 2011.*
2. BVMT-R: *Ralph H. B. Benedict. Brief Visuospatial Memory Test – Revised. Professional Manual. Copyright 1988, 1995, 1996, 1997 by PAR.*
3. CVLT-II.: *Dean C. Delis, Joel H. Kramer, Edith Kaplan, Beth A. Ober. California Verbal Learning Test. Second Edition. Adult Version. Copyright 2000 NCS Pearson, Inc.*

A kiértékelés elvégzésében segítséget nyújtó ábrák és az összehasonlításra szolgáló táblázatok mindegyike a három teszt fentebb megnevezett kézikönyveiből származnak, melyeket szerzői jog véd.

## I. rész: Kivitelezés

### SDMT<sup>6</sup>

Az SDMT végzésekor a vizsgált alannak egy számot kell, szóban vagy írásban, egy randomizált geometriai alakzat helyére behelyettesíteni. A megfelelő szám egy megoldókulcsban található, amelyben az 1-től 9-ig lévő arab számok mindegyikéhez egy geometriai jel párosul.

### Az SDMT írott verziójának kivitelezése

A teszt ezen verziója egy személy és csoport esetén is alkalmazható. A tesztet a vizsgált személy(ek)nek odaadjuk, majd a vizsgáló a következő utasításokat olvassa fel hangosan (a vizsgáló csak a félkövéren kiemelt szöveget olvassa):

Kérem, tekintsenek a szövegcellákra a lap tetején. Láthatják, hogy a felső sor minden egyes cellájában egy kis jel látható. Most nézzék meg a cellákat közvetlenül a jelek alatti sorban. Minden cellában egy szám található. Minden egyes jel a felső sorban különböző, ahogy mindegyik szám különbözik az alsó sorban.

Most tekintsenek a következő cellasorra (a vizsgáló a következő cellasorra mutat) közvetlenül a felső két sor alatt. Figyeljék meg, hogy a felső sor celláiban ott vannak a jelek, de az alsó sor üres. Önöknek kell kitölteni minden egyes üres cellát a megfelelő számmal úgy, ahogy azok párosítva vannak a megoldókulcsban a lap tetején. Például, ha az első jelre néznek és a megoldókulcsra tekintenek láthatják, hogy az 1-es szám írandó az első üres cellába. Tehát, melyik szám írandó a második cellába? (5) Így van. Tehát írják az 5-ös számot a második cellába. Melyik szám kerül a harmadik cellába? (2) Igen, a 2-es szám. Ez a feladat. Minden egyes üres cellát ki kell tölteniük számokkal úgy, ahogy az a megoldókulcs szerint megfelelő. Most gyakorlásként kérem, töltsék ki a cellákat egészen a dupla vonalig. Amikor elérnek oda, kérem, álljanak meg.

A vizsgálónak ellenőriznie kell, hogy minden vizsgált alany megértette a feladatot. Minden hibára azonnal fel kell hívni a figyelmet, amit a vizsgált személy az első 10 gyakorló válasz során vét, és ki kell javíttatni a vizsgált alannal. Ha egy vizsgálati alany nem értette meg a feladat természetét, az utasításokat meg kell ismételni további példákkal addig, amíg a teszt teljesen érthetővé nem válik. A vizsgáló ezek után a következő utasításokkal folytatja:

Most, amikor azt mondom, hogy "Kezdjék!", akkor írják be a számokat úgy, ahogy azt tették, olyan gyorsan, amilyen gyorsan csak tudják, egészen addig, amíg azt nem mondom, hogy "Állj!". Amikor az első sor végére érnek, megállás nélkül, gyorsan haladjanak a következőre és így tovább. Ha hibáznak, ne radírozzanak, csak írják át a hibás választ a helyesre. Ismétlem, **NE RADÍROZZANAK**, mert időt

vesztenek vele. Csak írják át a helytelen választ helyesre. Ne hagyjanak ki egy cellát sem, és dolgozzanak amilyen gyorsan csak tudnak. Kész? Kezdjék!

Pontosan 90 másodperc elteltével a vizsgáló azt mondja:

Állj!

Csoportos kivitelezés esetén oda kell figyelni annak biztosítására, hogy minden vizsgálati alany megértse a feladatot, és hogy azonnal elkezdjék illetve befejezzék az írást a "Kezdjék!" és az "Állj!" utasításokra.

### Az SDMT szóbeli verziójának kivitelezése

Az SDMT szóbeli verzióját csak egy személlyel lehet kivitelezni, mivel ez esetben a vizsgálónak kell feljegyeznie a vizsgált személy válaszait. Amennyiben a vizsgált személy nem végezte el a teszt írásbeli verzióját, például az írásképtelenek esetében, a vizsgált személy ugyanúgy tölti ki az első 10 gyakorló cellát, mint az írott verzió kivitelezése esetén. Az utasítások gyakorlatilag megegyeznek az írott verziónál ismertettekkel kivéve hogy a vizsgált személynek ki kell mondania a válaszokat azok leírása helyett. A tesztet a vizsgált személy elé helyezzük, majd a vizsgáló a következő utasításokat olvassa fel hangosan (a vizsgáló csak a félkövéren kiemelt szöveget olvassa):

Kérem, tekintsen a szövegcellákra a lap tetején. Láthatja, hogy a felső sor minden egyes cellájában egy kis jel látható. Most nézze meg a cellákat közvetlenül a jelek alatti sorban. Minden cellában egy szám található. Minden egyes jel a felső sorban különböző, ahogy mindegyik szám különbözik az alsó sorban.

Most tekintsen a következő cellasorra (a vizsgáló a következő cellasorra mutat) közvetlenül a felső két sor alatt. Figyelje meg, hogy a felső sor celláiban ott vannak a jelek, de az alsó sor üres. Önnek kell kitölteni minden egyes üres cellát a megfelelő számmal úgy, ahogy azok párosítva vannak a megoldókulcsban a lap tetején, majd meg kell hogy mondja nekem a számot. Például, ha az első jelle néz, majd a megoldókulcsra, láthatja, hogy az 1-es szám kerül az első cellába. Tehát az 1-es számot kell kimondania. Nos, melyik számot tenné a második cellába? Csak mondja ki. (5) Így van. Tehát az 5-ös számot kell mondania nekem. Melyik megy a harmadik cellába? (2) Így van, a 2-es. Ez a lényeg. Minden egyes cellát ki kell töltenie a megoldókulcsnak megfelelő számokkal és azokat meg kell mondania nekem. Most, gyakorlásképpen, mondja el nekem azokat a számokat, amelyek a cellákba illenek egészen addig, amíg a dupla vonalig nem ér. Amikor eléri, álljon meg.

Ha egy vizsgálati alany nem értette meg a feladat természetét, az utasításokat meg kell ismételni további példákkal addig, amíg a teszt teljesen érthetővé nem válik. A vizsgáló ezek után a következő utasításokkal folytatja:



Nos, amikor azt mondom, hogy "Kezdje!", kezdje el mondani nekem a számokat, úgy ahogy eddig csinálta, egészen addig, amíg azt nem mondom, hogy "Állj!". Amikor az első sor végére érnek, megállás nélkül, gyorsan haladjon a következőre és így tovább. Ha hibázik, mondja meg azt a számot, ami ön szerint a helyes. Ne hagyjon ki egy cellát és sem, és dolgozzon amilyen gyorsan csak tud. Kész? Kezdje!

Pontosan 90 másodperc elteltével a vizsgáló azt mondja:

Állj!

Amennyiben az SMDT szóbeli verzióját újratestelés során alkalmazzuk rövid idővel az írott verzió elvégzése után, a vizsgált személy nem gyakorolhat. Egy üres SDMT lapot adunk át a vizsgálati alanynak és a következőt mondjuk:

Most ugyanazt fogjuk csinálni, mint az előzőekben, csak most a számok leírása helyett nekem kell elmondania azokat, és én leírom őket. Amikor azt mondom, "Kezdje!", kezdje el az első sor első cellájával és haladjon amilyen gyorsan csak tud, hangosan kimondva a számokat, hogy le tudjam őket írni. Kész? Kezdje!

Pontosan 90 másodperc elteltével a vizsgáló azt mondja:

Állj!

### 1-3. próba

Tegye a 6 egyenlő részre osztott üres válaszlapot egy radírral és egy ceruzával együtt a vizsgált személy elé. Fontos, hogy minden egyes próba előtt a vizsgált személy oda összpontosítsa a figyelmét, ahová az válaszlapot helyezni fogjuk. Ezt követően az alábbiit kell mondani:

Mutatni fogok önnek egy lapot, amin 6 ábra lesz. Arra kérem, hogy jegyezzen meg annyit belőlük, amennyit csak tud. Mindössze 10 másodperce lesz, hogy az egész oldalt megjegyezze. A rajzot pontosan ide fogom helyezni (*a vizsgáló a kezét szemmagasságba kb. 40 cm távolságra helyezi a vizsgált személlyel szemben*). Miután az ábrákat elvettem, kérem, próbálja meg lerajzolni az összes ábrát úgy és arra a helyre, mint ahogy azok a felmutatott lapon elhelyezkedtek.

Az utasításokat ismétlje meg, vagy magyarázza el újra, ha szükséges. Vegye elő az ábralapot és tegye lefordítva a vizsgált személy elé. Amikor a vizsgált személy felkészült, helyezze a rajzot kb. 40 cm távolságra tőle. Az ábralapot szemmagasságban vagy az alsó szélével az asztal tetejére téve függőleges helyzetben kell tartani. Fontos, hogy az ábrákat pontosan 10 másodpercen keresztül mutassuk. Ne kezdjük el az időmérést addig, amíg a vizsgált személy nem a mintát figyeli. A 10 másodperces időintervallum letelte után vegyük el az ábralapot és mondjuk a következőt:

Most rajzoljon le annyit az ábrákból, amennyit csak tud, az eredeti elhelyezkedésnek megfelelően.

A vizsgált személynek annyi idő áll a rendelkezésére, amennyire szüksége van a feladat elvégzéséhez és bátorítsuk, hogy a lehető legpontosabban rajzolja le az ábrákat (radír használata megengedett). A vizsgáló bátoríthatja a vizsgált személyt, hogy tippeljen, ha bizonytalan az ábra lerajzolásában. Miután a vizsgált személy jelezte, hogy készen van a rajzolással, kérjük meg, hogy tegye le a ceruzát. Vegyük el a válaszlapot és tegyük el úgy, hogy a vizsgált személy ne láthassa a 1. Próba rajzát. Adjunk át neki egy második üres válaszlapot, majd a következőket mondjuk:

Rendben van. Most szeretném megnézni, vajon meg tudna-e jegyezni többet az ábrákból, ha lenne még egy lehetősége. Az ábrasorozatot újra meg fogom mutatni 10 másodpercre. Próbáljon meg annyit megjegyezni az ábrákból, amennyit csak tud, azokkal együtt, amelyekre az előző próba alkalmával emlékezett. Próbáljon meg minden ábrát pontosan és a megfelelő helyre rajzolni.

Álljon meg, hogy válaszoljon, ha a vizsgált személynek kérdése van, készítsen megjegyzést vagy hozzászólást a válaszfüzetbe és újra a fent írtaknak megfelelően mutassa fel az ábrasorozatot pontosan 10 másodpercre. A 10 másodperc letelte után vegyük el az ábralapot és hagyjuk, hogy a

vizsgált személy lerajzolja az ábrát a 2. Próbához. Miután jelezte, hogy befejezte, azonnal vegyük el a válaszlapot és tegyük el úgy, hogy a vizsgált személy ne láthassa a 2. Próba rajzát. Adjunk át neki egy harmadik üres válaszlapot, majd a következőket mondjuk:

Rendben van. Most szeretném megnézni, vajon meg tudna-e jegyezni többet az ábrákból, ha lenne még 1 lehetősége. Az ábrasorozatot újra meg fogom mutatni 10 másodpercre. Próbáljon meg annyit megjegyezni az ábrákból, amennyit csak tud, azokkal együtt, amelyekre az előző próbák alkalmával emlékezett. Próbáljon meg minden ábrát pontosan és a megfelelő helyre rajzolni.

Miután a vizsgált személy jelzi, hogy befejezte a rajzolást, azonnal vegyük el a válaszlapot.

## CVLT-II<sup>8</sup>

### Kivitelezés

A vizsgálati alany számára egy 16 szóból álló listát kell felolvasnia, öt alkalommal. A lista szavai négy kategóriába oszthatóak: négy közlekedési eszköz, négy bútor, négy gyümölcs és négy állat található benne.

### Próba 1

Mondja:

Egy szavakból álló listát fogok felolvasni önnek. Hallgasson figyelmesen, mert amikor befejeztem, szeretném, ha visszamondana nekem annyi szót, amennyit csak tud. Bármilyen sorrendben mondhatja őket, csak ismétljen el minél többet. Kész van?

Mielőtt továbbhalad, legyen biztos benne, hogy a vizsgált személy megértette a feladatot. Ezután olvassa fel a célszavakat a listából egyenletes sebességgel, kicsivel lassabban, mint egy szó/másodperc. Az egész lista felolvasása kb. 18-20 másodpercig tartson.

Miután felolvasta az utolsó szót a listán, mondja:

Kezdje!

A vizsgálati alany válaszait ezután rögzítse a feljegyző lapon a „Próba 1” oszlopban a következőképpen:

Minden elhangzott helyes válasz után tegyen egy pipát.

Az ismétlésekkel és a listán nem lévő szavakkal ne törődjön.

Ha a vizsgált személy egy egyszer már helyesen visszamondott szót újra elmond, akkor a második alkalommal már nem jegyezzük fel, csak először.

Ha a vizsgálati alany olyan szót mond, ami nincs a listán, akkor azt a szót nem jegyezzük fel.

Kb. 15 másodperccel az után, hogy a vizsgált személy megadta utolsó válaszát, vagy a vizsgált személy jelzi, hogy nem emlékszik több szóra, adjunk egyszeri biztatást, pl.:

Még valami?

Jegyezzen fel minden választ a biztatás után. Ezek után haladjon a következő próbára.

### Próba 2, 3, 4, 5

Mondja:

Most újra fel fogom olvasni ugyanazt a listát. Ahogy az előbb is, mondjon vissza nekem annyi szót, amennyit csak tud, mindegy milyen sorrendben. Ne felejtse el olyan szavakat is mondani listáról, amiket az első alkalommal is mondott.

Ismételten olvassa fel a célszavakat a listából egyenletes sebességgel, kicsivel lassabban, mint egy szó/másodperc. Az egész lista felolvasása kb. 18-20 másodpercig tartson. A vizsgálati alany válaszait ezután rögzítse a feljegyző lapon a „Próba 2, 3, 4, 5” oszlopokban a Próba 1-nél leírtak szerint.

## II. rész: Értékelés

SDMT<sup>6</sup>

### Értékelés

A teszt eredménye az írott és a szóbeli verzió esetén is a helyes behelyettesítések száma minden egyes 90 másodperces időköz alatt. Ez nem tartalmazza a gyakorló idő alatti behelyettesítéseket (az első 10 cellát). Az általunk figyelembe vett végeredmény az összes helyes behelyettesítések száma. A végső eredmény méri a szimbólum-szám behelyettesítés sebességét és pontosságát.

### Kiértékelés

A 1. táblázat kor és végzettség szerint mutatja az egészséges populáció átlag értékeit és az ehhez tartozó szórásokat. Ezekből az értékekből és a vizsgált páciens által elért pontszámból az alábbi egyenlet alapján z-score-t számolunk:

$$z = \frac{\text{Elért pontszám} - \text{Kor és végzettség szerinti átlag}}{\text{Kor és végzettség szerinti szórás}}$$

Ha a páciens által elért z-score -1,5 vagy annál alacsonyabb, kognitív károsodást véleményezünk.

Javaslat: A BICAMS-t létrehozó bizottság ajánlása szerint mindenkinél az SDMT szóbeli verzióját alkalmazzuk!

1. Táblázat: Az egészséges populáció átlagértékei és szórásértékei korcsoportok és végzettség szerinti bontásban az SDMT szóbeli és írásbeli verziója esetén<sup>6</sup>

Tanulással töltött évek					
Életkor		12 év vagy kevesebb		13 év vagy több	
		SDMT írásbeli	SDMT szóbeli	SDMT írásbeli	SDMT szóbeli
18-24 év	Átlag	54,40	61,31	61,93	69,91
	Szórás	8,31	11,39	10,15	12,64
25-34 év	Átlag	53,30	60,57	57,72	65,71
	Szórás	7,98	9,14	9,08	11,64
35-44 év	Átlag	51,50	59,87	54,20	60,95
	Szórás	8,03	10,49	11,17	11,32
45-54 év	Átlag	47,26	53,91	52,27	58,31
	Szórás	9,56	10,40	8,48	8,67
55-64 év	Átlag	42,80	49,03	47,60	54,47
	Szórás	8,08	9,03	8,31	8,93
65 év felett	Átlag	33,31	42,05	43,55	52,89
	Szórás	9,02	11,26	11,27	13,54

## BVMT-R<sup>7</sup>

A BVMT-R elvégzésével 12 pont szerezhető. Az emlékező teljesítményt minden próba után rögzítjük. Az emlékezési pontszámokból utólagosan 2 összpontszámot lehet kiszámítani. A BICAMS esetén a teljes memória pontszámot számoljuk, ami az 1. 2. és 3. próba nyers pontszámainak az összege.

### A próbák pontozása

Általános kritériumok a rajzok pontozása során:

Minden ábráért 2 pont jár, ha a rajz pontos és a válaszlap megfelelő részén van. Egy pont jár azokért a rajzokért, amelyek pontatlanok, de megfelelő helyen vannak vagy precízen lerajzoltak, de nem megfelelő elhelyezkedésűek. Nem jár pont a hiányzó vagy az egyik ábrára sem hasonló rajzokért. A precizitás és elhelyezkedés pontozása során az értékelő minden rajzot csak egy minta ábra alapján értékelhet és minden minta ábrához csak egy rajzot párosíthat. Ha ugyanazon próba során egy ábra kétszer is szerepel, egy és csakis egy választható ki a minta ábra megfelelőjének. Ezzel az egy az egyhez párosítással a rajzokért 0-12 pont szerezhető minden próba során. A BVMT-R pontozási feltételeit egy memória vizsgálat szemszögéből fejlesztették ki. Így a kisebb pontatlanságokat (pl.: egyenetlen vonalvezetés, enyhe torzulás) figyelmen kívül kell hagyni. Azokért a rajzokért, melyek a teljes és részleges pontszám közé esnek, teljes pontszámot kell adni. A pontozási kritériumokat az "A melléklet" mutatja be teljes és részpontszámot érő ábrák példáin keresztül minden ábra esetében. Fontos, hogy a példa rajzok csak bemutató jellegűek és nem tüntetik fel a teljes és részpontszámot érő ábrák összes lehetséges variációját. A pontozási kritériumokat világosan kell alkalmazni és a példa rajzokat, irányadóként használjuk azon hibák esetében, melyek gyakran kapnak részpontszámot. A BVMT-R általános pontozási kritériumait a 2. táblázat mutatja be.

Pontszám	Pontosság	Elhelyezkedés
2	Pontosan lerajzolt	Megfelelő hely
1	Pontosan lerajzolt	Hibás hely
1	Pontatlan, de felismerhető a minta ábra	Megfelelő hely
0	Hiányzó vagy nem felismerhető	Hibás hely

Az ábrák elhelyezkedésének értékelését a "B melléklet" mutatja be. A példák itt sem teljes körűek és csak tájékoztató jellegűek, hogy bemutassák a pontozás folyamatát.

## A rajzok pontozásának részletes lépései

### A rajzok párosítása a megfelelő minta ábrához

Vegyük elő a Próba 1-hez tartozó válaszlapot. Nézzük meg a rajzokat, hogy melyik rajz melyik minta ábrához tartozik (ha tartozik valamelyikhez). Probléma merül föl, ha több mint 1 rajz hasonlít valamelyik minta ábrához, vagy ha egy rajz több minta ábrára hasonlít. A vizsgálónak úgy kell beazonosítania az ábra-párokat, hogy a vizsgált személy a magasabb pontszámot kapja. Néhány vizsgáló hasznosnak találja a rajzok elnevezését A-tól F-ig, hogy megjelölje, melyik minta ábrához tartozik.

### A rajzok precizitásának pontozása

A következő lépés a rajzok értékelésében, hogy osztályozzuk az ábrák precizitását. Egy pont jár a precizitásért, ha a rajz a minta ábra minden létfontosságú részét tartalmazza. A torz ábrák (pl.: oda nem illő vonal) nem elfogadhatóak; a felismerhető, de torz ábrákért nem adható precizitási pont. Példák a kisebb eltérésekre: (a) nem teljesen egyenes vonalvezetés, (b) kis rések a kereszteződő vonalak között, (c) a  $10^\circ$ -kal vagy annál kevesebbel elforgatott rajzok, (d) kisebb eltérés az ábra méretében, (e) dupla vonalak a tervezés miatt. A BVMT-R pontozási rendszere rugalmas a precíz rajzok pontos változataival szemben, melyek nem utalnak térbeli-vizuális eltérésre. Ezért a gyenge motoros koordinációs képességek miatt enyhén torzult ábrákat engedékenyen kell pontozni, különösen a kéz koordinációját befolyásoló neurológiai eltérések esetében (pl.: Parkinsonizmus, bővebben lásd: Lezak, 1995). Fontos, hogy megfelelő elhelyezéskor pontozni kell azokat a rajzokat is, melyek a minta ábrához képest pontatlanok, de még felismerhetőek (pl.: a rajzolt és a minta ábrának legalább egy közös eleme van). A rajzok pontosságának értékelése az "A mellékletben" részletezzük. Kezdő vizsgálók számára ajánlott az „A melléklet” áttanulmányozása a pontozási alapelvek általános megértése szempontjából.

### A rajzok elhelyezkedésének pontozása

Függetlenül az ábra részletességétől, minden felismerhető rajzot pontozni kell, elhelyezkedése alapján. Fontos tudni, hogy a vizsgált személyek, különösen a neurológiai betegségben szenvedők ritkán használják az egész oldalt az ábrák lerajzolására. A vizsgálónak nem csak a rajzok a válaszlapon való abszolút elhelyezkedését kell értékelnie, hanem az adott ábra relatív elhelyezkedését is a többi ábrához viszonyítva. Néhány esetben az egész rajz átmérőjének meghatározása, majd 6 egyenlő részre osztása egy 2x3-as táblázatnak megfelelően segítheti a vizsgálót. Ha az összes vagy a legtöbb rajz a megfelelő helyen van, adjunk 1-1 pontot az elhelyezkedésükre. Ha egyik ábra sincs megfelelő helyen, 0 pont jár az elhelyezkedésért. Az rajzok elhelyezkedésének pontozására a "B melléklet" mutat példákat.

Fontos, hogy kifejezetten szabálytalan elrendezés esetén is az ábrák legalább egyike megfelelő elhelyezkedésűnek tekinthető, még akkor is, ha a rajzok egy vonalban helyezkednek el. Az egyik ábra képzeletbeli táblázatba illesztése azonban (ebben az esetben) az összes többi rajz rossz elhelyezkedését eredményezi. A vizsgáló találkozhat kétértelmű elrendezéssel, melyben az elhelyezkedés pontozása többféleképpen lehetséges. A pontozás részletességét figyelembe véve, az elhelyezkedést értékelő pontok az alapján ítélendők meg, ahogy a legmagasabb pontszám érhető el.

#### A nyers pontszám kiszámítása

Adjuk össze a megfelelő precizitást és elhelyezkedést értékelő pontszámokat, hogy megkapjuk minden rajz részpontszámait. A vizsgálók egy része hasznosnak találja a válaszlapra felírni az ábrák mellé a részpontszámokat. Az első próba nyers pontszámának megismeréséhez adjuk össze a 6 ábra részpontszámait és írjuk fel. Ismételjük meg az 1-4. lépéseket a második és harmadik esetben is. Adjuk össze az 1., 2. és 3. próba nyers pontszámait és így megkapjuk a nyers pontszámot.

#### "A" melléklet<sup>7</sup>

##### 1. Minta, A Ábra

Teljes pontszám kritériumai: A háromszög minden oldala egyforma hosszúságú. A vízszintes vonal (a háromszög alapja) az ábra felső részén van, míg a háromszög csúcsa az ábra alsó részén van.

Teljes pontszámot érő példa



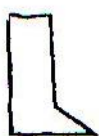
Részlegesen elfogadható rajzok



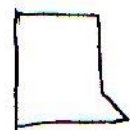
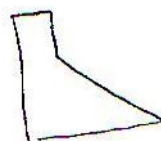
##### 1. Minta, B Ábra

Teljes pontszám kritériumai: A jobb oldali függőleges vonal hosszabb, mint a bal oldali függőleges vonal fele. A bal oldali függőleges vonal hosszabb az ábra alapja. A felső vízszintes vonal hossza  $1/3$ -  $2/3$ -a az alapvonal hosszának.

Teljes pontszámot érő példa



Részlegesen elfogadható rajzok





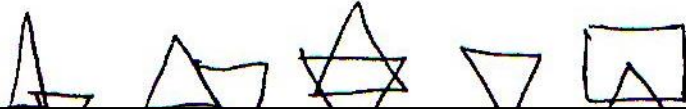
1. Minta, C Ábra

Teljes pontszám kritériumai: A két háromszög a jobb alsó és bal felső sarokban fedik egymást. A háromszögek mérete, szárainak hosszúsága és szögeinek nagysága kb. azonos. Egyik ábra sem lehet több mint 2x nagyobb a másiknál.

Teljes pontszámot érő példa



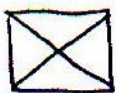
Részlegesen elfogadható rajzok



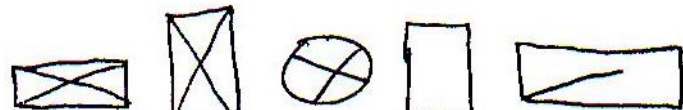
1. Minta, D Ábra

Teljes pontszám kritériumai: A négyzet belső vonalai összeköti a négyzet csúcsait és egymást elfelezve derékszögű háromszögeket hoznak létre. Az ábra magassága, az ábra szélességének  $\frac{2}{3}$ -a és  $1\frac{1}{3}$ -a között van.

Teljes pontszámot érő példa



Részlegesen elfogadható rajzok



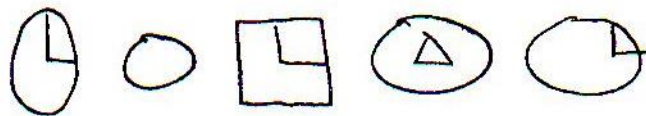
1. Minta, E Ábra

Teljes pontszám kritériumai: A kör magassága és szélessége kb. ugyanakkora. A belső vonalak, melyek a kör kerületének felső és jobb oldaláról indulnak, egy  $90^\circ$ -os szögű alakzatot vágnak ki.

Teljes pontszámot érő példa



Részlegesen elfogadható rajzok



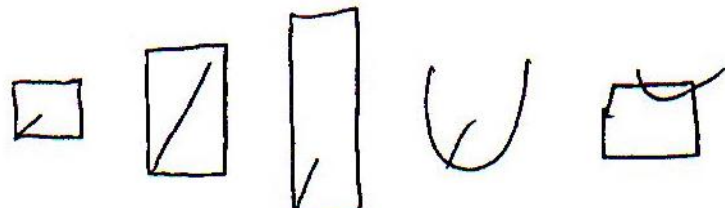
1. Minta, F Ábra

Teljes pontszám kritériumai: Az ábra magassága nagyobb a szélességénél. A belső vonal a bal alsó sarokból indul és az ábra szélességének  $\frac{1}{4}$ -e és  $\frac{3}{4}$ -e közötti hosszúságú.

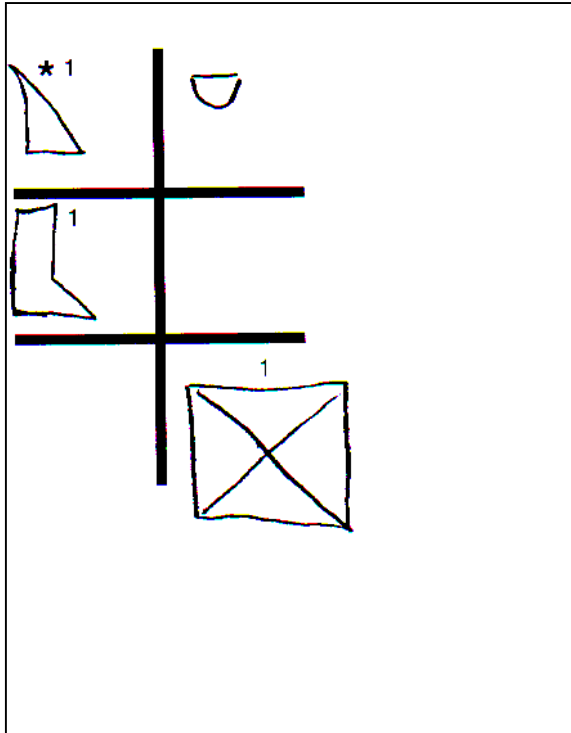
Teljes pontszámot érő példa



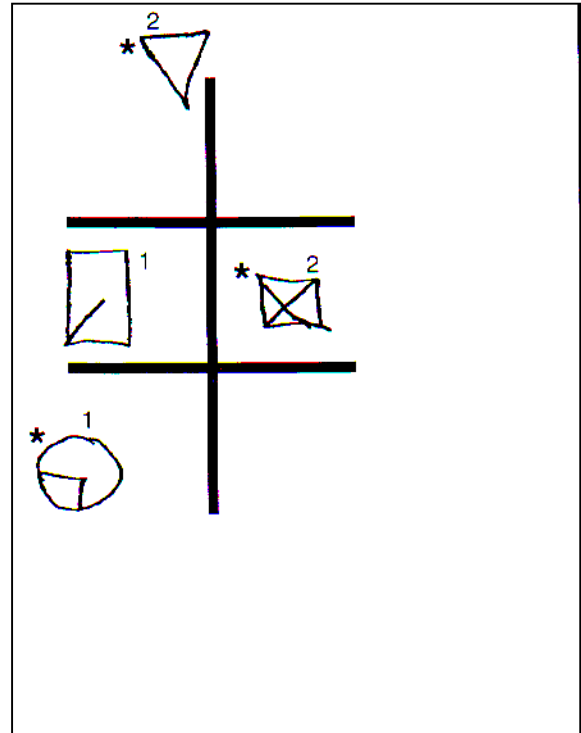
Részlegesen elfogadható rajzok



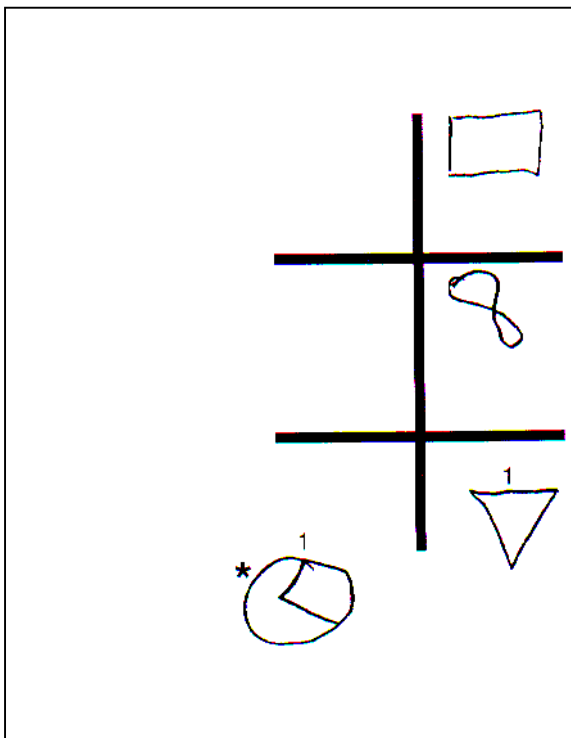
"B" melléklet<sup>7</sup>



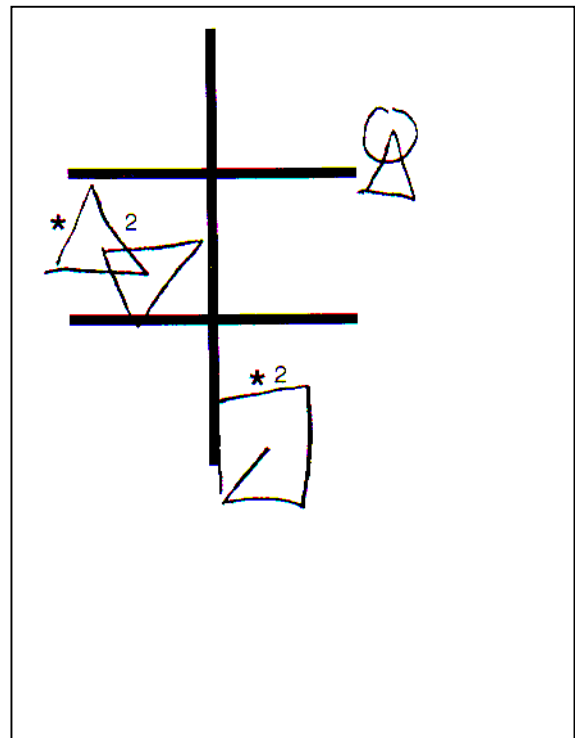
Összpontszám = 3



Összpontszám = 6



Összpontszám = 2



Összpontszám = 4

*Megjegyzés:* az ábrák pontszámait a rajzok mellett tüntettük fel. A helyes elhelyezkedésű rajzokat csillag (\*) jelöli.

### Kiértékelés

A kognitív deficit koncepciója egy normál/premorbid szint jelenlétére alapozódik, melyet összehasonlítási standardnak nevezünk, és amellyel összehasonlítható a vizsgált páciens teljesítménye akár normatív, akár egyéni kritériumok alapján (Lezak, 1995).

A normatív összehasonlítási standardot egy közös demográfiai jellemzőkkel rendelkező és a nagyobb populációt hozzávetőlegesen jellemző csoport eredményeiből nyerjük. Ezen eredményekből normatív táblázatokat készítünk, amelyek a tesztet elvégzők nyers adatait standardizált adatokká alakítják és melyekkel összehasonlítva a páciens eredményeit, azt a csoport átlagos teljesítményéhez hasonlíthatjuk.

Ezzel ellentétben az egyéni összehasonlítási standardok a kognitív képesség múltbéli szintjéhez képest történő változás mérésében hasznosak. Általában azonban a premorbid tesztelés nem történik meg, így a vizsgálónak meg kell becsülnie azokat az értékeket, amelyeket a páciensnek el kellett volna érnie.

### 3. Táblázat - Javaslat a BVMT-R és a CVLT-II standardizált adatainak klinikai értékeléséhez

	Az értékek értelmezése	
T-érték	Normatív összehasonlítási standard	Egyéni összehasonlítási standard
≥81	Nagyon jó	Normál
71-80	Jó	Normál
61-70	Átlag feletti	Normál
40-60	Átlagos	Normál
30-39	Átlag alatti	Enyhe károsodás
20-29	Gyenge	Közepes károsodás
≤19	Nagyon gyenge	Súlyos károsodás

A kiértékelő táblázatban egymást lefedő korcsoportokban (a rublika alsó sora) vannak megadva a nyers pontszámok és a hozzájuk tartozó T-értékek. Azt az oszlopot kell választani, ahol a medián életkor (rublika felső sora) közelebb esik a páciens tényleges életkorához. (Ehhez esetenként a páciens pontos születési hónapját és napját is figyelembe kell venni).

4. Táblázat - A BVMT-R nyers pontszámainak megfelelő T-értékek korcsoportok szerint<sup>7</sup>

T-score	Medián életkor: 20 Korcsoport: 18-22	Medián életkor: 22 Korcsoport: 20- 24	Medián életkor: 24 Korcsoport: 22-26	Medián életkor: 26 Korcsoport: 24- 28	Medián életkor: 28 Korcsoport: 26-30	Medián életkor: 30 Korcsoport: 28-32
>80						
80						
79						
78						
77						
76						
75						
74						
73						
72						
71						
70						
69					36	36
68			36	36		
67	36	36			35	35
66				35		
65	35	35	35			34
64				34	34	
63		34	34			33
62	34			33	33	
61			33			
60	33	33			32	32
59			32	32		
58	32	32			31	31
57			31	31		
56		31				30
55	31			30	30	

54		30	30			29
53	30			29	29	
52						28
51	29	29	29		28	
50				28		27
49		28	28		27	
48	28			27		
47		27	27		26	26
46	27			26		
45			26			25
44	26	26		25	25	
43			25			24
42		25		24	24	
41	25		24			23
40		24			23	
39	24			23		22
38		23	23		22	
37	23			22		
36			22		21	21
35		22		21		
34	22		21			20
33		21		20	20	
32	21		20			19
31		20			19	
30	20			19		18
29		19	19		18	
28	19			18		17
27			18		17	
26		18		17		16
25	18		17		16	
24		17		16		
23	17		16			15

22		16			15	
21	16			15		14
20			15		14	
<20	0-15	0-15	0-14	0-14	0-13	0-13

4. Táblázat - A BVMT-R nyers pontszámainak megfelelő T-értékek korcsoportok szerint (folytatás)<sup>7</sup>

T-score	Medián életkor: 32 Korcsoport: 30-34	Medián életkor: 34 Korcsoport: 32- 36	Medián életkor: 36 Korcsoport: 34-38	Medián életkor: 38 Korcsoport: 36- 40	Medián életkor: 40 Korcsoport: 38-42	Medián életkor: 42 Korcsoport: 40-44
>80						
80						
79						
78						
77						
76						
75						
74						
73						
72						36
71				36	36	
70	36	36	36			35
69				35	35	
68		35	35			
67	35			34	34	34
66		34	34			
65	34			33	33	33
64		33	33			
63	33				32	32
62			32	32		
61	32	32			31	31
60			31	31		
59	31	31			30	30
58			30	30		
57	30	30			29	29
56			29	29		
55	29	29			28	28

54			28	28		
53		28			27	27
52	28			27		
51		27	27		26	26
50	27			26		
49		26	26		25	25
48	26			25		
47		25	25		24	24
46	25			24		
45			24			23
44	24	24		23	23	
43			23			22
42	23	23		22	22	
41			22			21
40		22		21	21	
39	22		21			20
38		21		20	20	
37	21		20			19
36		20			19	
35	20		19	19		18
34		19			18	
33	19		18	18		17
32		18			17	
31	18			17		16
30		17	17		16	
29	17			16		15
28			16		15	
27	16	16		15		14
26			15		14	
25		15		14		13
24	15		14		13	
23		14		13		12



22	14		13		12	
21		13	12	12		11
20	13				11	
<20	0-12	0-12	0-11	0-11	0-10	0-10

4. Táblázat - A BVMT-R nyers pontszámainak megfelelő T-értékek korcsoportok szerint (folytatás)<sup>7</sup>

T-score	Medián életkor: 44 Korcsoport: 42-46	Medián életkor: 46 Korcsoport: 44-48	Medián életkor: 48 Korcsoport: 46-50	Medián életkor: 50 Korcsoport: 48-52	Medián életkor: 52 Korcsoport: 50-54	Medián életkor: 54 Korcsoport: 52-56
>80						
80						
79						
78						
77						
76						
75						
74						36
73			36	36	36	
72	36	36				35
71			35	35	35	
70	35	35			34	34
69			34	34		
68	34	34			33	33
67			33	33		
66	33	33			32	32
65			32	32		
64	32	32			31	31
63			31	31		
62	31	31			30	30
61			30	30		
60	30	30			29	29
59			29	29		
58	29	29			28	28
57			28	28		27
56	28	28		27	27	
55			27			26
54	27	27		26	26	

53			26			25
52	26	26		25	25	
51			25			24
50	25	25		24	24	
49			24			23
48	24	24		23	23	
47			23			22
46	23	23		22	22	
45			22			21
44	22	22		21	21	
43			21		20	20
42	21	21		20		
41			20		19	19
40	20	20		19		
39			19		18	18
38	19	19		18		
37			18		17	17
36	18	18		17		16
35			17		16	
34	17	17		16		15
33			16		15	
32	16	16		15		14
31			15		14	
30	15	15		14		13
29		14	14		13	
28	14			13		12
27		13	13		12	
26	13			12		11
25		12	12		11	
24	12			11		10
23		11	11		10	
22	11			10		9

21		10	10		9	
20	10			9		8
<20	0-9	0-9	0-9	0-8	0-8	0-7

4. Táblázat - A BVMT-R nyers pontszámainak megfelelő T-értékek korcsoportok szerint (folytatás)<sup>7</sup>

T-score	Medián életkor: 56 Korcsoport: 54-58	Medián életkor: 58 Korcsoport: 56-60	Medián életkor: 60 Korcsoport: 58-62	Medián életkor: 62 Korcsoport: 60-64	Medián életkor: 64 Korcsoport: 62-66
>80					
80					
79					
78					
77					
76					
75			36	36	36
74	36	36			35
73		35	35	35	
72	35				34
71		34	34	34	
70	34			33	33
69		33	33		
68	33			32	32
67	32	32	32		
66				31	31
65	31	31	31		
64			30	30	30
63	30	30			29
62			29	29	
61	29	29			28
60			28	28	
59	28	28		27	27
58		27	27		
57	27			26	26
56		26	26		
55	26			25	25
54		25	25		24

53	25		24	24	
52		24			23
51	24	23	23	23	
50	23				22
49		22	22	22	
48	22			21	21
47		21	21		
46	21			20	20
45		20	20		
44	20			19	19
43		19	19		18
42	19			18	
41		18	18		17
40	18		17	17	
39		17			16
38	17		16	16	
37		16		15	15
36	16		15		
35		15		14	14
34	15		14		13
33	14	14		13	
32			13		12
31	13	13		12	
30			12		11
29	12	12		11	
28		11	11		10
27	11		10	10	9
26		10		9	
25	10		9		8
24		9		8	
23	9		8		7
22		8		7	

21	8		7		6
20		7		6	
<20	0-7	0-6	0-6	0-5	0-5

4. Táblázat - A BVMT-R nyers pontszámainak megfelelő T-értékek korcsoportok szerint (folytatás)<sup>7</sup>

T-score	Medián életkor: 66 Korcsoport: 64-68	Medián életkor: 68 Korcsoport: 66-70	Medián életkor: 70 Korcsoport: 68-72	Medián életkor: 72 Korcsoport: 70-74	Medián életkor: 75 Korcsoport: 72-79
>80					
80					
79					
78					
77				36	36
76	36	36	36		
75			35	35	35
74	35	35			34
73			34	34	
72	34	34			33
71		33	33	33	
70	33			32	32
69		32	32		31
68	32			31	
67	31	31	31		30
66			30	30	
65	30	30		29	29
64		29	29		
63	29			28	28
62		28	28		27
61	28			27	
60	27	27	27		26
59			26	26	
58	26	26			25
57			25	25	24
56	25	25		24	
55		24	24		23
54	24			23	



53		23	23		22
52	23		22	22	
51	22	22			21
50			21	21	20
49	21	21		20	
48			20		19
47	20	20		19	
46		19	19		18
45	19		18	18	17
44		18			
43	18		17	17	16
42		17		16	
41	17		16		15
40	16	16		15	
39		15	15		14
38	15			14	13
37		14	14		
36	14		13	13	12
35		13		12	
34	13		12		11
33		12		11	
32	12		11		10
31	11	11		10	9
30		10	10		
29	10		9	9	8
28		9		8	
27	9		8		7
26		8		7	6
25	8		7		
24		7		6	5
23	7	6	6		4
22	6		5	5	

21		5		4	
20	5		4		3
<20	0-4	0-4	0-3	0-3	0-2

## CVLT-II.<sup>8</sup>

Számolja össze a feljegyző lapon a különböző próbák alatt a pipák, tehát a helyes válaszok számát. Adja össze az öt próba alatt elért helyes válaszokat. Ez lesz az elért nyers pontszám. Minden nyers pontszám életkortól és nemtől függően egy T-értéknek felel meg. Ezeket az összetartozó T érték és nyers pontszám párokat a 6. (férfiak) és 7. (nők) táblázat foglalja össze. (Ügyeljünk rá, hogy a BVMT-R-el ellentétben itt a nemek szerint is differenciálunk!)

A standard adatok értelmezéséhez ugyanazt a formulát javasoljuk, mint a BVMT-R esetén.

### 5. Táblázat - Javaslat a BVMT-R és a CVLT-II standardizált adatainak klinikai értékeléséhez

T-érték	Az értékek értelmezése	
	Normatív összehasonlítási standard	Egyéni összehasonlítási standard
≥81	Nagyon jó	Normál
71-80	Jó	Normál
61-70	Átlag feletti	Normál
40-60	Átlagos	Normál
30-39	Átlag alatti	Enyhe károsodás
20-29	Gyenge	Közepes károsodás
≤19	Nagyon gyenge	Súlyos károsodás

6. Táblázat - A CVLT-II nyers pontszámaihoz tartozó T-értékek FÉRFIAKNÁL korcsoportonként<sup>8</sup>

T-score	Életkor (év)						
	16-19	20-29	30-44	45-59	60-69	70-79	80-89
95							77-80
94							73-76
93							70-72
92						80	68-69
91						79	66-67
90					79-80	77-78	64-65
89				80	77-78	76	63
88				79	76	75	62
87			80	78	75	73-74	61
86			79	77	74	72	60
85	80	80	78	76	73	71	59
84		79			72	70	58
83	79	78	77	75	71	69	57
82				74	70	68	56
81	78	77	76	73	69	67	55
80					68	66	54
79	77	76	75	72	67	65	53
78	76	75	74	71	66	64	52
77	75	74		70	65	63	51
76	74		73	69	64	62	50
75	73	73		68	63	61	49
74	72	72	72	67	62	60	48
73	71	71	71		61	59	47
72	70	70	70	66	60	58	46
71	69	69	69	65	59	57	45
70	68	68	68	64	58	56	
69	67	67	67	63	57	55	44
68				62	56	54	
67	66	66	66	61	55	53	43
66	65	65	65	60	54	52	42
65	64	64	64	59	53	51	
64		63	63	58	52	50	41
63	63			57	51	49	40
62	62	62	62	56	50	48	
61	61	61	61	55		47	39
60	60	60	60	54	49	46	38
59	59	59	59	53	48	45	37
58	58	58	58	52		44	
57	57	57	57	51	47	43	36

56	56	56	56	50	46	42	35
55	55	55	55	49	45	41	
54	54	54	54	48		40	34
53	53	53	53	47	44	39	33
52	52	52	52	46	43	38	32
51		51	51	45	42	37	31
50	51	50	50	44	41	36	30
49		49	49	43	40	35	29
48	50	48	48	42	39		
47	49	47	46-47	41	38	34	28
46	48	46	45	40	37	33	27
45		45	44	39	36	32	
44	47		43	38		31	26
43	46	44	41-42	37	35		
42	45	43	41	36	34	30	25
41	44	42	40	35	33	29	24
40	43	41	39	34	32		
39	42	40	38	33	31	28	23
38			37	32	30	27	
37	41	39	36	31	29	26	22
36	40	38	35	30	28		21
35	39	37	34	29	27	25	
34	38	36	33	28	26	24	20
33	37			27	25	23	19
32	36	35	32	26	24		
31	35	34	31	25	23	22	18
30		33	30	24	22	21	
29	34	32	29	23	21	20	17
28	33		28	22	20	19	
27	32	31	27	21	19	18	16
26	31	30	26	20	18	17	
25	30	29	25	19	17	16	15
24	29	28	24	18	16	15	14
23	28	27	23	17	15		13
22	27	26	22	16		14	
21	26	25	21	15	14	13	12
20	25	24	20	14	13	12	11
19	24	23	19	13	12	11	10
18	23	22	18	12	11	10	9
17	22	21	17	11	10	9	8
16	21	20	16	10	9	8	7
15	20	19	15	9	8	7	6
14	19	18	14	8	7	6	5
13	18	17	13	7	6	5	4

12	17	16	12		5	4	3
11	16	15	11	6	4	3	2
10	15	14	9-10	5	3	2	1
9	14	12-13	8	4	2	1	0
8	13	11	7	3	1	0	
7	12	9-10	5-6	2	0		
6	10-11	6-8	2-4	1			
5	0-9	0-5	0-1	0			

7. Táblázat- -A CVLT-II nyers pontszámaihoz tartozó T-értékek NŐKNÉL korcsoportonként<sup>8</sup>

T-score	Életkor (év)						
	16-19	20-29	30-44	45-59	60-69	70-79	80-89
95							
94							
93							
92							80
91							79
90							78
89							77
88						80	76
87							75
86				80	80	79	74
85			80				73
84				79	79	78	71-72
83		80	79				70
82				78	78	77	69
81	80	79	78			76	68
80		78	77	77	77	75	67
79	79			76	76	74	66
78	78	77	76		75	73	65
77		76		75	74	71-72	64
76	77			74	73	70	63
75		75	75	73		69	62
74	76				71-72	68	61
73		74	74	71-72	70	67	60
72	75			70	69	66	
71	74	73	73	69	68	65	59
70			71-72	68	67	64	58
69	73	71-72		67		63	57

68	71-72	70	70	66	66	62	56
67				65	65	61	55
66	70	69	69	64	63-64	60	54
65	69	68	68	63	62	59	53
64	68	67	67	62	61	58	
63	67	66	66	61	60	57	51-52
62				60	59	56	50
61	66	65	65	59	58	55	49
60	64-65	64	64	58	57	54	48
59	63	63	63		56	53	47
58				57	55	51-52	46
57	62	62	62	56	54	50	45
56	61	61	61	55	53	49	
55	60	60	60	54	51-52	48	44
54	59	59	59	53	50	47	43
53		58	58		49	46	42
52	58			51-52	48	45	41
51	57	57	57	50	47	44	40
50	56	56	56		46	43	39
49	55	55	55	49	45	41-42	38
48	54	54	54	48	44	40	37
47	53	53	53	47	43	39	36
46	51-52	51-52	51-52	46	42	38	
45	50	50	50	45	41	37	35
44	49	49	49	44	40	36	34
43	48	48	48	43	39	35	33
42	47	47	47	42	38	34	31-32
41	46	46	46		37	33	30
40	45	45	45	41	36		29
39				40	35	31-32	28



38	44	44	44	39	34	30	27
37	43	43	43	38	33	29	26
36	42	42	42	37	31-32	28	25
35	41	41	41	36	30	27	
34	40	40	40	35	29	26	24
33	39	39	39	34	28	25	23
32	38	38	38	33	27	24	22
31	37	37	37	31-32	26	23	21
30	36	36	36	30	25	22	20
29	35	35	35	29	24	21	19
28	34	34	34	28	23	20	18
27	33	33	33	27	22	19	17
26				26	21	18	
25	31-3	31-3	31-3	25	20		16
24	30	30	30	24	19	17	15
23	29	29	29	23	18	16	14
22	28	28	28	22	17	15	13
21	27	27	27	21		14	11-12
20	26	26	26	20	16	13	10
19	25	25	25	19	15	11-12	9
18	24	24	24	18	14	10	
17	23	23	23	17	13		8
16	22	22	22	16	11-12	9	7
15	21	21	21	15	10	8	6
14	19-20	19-20	19-20	14	9	7	5
13	18	18	18	13	8	6	4
12	17	17	17	11-12	7	5	
11	16	16	16	10	6		3
10	14-15	14-15	14-15	9	5	4	2
9	13	13	13	7-8	4	3	1

8	10-12	10-12	10-12	6	3	2	
7	9	9	9	5	2	1	0
6	6-8	6-8	6-8	4	1	0	
5	0-5	0-5	0-5	0-3	0		

## **Irodalomjegyzék**

1. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis* 2012;18:891-898.
2. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7:1139-1151.
3. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012;78:309-314.
4. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology* 2011;24:244-249.
5. Sandi D, Rudisch T, Fuvesi J, et al. 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. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015;4:499-504.
6. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Manual. Western Psychological Services. 1982.
7. Benedict RHB. Brief Visuospatial Memory Test – Revised. Professional Manual. by PAR. 1988.
8. Delis CD, Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. E. California Verbal Learning Test. Second Edition. Adult Version. NCS Pearson, Inc. 2000.

## 6.2. Életminőség kérdőív

### ÚTMUTATÓ

Ez a kérdőív az Ön egészségi állapotáról és napi tevékenységekről tartalmaz kérdéseket. Kérjük válaszoljon minden kérdésre a megfelelő szám bekarikázásával (1, 2, 3, ...).

**Ha bizonytalan, hogy hogyan válaszoljon egy kérdésre, kérjük adja meg a legjobbnak ítélt választ és írjon egy megjegyzést, vagy magyarázatot a margóra!**

Amennyiben szükségesnek érzi, kérjen segítséget a kérdőív olvasásához, vagy kitöltéséhez.

1. Általánosságban hogyan ítéli meg az egészségi állapotát?

(karikázzon be egy számot)

Kiváló .....	1
Nagyon jó .....	2
Jó.....	3
Elfogadható.....	4
Rossz .....	5

2. *Egy évvel ezelőthöz képest* hogyan értékelné a *mostani* egészségi állapotát általánosságban?

(karikázzon be egy számot)

Sokkal jobb most, mint egy éve .....	1
Valamivel jobb, mint egy éve .....	2
Körülbelül ugyanolyan .....	3
Valamivel rosszabb, mint egy éve .....	4
Sokkal rosszabb, mint egy éve .....	5

3-12. A következő kérdések olyan tevékenységekre vonatkoznak, amelyekkel egy átlagos nap során foglalkozhat. Az *egészségi állapota* akadályozza-e Önt ezekben a tevékenységekben? Ha igen, mennyire?

(Karikázza be az 1, 2, vagy 3-at minden sorban)

	Igen, nagyon akadályoz	Igen, kissé akadályoz	Nem, egyáltalán nem akadályoz
3. <i>Erőteljes aktivitás</i> , mint a futás, nehéz tárgyak felemelése, fárasztó sporttevékenység	1	2	3
4. <i>Mérsékelt aktivitás</i> , mint egy asztal elmozdítása, porszívózás, tekézés, vagy golfozás	1	2	3
5. Bevásárlásnál emelni, vagy cipekedni	1	2	3
6. <i>Több</i> emeletnyit felmenni lépcsőn	1	2	3

7. Egy emeletnyit felmenni lépcsőn	1	2	3
8. Lehajolni, letérdelni, vagy előrehajolni	1	2	3
9. Több, mint másfél kilométert gyalogolni	1	2	3
10. Több saroknyi távolságot gyalogolni	1	2	3
11. Egy saroknyit gyalogolni	1	2	3
12. Fürdés és öltözködés egyedül	1	2	3

13-16. Az **elmúlt 4 hét alatt** volt-e az alábbiakhoz hasonló nehézsége a munkájában, vagy más rendszeres napi tevékenységében **az egészségi állapota miatt?**

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Igen	Nem
13. Rövidebb időt tudott munkával, vagy más tevékenységgel tölteni	1	2
14. Kevesebbet végzett el, mint amennyit szeretett volna	1	2
15. Korlátozva volt a <i>munka</i> , ill. más tevékenység <i>típusát</i> illetően	1	2
16. Akadályozva volt a munka, vagy más tevékenység elvégzésében	1	2

17-19. Az **elmúlt 4 hét alatt** volt-e az alábbiakhoz hasonló nehézsége a munkájában, vagy más rendszeres napi tevékenységében **valamilyen lelki probléma miatt** (pl. depresszió, idegesség).

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Igen	Nem
17. Rövidebb időt tudott munkával, vagy más tevékenységgel tölteni	1	2
18. Kevesebbet végzett el, mint amennyit szeretett volna	1	2
19. Kevésbé <i>gondosan</i> tudta végezni a munkáját, vagy más tevékenységet mint általában	1	2

20. Az **elmúlt 4 hét alatt** az egészségi állapota vagy lelki problémái milyen mértékben akadályozták a megszokott társadalmi életét a családjában, barátaival, szomszédaival vagy egyéb társaságban?

(karikázzon be egy számot)

Egyáltalán nem .....1  
 Alig .....2  
 Közepesen .....3  
 Eléggé .....4  
 Nagyon .....5

## Fájdalom

Mennyi *fizikai* fájdalma volt **az elmúlt 4 hétben?**

(karikázzon be egy számot)

Egyáltalán nem .....	1
Alig .....	2
Közepesen .....	3
Eléggé .....	4
Nagyon .....	5

Az **elmúlt 4 hét alatt a fájdalom** mennyire akadályozta a megszokott munkájában (beleértve a házon kívüli és a házimunkát is)?

(karikázzon be egy számot)

Egyáltalán nem .....	1
Alig .....	2
Közepesen .....	3
Eléggé .....	4
Nagyon .....	5

23-32. Ezek a kérdések arra vonatkoznak, hogy hogyan érezte magát és hogyan alakultak a dolgai az elmúlt 4 hét alatt. Kérjük, hogy minden kérdésre azt az egy választ adja meg, amelyik a legközelebb áll ahhoz, ahogy érezte magát.

Az **elmúlt 4 hétben** mennyi ideig...

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Min- dig	Legtöbbször	Sokszor	Ritkán	Alig	Soha
23. ... érezte magát lelkesnek, tetterősnek?	1	2	3	4	5	6
24. ... volt ideges?	1	2	3	4	5	6
25. ...érezte annyira lehangoltnak magát, hogy semmi sem tudta felvidítani?	1	2	3	4	5	6
26. ... érezte magát nyugodtnak és békésnek?	1	2	3	4	5	6
27. ... volt sok energiája?	1	2	3	4	5	6
28. ... érezte magát csüggedtnek és szomorúnak?	1	2	3	4	5	6
29. ... érezte magát kimerültnek?	1	2	3	4	5	6

30. ... volt boldog?	1	2	3	4	5	6
31. ... érezte fáradtnak magát?	1	2	3	4	5	6
32. ... érezte, hogy kipihenten ébred reggel?	1	2	3	4	5	6

33. Az *elmúlt 4 hét alatt az egészsége vagy lelki problémái* mennyire akadályozták a társasági életében (pl. barátok, rokonok meglátogatása, stb.)?

(karikázzon be egy számot)

Egyáltalán nem .....	1
Alig .....	2
Közepesen .....	3
Elégé .....	4
Nagyon .....	5

### Általános egészségi állapot

34-37. Mennyire igazak, vagy hamisak a következő állítások Önre?

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Többnyire hamis	Teljesen hamis
34. Úgy tűnik, egy kicsit könnyebben betegedek meg, mint más emberek.	1	2	3	4	5
35. Ugyanolyan egészséges vagyok, mint bárki, akit ismerek.	1	2	3	4	5
36. Arra számítok, hogy romlani fog az egészségem.	1	2	3	4	5
37. Az egészségem kitűnő.	1	2	3	4	5

### Aggodalom az egészség miatt

Az *elmúlt 4 hétben* mennyi ideig...

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Min-dig	Legtöbbször	Sokszor	Ritkán	Alig	Soha
38. ... kedvetlenülítették el az egészségügyi problémái?	1	2	3	4	5	6

39. ... ejtette kétségbe az egészségi állapota?	1	2	3	4	5	6
40. ... aggódott az egészsége miatt?	1	2	3	4	5	6
41. ... nyomasztották az egészségügyi problémái?	1	2	3	4	5	6

### Kognitív funkció (gondolkodás)

Az *elmúlt 4 hétben* mennyi ideig...

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

	Min- dig	Legtöbbször	Sokszor	Ritkán	Alig	Soha
42. ... okozott Önnek nehézséget, hogy koncentráljon és gondolkozzon?	1	2	3	4	5	6
43. ... volt gondja azzal, hogy hosszú ideig figyeljen egy tevékenységre?	1	2	3	4	5	6
44. ... volt gondja az emlékezetével?	1	2	3	4	5	6
45. ... vették észre mások, pl. családtagok, vagy barátok, hogy gondjai vannak az emlékezetével vagy a koncentráció képességével?	1	2	3	4	5	6

### Szexuális funkció

46-49. A következő kérdés csoport a szexuális funkciójára és az ezzel való elégedettségére vonatkozik. Kérjük válaszoljon a lehető legpontosabban *kizárólag az elmúlt 4 hétre vonatkozóan*.

Az alábbiak mennyire jelentettek problémát Önnek az **elmúlt 4 héten**?

(Karikázzon be egy számot minden sorban)

Férfiak	Nem probléma	Enyhe probléma	Nagyobb probléma	Súlyos probléma
46. Szexuális vágy hiánya	1	2	3	4
47. Merevedési zavar	1	2	3	4
48. Orgazmus nehézség	1	2	3	4
49. Képesség a szexuális partner kielégítésére	1	2	3	4

(Karikázzon be egy számot minden sorban)



Nők	Nem probléma	Enyhe probléma	Nagyobb probléma	Súlyos probléma
46. Szexuális vágy hiánya	1	2	3	4
47. Nem megfelelő szexuális izgalom	1	2	3	4
48. Orgazmus nehézség	1	2	3	4
49. Képesség a szexuális partner kielégítésére	1	2	3	4

50. Összességében mennyire volt elégedett a szexuális funkciójával az **elmúlt 4 hétben**?

(karikázzon be egy számot)

- Nagyon elégedett .....1  
Valamennyire elégedett .....2  
Nem elégedett, de nem is elégedetlen .....3  
Valamennyire elégedetlen .....4  
Nagyon elégedetlen .....5

51. Az **elmúlt 4 hétben** a bél- és hólyagműködésével kapcsolatos problémák milyen mértékben akadályozták a megszokott társasági életében a családjával, barátaival, szomszédaival és más társasággal?

(karikázzon be egy számot)

- Egyáltalán nem .....1  
Alig .....2  
Közepesen .....3  
Elégé .....4  
Nagyon .....5

52. Az **elmúlt 4 hét alatt** a fájdalom mennyire befolyásolta az életörömét?

(karikázzon be egy számot)

- Egyáltalán nem .....1  
Alig .....2  
Közepesen .....3  
Elégé .....4  
Nagyon .....5

## ÉLETMINŐSÉG

53. Összességében hogyan értékelné az életminőségét?

Karikázzon be egy számot az alábbi skálán:



A lehetséges legjobb életminőség

A lehetséges legrosszabb  
életminőség, ugyanolyan,  
vagy rosszabb, mint a halál

54. Melyik megfogalmazás illik legjobban önre az egész életével kapcsolatban?

(karikázzon be egy számot)

Borzasztó .....	1
Boldogtalan .....	2
Többnyire elégedetlen .....	3
Kevert – körülbelül egyenlő mértékben elégedett és elégedetlen ...	4
Többnyire elégedett .....	5
Elégedett .....	6
Boldog.....	7

### 6.3. Fáradékonyság kérdőív

#### Fáradtság hatásának mértéke

Beteg száma: \_\_\_\_\_

Dátum: \_\_\_\_\_

Az alább található lista állításai leírják, milyen problémákat okozhat a fáradtság az ember életében. Minden állítást olvasson el figyelmesen. Azt a számot karikázza be, amely legjobban jellemzi, hogy milyen mértékű probléma volt Önnek a fáradtság az elmúlt négy (4) hétben, a mai napot is beleértve. Kérjük, hogy minden állításnál csak egy számot karikázzon be, és egyetlen állítást se hagyjon ki.

Mindegyik sorban egy számot karikázzon be	Nem problémá	Kis problémá	Mérsékelt problémá	Nagy problémá	Óriási problémá
1. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy figyelmetlenebb vagyok.</b>	0	1	2	3	4
2. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy jobban el vagyok szigetelve a társas kapcsolatoktól.</b>	0	1	2	3	4
3. A fáradtságom miatt <b>csökkentenem kell a munkám mennyiségét vagy a kötelezettségeimet.</b>	0	1	2	3	4
4. A fáradtságom miatt <b>szeszélyesebb vagyok.</b>	0	1	2	3	4
5. A fáradtságom miatt <b>nehezen tudok huzamos időn keresztül odafigyelni valamire.</b>	0	1	2	3	4
6. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy nem tudok tisztán gondolkodni.</b>	0	1	2	3	4
7. A fáradtságom miatt <b>kevésbé hatékonyan dolgozom. (Ez az otthoni és a nem otthoni munkára is érvényes.)</b>	0	1	2	3	4
8. A fáradtságom miatt <b>nagyobb mértékben kell másokra támaszkodnom, hogy segítsenek vagy végezzenek el helyettem teendőket.</b>	0	1	2	3	4
9. A fáradtságom miatt <b>nehezen tudok elfoglaltságokat előre eltervezni, mert a fáradtságom befolyásolhatja az elvégzésüket.</b>	0	1	2	3	4
10. A fáradtságom miatt <b>ügyetlenebb vagyok és a mozgásom esetlenebb.</b>	0	1	2	3	4

Mindegyik sorban egy számot karikázzon be	Nem problém a	Kis problém a	Mérsékelt problém a	Nagy problém a	Óriási problém a
11. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy feledékenyebb vagyok.</b>	0	1	2	3	4
12. A fáradtságom miatt <b>ingerlékenyebb vagyok, és könnyebben haragra gerjedek.</b>	0	1	2	3	4
13. A fáradtságom miatt <b>óvatosabbnak kell lennem fizikai tevékenységeim gyakoriságával és időtartamával.</b>	0	1	2	3	4
14. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok motivált, hogy fizikai megterhelést igénylő tevékenységet végezzek.</b>	0	1	2	3	4
15. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok motivált, hogy társasági tevékenységekben vegyek részt.</b>	0	1	2	3	4
16. A fáradtságom miatt <b>korlátozott mértékben vagyok képes elhagyni az otthonom.</b>	0	1	2	3	4
17. A fáradtságom miatt <b>nehezen tudok fizikai erő kifejtést huzamos időn át fenntartani.</b>	0	1	2	3	4
18. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy nehezen hozok döntéseket.</b>	0	1	2	3	4
19. A fáradtságom miatt <b>az otthonomon kívül kevés társasági kapcsolatom van.</b>	0	1	2	3	4
20. A fáradtságom miatt <b>a szokványos napi események szellemileg megterhelőek számomra.</b>	0	1	2	3	4
21. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok motivált arra, hogy bármilyen gondolkodást igénylő dolgot tegyek.</b>	0	1	2	3	4
22. A fáradtságom miatt <b>kerülöm a számomra szellemileg megterhelő helyzeteket.</b>	0	1	2	3	4
23. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy az izmaid sokkal gyengébbek a kelleténél.</b>	0	1	2	3	4
24. A fáradtságom miatt <b>a fizikai rossz közérzetem erősödött.</b>	0	1	2	3	4
25. A fáradtságom miatt <b>nehezen tudok bármilyen új dologgal foglalkozni.</b>	0	1	2	3	4

	Nem problém a	Kis problém a	Mérséke lt problém a	Nagy problém a	Óriási problém a
Mindegyik sorban egy számot karikázzon be					
26. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok képes gondolkodást igénylő feladatokat elvégezni.</b>	0	1	2	3	4
27. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, nem tudok megfelelni az emberek velem szembeni elvárásainak.</b>	0	1	2	3	4
28. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy kevésbé tudom pénzügyileg támogatni magamat és a családomat.</b>	0	1	2	3	4
29. A fáradtságom miatt <b>szexuálisan kevésbé vagyok aktív.</b>	0	1	2	3	4
30. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy nehezen rendezem a gondolataimat, amikor otthon vagy a munkában csinállok valamit.</b>	0	1	2	3	4
31. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok képes fizikai megterhelést követelő feladatokat elvégezni.</b>	0	1	2	3	4
32. A fáradtságom miatt <b>aggódom, hogy a külső megjelenésemről mások mit gondolnak.</b>	0	1	2	3	4
33. A fáradtságom miatt <b>kevésbé vagyok képes érzelmi kérdésekkel foglalkozni.</b>	0	1	2	3	4
34. A fáradtságom miatt <b>úgy érzem, hogy lelassul a gondolkodásom.</b>	0	1	2	3	4
35. A fáradtságom miatt <b>nehezemre esik koncentrálni.</b>	0	1	2	3	4
36. A fáradtságom miatt <b>nehezen tudok teljes emberként részt venni családi tevékenységekben.</b>	0	1	2	3	4
37. A fáradtságom miatt <b>korlátoznom kell a fizikai tevékenységeimet.</b>	0	1	2	3	4
38. A fáradtságom miatt <b>gyakoribb vagy hosszabb pihenésekre van szükségem.</b>	0	1	2	3	4
39. A fáradtságom miatt <b>a kelleténél kevesebb érzelmi támogatást tudok nyújtani a családomnak.</b>	0	1	2	3	4
40. A fáradtságom miatt <b>kis nehézségek nagyoknak tűnnek.</b>	0	1	2	3	4



## 7. 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 lehessenek 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. Szalczner 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-ophtalmológusként Janáky Márta Professzor Asszony, akiknek munkájuk mellett 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.



## 8. IRODALOMJEGYZÉK

- Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, Press AN, Williams PD, and Wingate A. 1999. "Defining and Measuring Fatigue." *Image--the Journal of Nursing Scholarship* 31 (1): 45–50. <https://doi.org/10.1111/J.1547-5069.1999.TB00420.X>.
- Acquadro C, Lafortune L, and Mear I. 2003. "Quality of Life in Multiple Sclerosis: Translation in French Canadian of the MSQoL-54." *Health and Quality of Life Outcomes* 1 (November). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-70>.
- Ajami S, Ahmadi G, Saghaeiannejad-Isfahani S, and Etemadifar M. 2014. "A Comparative Study on IMed(©) and European Database for Multiple Sclerosis to Propose a Common Language of Multiple Sclerosis Data Elements." *Journal of Education and Health Promotion* 3 (1): 107. <https://doi.org/10.4103/2277-9531.145894>.
- Ajdacic-Gross V, Schmid M, Mutsch M, Steinemann N, von Wyl V, and Bopp M. 2017. "The Change in the Sex Ratio in Multiple Sclerosis Is Driven by Birth Cohort Effects." *European Journal of Neurology* 24 (1): 98–104. <https://doi.org/10.1111/ENE.13160>.
- Amato MP. 2012. "Cognitive and Psychosocial Issues in Pediatric Multiple Sclerosis: Where We Are and Where We Need to Go." *Neuropediatrics* 43 (4): 174–75. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1324400>.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, Malentacchi G, et al. 2010. "Relevance of Cognitive Deterioration in Early Relapsing-Remitting MS: A 3-Year Follow-up Study." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (12): 1474–82. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ricchiuti L, De Caro MF, Patti F, Vecchio R, Sorbi S, and Trojano M. 2006. "The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: Normative Values with Age, Education and Gender Corrections in an Italian Population." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 12 (6): 787–93. <https://doi.org/10.1177/1352458506070933>.
- Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Battaglini M, et al. 2008. "Cognitive Assessment and Quantitative Magnetic Resonance Metrics Can Help to

- Identify Benign Multiple Sclerosis." *Neurology* 71 (9): 632–38.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000324621.58447.00>.
- Amtmann D, Bamer AM, Kim J, Chung H, and Salem R. 2018. "People with Multiple Sclerosis Report Significantly Worse Symptoms and Health Related Quality of Life than the US General Population as Measured by PROMIS and NeuroQoL Outcome Measures." *Disability and Health Journal* 11 (1): 99–107.  
<https://doi.org/10.1016/J.DHJO.2017.04.008>.
- Andreasen AK, Spliid PE, Andersen H, and Jakobsen J. 2010. "Fatigue and Processing Speed Are Related in Multiple Sclerosis." *European Journal of Neurology* 17 (2): 212–18.  
<https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2009.02776.X>.
- Armutlu K, Keser I, Korkmaz N, Akbiyik DI, Sümbüloğlu V, Güney Z, and Karabudak R. 2007. "Psychometric Study of Turkish Version of Fatigue Impact Scale in Multiple Sclerosis Patients." *Journal of the Neurological Sciences* 255 (1–2): 64–68.  
<https://doi.org/10.1016/J.JNS.2007.01.073>.
- Ayatollahi P, Nafissi S, Eshraghian MR, Kaviani H, and Tarazi A. 2007. "Impact of Depression and Disability on Quality of Life in Iranian Patients with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (2): 275–77.  
<https://doi.org/10.1177/1352458506070960>.
- Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Rajimi L 2005. "Validation of The Spanish Version of The MSQoL-%54" *Multiple Sclerosis Journal* 11: (Suppl 1) 361.
- Bailey A, Channon S, and Beaumont JG. 2007. "The Relationship between Subjective Fatigue and Cognitive Fatigue in Advanced Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (1): 73–80. <https://doi.org/10.1177/1352458506071162>.
- Bakshi R. 2003. "Fatigue Associated with Multiple Sclerosis: Diagnosis, Impact and Management." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9 (3): 219–27.  
<https://doi.org/10.1191/1352458503MS904OA>.
- Bakshi R. 2005. "Magnetic Resonance Imaging Advances in Multiple Sclerosis." *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 15 (4 Suppl).  
<https://doi.org/10.1177/1051228405283362>.
- Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet ML, and Kinkel WR. 1998. "High-Resolution

- Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Shows Both Global and Regional Cerebral Hypometabolism in Multiple Sclerosis." *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 8 (4): 228–34.  
<https://doi.org/10.1111/JON199884228>.
- Barnett MH, and Sutton I. 2006. "The Pathology of Multiple Sclerosis: A Paradigm Shift." *Current Opinion in Neurology* 19 (3): 242–47.  
<https://doi.org/10.1097/01.WCO.0000227032.47458.CB>.
- Bauer HJ. 1987. "Multiple Sclerosis in Europe." *Journal of Neurology* 234 (4): 195–206.  
<https://doi.org/10.1007/BF00618250>.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, and Ranieri W. 1996. "Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in Psychiatric Outpatients." *Journal of Personality Assessment* 67 (3): 588–97.  
[https://doi.org/10.1207/S15327752JPA6703\\_13](https://doi.org/10.1207/S15327752JPA6703_13).
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, and Miller NR. 1992. "A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. The Optic Neuritis Study Group." *The New England Journal of Medicine* 326 (9): 581–88.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199202273260901>.
- Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, and Myhr KM. 2008. "Depression and Anxiety amongst Multiple Sclerosis Patients." *European Journal of Neurology* 15 (3): 239–45. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2007.02041.X>.
- Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, and Vécsei L. 2001. "The Prevalence of Multiple Sclerosis, Distribution of Clinical Forms of the Disease and Functional Status of Patients in Csongrád County, Hungary." *European Neurology* 46 (4): 206–9. <https://doi.org/10.1159/000050806>.
- Bencsik K, Rajda C, Klivényi P, Járdánházy T, and Vécsei L. 1998. "The Prevalence of Multiple Sclerosis in the Hungarian City of Szeged." *Acta Neurologica Scandinavica* 97 (5): 315–19. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1998.TB05959.X>.
- Bencsik K, Sandi D, Biernacki T, Kincses Z, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, and Vécsei L. 2017. "[The Multiple Sclerosis Registry of Szeged]." *Ideggyogyaszati Szemle* 70 (9–10): 301–6.  
<https://doi.org/10.18071/ISZ.70.0301>.

- Benedict RH. 2005. "Effects of Using Same- versus Alternate-Form Memory Tests during Short-Interval Repeated Assessments in Multiple Sclerosis." *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 11 (6): 727–36.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617705050782>.
- Benedict RHB., Schretlen, D, Groninger, L, Dobraski, M, Shpritz, B 1996. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8(2), 145–153. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.8.2.145>
- Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, and Weinstock-Guttman B. 2006. "Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)." *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 12 (4): 549–58. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060723>.
- Benedict RH, and Zgaljardic DJ. 1998. "Practice Effects during Repeated Administrations of Memory Tests with and without Alternate Forms." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 20 (3): 339–52. <https://doi.org/10.1076/JCEN.20.3.339.822>.
- Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, et al. 2002. "Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach." *The Clinical Neuropsychologist* 16 (3): 381–97.  
<https://doi.org/10.1076/CLIN.16.3.381.13859>.
- Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, et al. 2012. "Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International Standards for Validation." *BMC Neurology* 12 (July). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>.
- Benito-León J, Morales JM, and Rivera-Navarro J. 2002. "Health-Related Quality of Life and Its Relationship to Cognitive and Emotional Functioning in Multiple Sclerosis Patients." *European Journal of Neurology* 9 (5): 497–502. <https://doi.org/10.1046/J.1468-1331.2002.00450.X>.
- Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, and Mitchell A. 2003. "A Review about the Impact of Multiple Sclerosis on Health-Related Quality of Life." *Disability and Rehabilitation* 25 (23): 1291–1303. <https://doi.org/10.1080/09638280310001608591>.

- Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, and Kobelt G. 2006. "Costs and Quality of Life of Multiple Sclerosis in Sweden." *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care* 7 Suppl 2 (2 SUPPL.).  
<https://doi.org/10.1007/S10198-006-0379-5>.
- Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, Fazekas F, Hojs Fabjan T, Horáková D, Illes Z, et al. 2018. "Management of Multiple Sclerosis Patients in Central European Countries: Current Needs and Potential Solutions." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 11 (January). <https://doi.org/10.1177/1756286418759189>.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, and Gilson BS. 1981. "The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure." *Medical Care* 19 (8): 787–805. <https://doi.org/10.1097/00005650-198108000-00001>.
- Bermel RA, Rae-Grant AD, and Fox RJ. 2010. "Diagnosing Multiple Sclerosis at a Later Age: More than Just Progressive Myelopathy." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (11): 1335–40. <https://doi.org/10.1177/1352458510377334>.
- Berzins SA, Bulloch AG, Burton JM, Dobson KS, Fick GH, and Patten SB. 2017. "Determinants and Incidence of Depression in Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study." *Journal of Psychosomatic Research* 99 (August): 169–76.  
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2017.06.012>.
- Biernacki T, Sandi D, Friczka-Nagy Z, Kincses ZT, Füvesi J, Laczkó R, Kokas Z, Klivényi P, Vécsei L, and Bencsik K. 2020. "Epidemiology of Multiple Sclerosis in Central Europe, Update from Hungary." *Brain and Behavior* 10 (5). <https://doi.org/10.1002/BRB3.1598>.
- Bobholz JA, and Rao SM. 2003. "Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Review of Recent Developments." *Current Opinion in Neurology* 16 (3): 283–88.  
<https://doi.org/10.1097/01.WCO.0000073928.19076.84>.
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, and Uitdehaag BMJ. 2017. "Prevalence of Depression and Anxiety in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the Neurological Sciences* 372 (January): 331–41. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2016.11.067>.
- Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, Gibbons LE, Moore D, and Kraft GH. 2004. "Alcohol and Drug Abuse among Persons with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills,*

- Basingstoke, England*) 10 (1): 35–40. <https://doi.org/10.1191/1352458504MS9890A>.
- Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, and Brochet B. 2006. “Evidence of Cognitive Compensation Associated with Educational Level in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.” *Journal of the Neurological Sciences* 251 (1–2): 23–28. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2006.08.002>.
- Bove R, and Chitnis T. 2014. “The Role of Gender and Sex Hormones in Determining the Onset and Outcome of Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (5): 520–26. <https://doi.org/10.1177/1352458513519181>.
- Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Patti F, Chisari C, et al. 2019. “Aging with Multiple Sclerosis: Prevalence and Profile of Cognitive Impairment.” *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40 (8): 1651–57. <https://doi.org/10.1007/S10072-019-03875-7>.
- Brass SD, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, and Bakshi R. 2006. “Cognitive Impairment Is Associated with Subcortical Magnetic Resonance Imaging Grey Matter T2 Hypointensity in Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 12 (4): 437–44. <https://doi.org/10.1191/135248506MS13010A>.
- Briggs FB, and Hill E. 2020. “Estimating the Prevalence of Multiple Sclerosis Using 56.6 Million Electronic Health Records from the United States.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 26 (14): 1948–52. <https://doi.org/10.1177/1352458519864681>.
- Brønnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, and Koch-Henriksen N. 2005. “Suicide among Danes with Multiple Sclerosis.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (10): 1457–59. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2004.056747>.
- Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, and Stenager E. 2004. “Trends in Survival and Cause of Death in Danish Patients with Multiple Sclerosis.” *Brain : A Journal of Neurology* 127 (Pt 4): 844–50. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWH104>.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, and Thompson AJ. 2014. “Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A Growing Global Problem with Widespread Inequity.” *Neurology* 83 (11): 1022–24.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>.

- Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Lepège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, Gandek B, et al. 1998. "Translating Health Status Questionnaires and Evaluating Their Quality: The IQOLA Project Approach. International Quality of Life Assessment." *Journal of Clinical Epidemiology* 51 (11): 913–23. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00082-1).
- Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, and Bahmanyar S. 2017. "Mortality Trends for Multiple Sclerosis Patients in Sweden from 1968 to 2012." *Neurology* 89 (6): 555–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004216>.
- Burns MN, Nawacki E, Siddique J, Pelletier D, and Mohr DC. 2013. "Prospective Examination of Anxiety and Depression before and during Confirmed and Pseudoexacerbations in Patients with Multiple Sclerosis." *Psychosomatic Medicine* 75 (1): 76–82. <https://doi.org/10.1097/PSY.0B013E3182757B2B>.
- Butler E, Matcham F, and Chalder T. 2016. "A Systematic Review of Anxiety amongst People with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 10 (November): 145–68. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2016.10.003>.
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, et al. 2009. "Cortical Lesions and Atrophy Associated with Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *Archives of Neurology* 66 (9): 1144–50. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUROL.2009.174>.
- Carotenuto A, Moccia M, Costabile T, Signoriello E, Paolicelli D, Simone M, Lus G, Brescia Morra V, and Lanzillo R. 2019. "Associations between Cognitive Impairment at Onset and Disability Accrual in Young People with Multiple Sclerosis." *Scientific Reports* 9 (1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-54153-7>.
- Charcot JM 1868. "Histologie de la sclérose an plaques" Paris
- Charcot JM, Harris R. 1991. Clinical lectures on diseases of the nervous system. Tavistock/Routledge, London ; New York.
- Chiaravalloti ND, and DeLuca J. 2008. "Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *The Lancet Neurology* 7 (12): 1139–51. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).
- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, and Pozzilli C. 1995. "Fatigue in MS Is Associated with Specific Clinical Features." *Acta Neurologica*

- Scandinavica* 92 (5): 353–55. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1995.TB00145.X>.
- Compston A. 2004. “‘The Marvellous Harmony of the Nervous Parts’: The Origins of Multiple Sclerosis.” *Clinical Medicine (London, England)* 4 (4): 346–54. <https://doi.org/10.7861/CLINMEDICINE.4-4-346>.
- Compston A, and Coles A. 2002. “Multiple Sclerosis.” *Lancet (London, England)* 359 (9313): 1221–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08220-X).
- Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, and Thompson AJ. 1992. “EDMUS, a European Database for Multiple Sclerosis.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55 (8): 671–76. <https://doi.org/10.1136/JNNP.55.8.671>.
- Confavreux C, and Vukusic S. 2006. “Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept.” *Brain : A Journal of Neurology* 129 (Pt 3): 606–16. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWL007>.
- Corfield F, and DW Langdon. 2018. “A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS).” *Neurology and Therapy* 2018 7:2 7 (2): 287–306. <https://doi.org/10.1007/S40120-018-0102-3>.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. 1987. The California verbal learning test: Research edition, adult version. San Antonio, TX: The Psychological Corporation
- Dean G, and Kurtzke JF. 1971. “On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa.” *British Medical Journal* 3 (5777): 725–29. <https://doi.org/10.1136/BMJ.3.5777.725>.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, and Guillemin F. 2007. “Validity of a French Version of the Fatigue Impact Scale in Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (8): 1026–32. <https://doi.org/10.1177/1352458507077942>.
- DeLuca GC, Yates RL, Beale H, and Morrow SA. 2015. “Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights.” *Brain Pathology* 25 (1): 79–98. <https://doi.org/10.1111/BPA.12220>.
- DeLuca GC, Yates RL, Beale H, and Morrow SA. 2015. “Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights.” *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 25 (1): 79–98. <https://doi.org/10.1111/BPA.12220>.



- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, and Muggeo M. 1999. "Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study." *Diabetes Care* 22 (5): 756–61. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.22.5.756>.
- Demakis GJ, Buchanan R, and Dewald L. 2009. "A Longitudinal Study of Cognition in Nursing Home Residents with Multiple Sclerosis." *Disability and Rehabilitation* 31 (21): 1734–41. <https://doi.org/10.1080/09638280902738664>.
- Diker S, Has AC, Kurne A, Göçmen R, Oğuz KK, and Karabudak R. 2016. "The Association of Cognitive Impairment with Gray Matter Atrophy and Cortical Lesion Load in Clinically Isolated Syndrome." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 10 (November): 14–21. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2016.08.008>.
- Dittner AJ, Wessely SC, and Brown RG. 2004. "The Assessment of Fatigue: A Practical Guide for Clinicians and Researchers." *Journal of Psychosomatic Research* 56 (2): 157–70. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4).
- Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, and Benedict RH. 2012. "Cross Cultural Validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)." *The Clinical Neuropsychologist* 26 (7): 1186–1200. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>.
- Ebers GC. 2001. "Natural History of Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 71 Suppl 2 (Suppl 2). [https://doi.org/10.1136/JNNP.71.SUPPL\\_2.II16](https://doi.org/10.1136/JNNP.71.SUPPL_2.II16).
- Egner A, Phillips VL, Vora R, and Wiggers E. 2003. "Depression, Fatigue, and Health-Related Quality of Life among People with Advanced Multiple Sclerosis: Results from an Exploratory Telerehabilitation Study." *NeuroRehabilitation* 18 (2): 125–33. <https://doi.org/10.3233/NRE-2003-18205>.
- El-Wahsh S, Ballard K, Kumfor F, and Bogaardt H. 2019. "Prevalence of Self-Reported Language Impairment in Multiple Sclerosis and the Association with Health-Related Quality of Life: An International Survey Study." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 39 (April). <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2019.101896>.
- Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, Koch M, et al. 2013. "Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in the Americas: A Systematic Review." *Neuroepidemiology* 40 (3): 195–210. <https://doi.org/10.1159/000342779>.

- Feinstein A, and Pavisian B. 2017. "Multiple Sclerosis and Suicide." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (7): 923–27.  
<https://doi.org/10.1177/1352458517702553>.
- Feinstein A, Magalhaes, S, Richard, JF, Audet, B, Moore, C. 2014. "the Link Between Multiple Sclerosis and Depression." *Nature Reviews Neurology* 10(9):507-17.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, Ron M, and Comi G. 2010. "The Contribution of MRI in Assessing Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *Neurology* 75 (23): 2121–28.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318200D768>.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, and Murray TJ. 1994. "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 21 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1017/S0317167100048691>.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, and Schlech WF. 1994. "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale." *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 18 Suppl 1: S79–83. [https://doi.org/10.1093/CLINIDS/18.SUPPLEMENT\\_1.S79](https://doi.org/10.1093/CLINIDS/18.SUPPLEMENT_1.S79).
- Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, Abdelalim A, et al. 2019. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." *JAMA Oncology* 5 (12): 1749–68. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2019.2996>.
- Flachenecker P, and Meissner H. 2008. "Fatigue in Multiple Sclerosis Presenting as Acute Relapse: Subjective and Objective Assessment." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (2): 274–77. <https://doi.org/10.1177/1352458507082480>.
- Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, and Rieckmann P. 2004. "Cytokine mRNA Expression in Patients with Multiple Sclerosis and Fatigue." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 10 (2): 165–69.  
<https://doi.org/10.1191/1352458504MS9910A>.
- Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, Confavreux C, et al.

2014. "Multiple Sclerosis Registries in Europe - Results of a Systematic Survey." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (11): 1523–32.  
<https://doi.org/10.1177/1352458514528760>.
- Flachenecker P, and Stuke K. 2008. "National MS Registries." *Journal of Neurology* 255 Suppl (SUPPL. 6): 102–8. <https://doi.org/10.1007/S00415-008-6019-5>.
- Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, and Toyka KV. 2002. "Fatigue in Multiple Sclerosis: A Comparison of Different Rating Scales and Correlation to Clinical Parameters." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 8 (6): 523–26. <https://doi.org/10.1191/1352458502MS8390A>.
- Flensner G, Ek AC, and Söderhamn O. 2005. "Reliability and Validity of the Swedish Version of the Fatigue Impact Scale (FIS)." *Scandinavian Journal of Occupational Therapy* 12 (4): 170–80. <https://doi.org/10.1080/11038120510031806>.
- Ford H, Trigwell P, and Johnson M. 1998. "The Nature of Fatigue in Multiple Sclerosis." *Journal of Psychosomatic Research* 45 (1): 33–38. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00004-X).
- Fox RJ, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, and Kister I. 2015. "Prevalence of Multiple Sclerosis Symptoms across Lifespan: Data from the NARCOMS Registry." *Neurodegenerative Disease Management* 5 (6 Suppl): 3–10.  
<https://doi.org/10.2217/NMT.15.55>.
- Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, and Wasserman D. 2003. "Elevated Suicide Risk among Patients with Multiple Sclerosis in Sweden." *Neuroepidemiology* 22 (2): 146–52.  
<https://doi.org/10.1159/000068746>.
- Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, Jakab G, Csépanyi T, Jobbágy Z, Lencsés G, Vécsei L, and Bencsik K. 2016. "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." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 7 (May): 26–32. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2016.02.006>.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, Weill A, et al. 2010. "Geographic Variations of Multiple Sclerosis in France." *Brain : A Journal of Neurology* 133 (Pt 7): 1889–99. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ134>.

- Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, and Baumhackl U. 2001. "Depression and Quality of Life in Multiple Sclerosis." *Acta Neurologica Scandinavica* 104 (5): 257–61. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2001.00022.X>.
- Füvesi J, Bencsik K, Benedek K, Mátyás K, Mészáros E, Rajda C, Losonczy E, Fricska-Nagy Z, and Vécsei L. 2008. "Cross-Cultural Adaptation and Validation of the 'Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (3): 391–98. <https://doi.org/10.1177/1352458507082724>.
- Gajofatto A, Stefani A, Turatti M, Bianchi MR, Lira MG, Moretto G, Salviati A, and Benedetti MD. 2013. "Prevalence of Multiple Sclerosis in Verona, Italy: An Epidemiological and Genetic Study." *European Journal of Neurology* 20 (4): 697–703. <https://doi.org/10.1111/ENE.12045>.
- Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, Sperling RA, Khoury SJ, Guttmann CR, and Weiner HL. 2007. "Cognitive Dysfunction in Patients with Clinically Isolated Syndromes or Newly Diagnosed Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (8): 1004–10. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>.
- Glanz BI, Dégano IR, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, and Healy BC. 2012. "Work Productivity in Relapsing Multiple Sclerosis: Associations with Disability, Depression, Fatigue, Anxiety, Cognition, and Health-Related Quality of Life." *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 15 (8): 1029–35. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2012.07.010>.
- Gold SM, Schulz H, Mönch A, Schulz KH, and Heesen C. 2003. "Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Does Not Affect Reliability and Validity of Self-Report Health Measures." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9 (4): 404–10. <https://doi.org/10.1191/1352458503MS9270A>.
- Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, Langdon D, et al. 2012. "Survival in MS: A Randomized Cohort Study 21 Years after the Start of the Pivotal IFN $\beta$ -1b Trial." *Neurology* 78 (17): 1315–22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182535CF6>.
- Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, Cook SD, O'Donnell T, Reder AT, Kremenchutzky M, et al.

2012. "Cause of Death in MS: Long-Term Follow-up of a Randomised Cohort, 21 Years after the Start of the Pivotal IFN $\beta$ -1b Study." *BMJ Open* 2 (6).  
<https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2012-001972>.
- Goretti B, Ghezzi A, Portaccio E, Lori S, Zipoli V, Razzolini L, Moidola L, et al. 2010. "Psychosocial Issue in Children and Adolescents with Multiple Sclerosis." *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31 (4): 467–70. <https://doi.org/10.1007/S10072-010-0281-X>.
- Goverover Y, Genova HM, Hillary FG, and DeLuca J. 2007. "The Relationship between Neuropsychological Measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living Task in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (5): 636–44. <https://doi.org/10.1177/1352458506072984>.
- Grytten Torkildsen N, and Myhr KM. 2015. "Time Trends in the Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Norway during Eight Decades." *Acta Neurologica Scandinavica* 132 (199): 29–36. <https://doi.org/10.1111/ANE.12428>.
- Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, and Myhr KM. 2008. "Survival and Cause of Death in Multiple Sclerosis: Results from a 50-Year Follow-up in Western Norway." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (9): 1191–98.  
<https://doi.org/10.1177/1352458508093890>.
- Hader WJ. 2010. "Disability and Survival of Multiple Sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan." *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 37 (1): 28–35. <https://doi.org/10.1017/S0317167100009616>.
- Hadjimichael O, Vollmer T, and Oleen-Burkey M. 2008. "Fatigue Characteristics in Multiple Sclerosis: The North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Survey." *Health and Quality of Life Outcomes* 6 (November).  
<https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-100>.
- Hammond SR, English DR, and McLeod JG. 2000. "The Age-Range of Risk of Developing Multiple Sclerosis: Evidence from a Migrant Population in Australia." *Brain : A Journal of Neurology* 123 ( Pt 5 (5): 968–74. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/123.5.968>.
- Hartung DM. 2021. "Economics of Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies in the USA". *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2021) 21:28

<https://doi.org/10.1007/s11910-021-01118-x>

- Häuser W, Almouhtasseb R, Muthny FA, and Grandt D. 2003. “[Validation of a German Version of the Fatigue Impact Scale FIS-D].” *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 41 (10): 973–82. <https://doi.org/10.1055/S-2003-42927>.
- Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, and Gold SM. 2006. “Fatigue in Multiple Sclerosis: An Example of Cytokine Mediated Sickness Behaviour?” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (1): 34–39. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2005.065805>.
- Henry A, Tourbah A, Camus G, Deschamps R, Mailhan L, Castex C, Gout O, and Montreuil M. 2019. “Anxiety and Depression in Patients with Multiple Sclerosis: The Mediating Effects of Perceived Social Support.” *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 27 (January): 46–51. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2018.09.039>.
- Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, Perrine K, Myers LW, and Ellison GW. 1996. “A Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients with Epilepsy, Diabetes and Multiple Sclerosis.” *Epilepsy Research* 25 (2): 113–18. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(96\)00024-1](https://doi.org/10.1016/0920-1211(96)00024-1).
- Hillert J, and Stawiarz L. 2015. “The Swedish MS Registry – Clinical Support Tool and Scientific Resource.” *Acta Neurologica Scandinavica* 132 (199): 11–19. <https://doi.org/10.1111/ANE.12425>.
- Hirst C, Swingler R, Compston DA, Ben-Shlomo Y, and Robertson NP. 2008. “Survival and Cause of Death in Multiple Sclerosis: A Prospective Population-Based Study.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (9): 1016–21. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2007.127332>.
- Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, and van Leeuwen FE. 2006. “Cause-Specific Mortality in Long-Term Survivors of Breast Cancer: A 25-Year Follow-up Study.” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 64 (4): 1081–91. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2005.10.022>.
- Hyarat SY, Subih M, Rayan A, Salami I, and Harb A. 2019. “Health Related Quality of Life Among Patients With Multiple Sclerosis: The Role of Psychosocial Adjustment to Illness.” *Archives of Psychiatric Nursing* 33 (1): 11–16.

<https://doi.org/10.1016/J.APNU.2018.08.006>.

Hynčicová E, Vyhnálek M, Kalina A, Martinkovič L, Nikolai T, Lisý J, Hort J, Meluzínová E, and Laczó J. 2017. "Cognitive Impairment and Structural Brain Changes in Patients with Clinically Isolated Syndrome at High Risk for Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 264 (3): 482–93. <https://doi.org/10.1007/S00415-016-8368-9>.

Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N, Oguz M, Callioglu B, Gokce N, and Bahar Z. 2006. "Cross-Cultural Adaptation and Validation of Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish Multiple Sclerosis Sample." *Journal of the Neurological Sciences* 240 (1–2): 77–80. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2005.09.009>.

Iljicsov A, Simó M, Tegze N, Szócska M, Mátyus P, and Bereczki D. 2019. "[Multiple Sclerosis in Central Hungary: Experiences and Future Possibilities of Developing a Local Database]." *Orvosi Hetilap* 160 (4): 131–37. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31274>.

Iriarte J, Subirá ML, and Castro P. 2000. "Modalities of Fatigue in Multiple Sclerosis: Correlation with Clinical and Biological Factors." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6 (2): 124–30. <https://doi.org/10.1177/135245850000600212>.

Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, Ramasamy DP, et al. 2014. "Brain Atrophy and Disability Progression in Multiple Sclerosis Patients: A 10-Year Follow-up Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 85 (10): 1109–15. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2013-306906>.

Janardhan V, and Bakshi R. 2002. "Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: The Impact of Fatigue and Depression." *Journal of the Neurological Sciences* 205 (1): 51–58. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00312-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00312-X).

Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG, Passchier J, and Hintzen RQ. 2003a. "Anxiety and Depression Influence the Relation between Disability Status and Quality of Life in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9 (4): 397–403. <https://doi.org/10.1191/1352458503MS9300A>.

Johnson SK, Lange G, DeLuca J, Korn LR, and Natelson B. 1997. "The Effects of Fatigue on Neuropsychological Performance in Patients with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Depression." *Applied Neuropsychology* 4 (3): 145–53. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0403\\_1](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0403_1).

- Kang JH, Chen YH, and Lin HC. 2010. "Comorbidities amongst Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Controlled Study." *European Journal of Neurology* 17 (9): 1215–19. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2010.02971.X>.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, et al. 2013. "Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Europe: A Systematic Review." *BMC Neurology* 13 (September). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>.
- Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, and Tremlett H. 2012. "Relative Mortality and Survival in Multiple Sclerosis: Findings from British Columbia, Canada." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2011-300616>.
- Kinsinger SW, Lattie E, and Mohr DC. 2010. "Relationship between Depression, Fatigue, Subjective Cognitive Impairment, and Objective Neuropsychological Functioning in Patients with Multiple Sclerosis." *Neuropsychology* 24 (5): 573–80. <https://doi.org/10.1037/A0019222>.
- Király A, Szabó N, Tóth E, Csete G, Faragó P, Kocsis K, Must A, Vécsei L, and Kincses ZT. 2016. "Male Brain Ages Faster: The Age and Gender Dependence of Subcortical Volumes." *Brain Imaging and Behavior* 10 (3): 901–10. <https://doi.org/10.1007/S11682-015-9468-3>.
- Klupka-Sarić I, Ristić S, Sepčić J, Kapović M, Peterlin B, Materljan E, Jurisić T, Mamić DM, Burina A, and Sulentić V. 2007. "Epidemiology of Multiple Sclerosis in Western Herzegovina." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 109 (9): 779–83. <https://doi.org/10.1016/J.CLINURO.2007.07.014>.
- Koch-Henriksen N. 1999. "The Danish Multiple Sclerosis Registry: A 50-Year Follow-Up." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 5 (4): 293–96. <https://doi.org/10.1177/135245859900500418>.
- Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, and Stenager E. 1998. "Underlying Cause of Death in Danish Patients with Multiple Sclerosis: Results from the Danish Multiple Sclerosis Registry." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65 (1): 56–59. <https://doi.org/10.1136/JNNP.65.1.56>.
- Koch-Henriksen N, and Hyllested K. 1988. "Epidemiology of Multiple Sclerosis: Incidence and



- Prevalence Rates in Denmark 1948-64 Based on the Danish Multiple Sclerosis Registry.” *Acta Neurologica Scandinavica* 78 (5): 369–80. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1988.TB03672.X>.
- Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, and Magyari M. 2018. “Incidence of MS Has Increased Markedly over Six Decades in Denmark Particularly with Late Onset and in Women.” *Neurology* 90 (22): e1954–63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005612>.
- Koch-Henriksen N, Magyari M, and Laursen B. 2015a. “Registers of Multiple Sclerosis in Denmark.” *Acta Neurologica Scandinavica* 132 (199): 4–10. <https://doi.org/10.1111/ANE.12424>.
- Koch MW, Patten S, Berzins S, Zhornitsky S, Greenfield J, Wall W, and Metz LM. 2015. “Depression in Multiple Sclerosis: A Long-Term Longitudinal Study.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21 (1): 76–82. <https://doi.org/10.1177/1352458514536086>.
- Koenig KA, Sakaie KE, Lowe MJ, Lin J, Stone L, Bermel RA, Beall EB, Rao SM, Trapp BD, and Phillips MD. 2014. “Hippocampal Volume Is Related to Cognitive Decline and Fornix Diffusion Measures in Multiple Sclerosis.” *Magnetic Resonance Imaging* 32 (4): 354–58. <https://doi.org/10.1016/J.MRI.2013.12.012>.
- Komoly S. 2005. “Experimental Demyelination Caused by Primary Oligodendrocyte Dystrophy. Regional Distribution of the Lesions in the Nervous System of Mice [Corrected].” *Ideggyogyaszati Szemle* 58 (1–2): 40–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15884397/>.
- Komoly S, Hudson LD, Webster HD, and Bondy CA. 1992. “Insulin-like Growth Factor I Gene Expression Is Induced in Astrocytes during Experimental Demyelination.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (5): 1894–98. <https://doi.org/10.1073/PNAS.89.5.1894>.
- Komoly S, Jeyasingham MD, Pratt OE, and Lantos PL. 1987. “Decrease in Oligodendrocyte Carbonic Anhydrase Activity Preceding Myelin Degeneration in Cuprizone Induced Demyelination.” *Journal of the Neurological Sciences* 79 (1–2): 141–48. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(87\)90268-1](https://doi.org/10.1016/0022-510X(87)90268-1).

- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, and Ilsbroukx S. 2008. "Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature." *Neurorehabilitation and Neural Repair* 22 (1): 91–100. <https://doi.org/10.1177/1545968306298934>.
- Kroencke DC, Lynch SG, and Denney DR. 2000. "Fatigue in Multiple Sclerosis: Relationship to Depression, Disability, and Disease Pattern." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6 (2): 131–36. <https://doi.org/10.1177/135245850000600213>.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, and Scheinberg LC. 1988. "Fatigue in Multiple Sclerosis." *Archives of Neurology* 45 (4): 435–37. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1988.00520280085020>.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, et al. 2013. "International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group Criteria for Pediatric Multiple Sclerosis and Immune-Mediated Central Nervous System Demyelinating Disorders: Revisions to the 2007 Definitions." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19 (10): 1261–67. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, and Steinberg AD. 1989. "The Fatigue Severity Scale. Application to Patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus." *Archives of Neurology* 46 (10): 1121–23. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1989.00520460115022>.
- Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, and Stelmasiak Z. 2010. "Selected Aspects of the Epidemiology of Multiple Sclerosis in Poland - a Multicentre Pilot Study." *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 44 (5): 443–52. [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60134-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60134-1).
- Kunkel A, Fischer M, Faiss J, Dähne D, Köhler W, and Faiss JH. 2015. "Impact of Natalizumab Treatment on Fatigue, Mood, and Aspects of Cognition in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *Frontiers in Neurology* 6 (MAY). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2015.00097>.
- Kurtzke JF. 1983. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33 (11): 1444–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>.
- Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, Sarasoja T, Hartikainen P, Atula S, Tienari PJ, and Soilu-Hänninen M. 2019. "Multiple Sclerosis in Finland 2018-Data from the National

- Register." *Acta Neurologica Scandinavica* 140 (5): 303–11.  
<https://doi.org/10.1111/ANE.13145>.
- Laer G. Quality of Life and Mental Health Care. Philadelphia, PA: *Wrightson Biomedical*: 1999.
- Langdon DW. 2011. "Cognition in Multiple Sclerosis." *Current Opinion in Neurology* 24 (3): 244–49. <https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E328346A43B>.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, et al. 2012a. "Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (6): 891–98. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>.
- Langdon DW, D Tomic, IK Penner, P Calabrese, G Cutter, DA. Häring, F Dahlke, and L Kappos. 2021. "Baseline Characteristics and Effects of Fingolimod on Cognitive Performance in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *European Journal of Neurology*, August, ene.15081. <https://doi.org/10.1111/ENE.15081>.
- Lassmann H, van Horssen J, and Mahad D. 2012. "Progressive Multiple Sclerosis: Pathology and Pathogenesis." *Nature Reviews. Neurology* 8 (11): 647–56.  
<https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2012.168>.
- Lassmann H, Brück W, and Lucchinetti CF. 2007. "The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview." *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 17 (2): 210–18.  
<https://doi.org/10.1111/J.1750-3639.2007.00064.X>.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, and Edan G. 2010. "Evidence for a Two-Stage Disability Progression in Multiple Sclerosis." *Brain : A Journal of Neurology* 133 (Pt 7): 1900–1913. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ076>.
- Leray E, Morrissey S, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, and Edan G. 2007. "Long-Term Survival of Patients with Multiple Sclerosis in West France." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (7): 865–74.  
<https://doi.org/10.1177/1352458507077410>.
- Lerdal A, Celius EG, and Moum T. 2003. "Fatigue and Its Association with Sociodemographic Variables among Multiple Sclerosis Patients." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9 (5): 509–14. <https://doi.org/10.1191/1352458503MS9430A>.
- Lobensatz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kollegger H 2004. "Factors Influencing

Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients : Disability, Depressive Mood, Fatigue and Sleep Quality" *Acta Neurologica Scandinavica* 110(1):6-13

Łobińska A, Stelmasiak Z. "[Epidemiological aspects of multiple sclerosis in Lublin (Poland)]". *Neurol Neurochir Pol.* 2004 Sep-Oct;38(5):361-6.

Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. 2016. "Defining Secondary Progressive Multiple Sclerosis." *Brain : A Journal of Neurology* 139 (Pt 9): 2395–2405. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWW173>.

Losonczi E, Bencsik K, Rajda C, Lencsés G, Török M, and Vécsei L. 2011. "Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian Patients with Multiple Sclerosis." *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 20 (2): 301–6. <https://doi.org/10.1007/S11136-010-9749-7>.

Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, and Komoly S. 2000. "Axonal Changes in Chronic Demyelinated Cervical Spinal Cord Plaques." *Brain : A Journal of Neurology* 123 ( Pt 2 (2): 308–17. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/123.2.308>.

Lublin FD, and Reingold SC. 1996a. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: Results of an International Survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." *Neurology* 46 (4): 907–11. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. 2014. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions." *Neurology* 83 (3): 278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, and Lassmann H. 2000. "Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination." *Annals of Neurology* 47 (6): 707–17. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q).

Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, and Grytten N. 2017. "Survival and Cause of Death in Multiple Sclerosis: A 60-Year Longitudinal Population Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 88 (8): 621–25. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2016-315238>.

Magyari M, Koch-Henriksen N, and Sørensen PS. 2016. "The Danish Multiple Sclerosis

- Treatment Register." *Clinical Epidemiology* 8 (October): 549–52.  
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S99500>.
- Magyari M, and Sorensen PS. 2019. "The Changing Course of Multiple Sclerosis: Rising Incidence, Change in Geographic Distribution, Disease Course, and Prognosis." *Current Opinion in Neurology* 32 (3): 320–26.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000695>.
- Maor Y, Olmer L, and Mozes B. 2001. "The Relation between Objective and Subjective Impairment in Cognitive Function among Multiple Sclerosis Patients--the Role of Depression." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 7 (2): 131–35.  
<https://doi.org/10.1177/135245850100700209>.
- Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, Lampinen S, Scott JC, Allen RW, and Corey-Bloom J. 2008. "The Contribution of Cognition and Spasticity to Driving Performance in Multiple Sclerosis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 89 (9): 1753–58.  
<https://doi.org/10.1016/J.APMR.2007.12.049>.
- Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, and Vollmer T. 2009. "High Frequency of Adverse Health Behaviors in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (1): 105–13. <https://doi.org/10.1177/1352458508096680>.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, Cutter G, and Reider N. 2015. "A Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Comorbidity in Multiple Sclerosis: Overview." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21 (3): 263–81. <https://doi.org/10.1177/1352458514564491>.
- Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, et al. 2013. "Mental Comorbidity and Multiple Sclerosis: Validating Administrative Data to Support Population-Based Surveillance." *BMC Neurology* 13 (February).  
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>.
- Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, and Elliott L. 2010. "The Rising Prevalence and Changing Age Distribution of Multiple Sclerosis in Manitoba." *Neurology* 74 (6): 465–71.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181CF6EC0>.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, and Tyry T. 2012. "Cumulative Impact of Comorbidity on Quality of Life in MS." *Acta Neurologica Scandinavica* 125 (3): 180–86.

<https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2011.01526.X>.

- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, and Reider N. 2015. "The Incidence and Prevalence of Psychiatric Disorders in Multiple Sclerosis: A Systematic Review." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21 (3): 305–17. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>.
- Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, Parrinello G, and Capra R. 2011. "Depression, Disability and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross Sectional Italian Study." *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32 (5): 825–32. <https://doi.org/10.1007/S10072-011-0624-2>.
- Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, and McDermott M. 1995. "Multiple Sclerosis. Sexual Dysfunction and Its Response to Medications." *Archives of Neurology* 52 (9): 862–68. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1995.00540330040012>.
- Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, and Rodriguez M. 2003. "Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000." *Neurology* 61 (10): 1373–77. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000094316.90240.EB>.
- McAlpine D. 1964. "The Benign Form of Multiple Sclerosis: Results of a Long-Term Study." *British Medical Journal* 2 (5416): 1029. <https://doi.org/10.1136/BMJ.2.5416.1029>.
- McAlpine D and Compson N. 1952 "Some Aspects of The Natural History of Disseminated Sclerosis." *The Quarterly Journal of Medicine* 21(82):135-67
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, et al. 2001. "Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis." *Annals of Neurology* 50 (1): 121–27. <https://doi.org/10.1002/ANA.1032>.
- McHorney CA, and Tarlov AR. 1995. "Individual-Patient Monitoring in Clinical Practice: Are Available Health Status Surveys Adequate?" *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 4 (4): 293–307. <https://doi.org/10.1007/BF01593882>.
- McHorney CA, Ware JE, and Raczek AE. 1993. "The MOS 36-Item Short-Form Health Survey

- (SF-36): II. Psychometric and Clinical Tests of Validity in Measuring Physical and Mental Health Constructs." *Medical Care* 31 (3): 247–63. <https://doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006>.
- Medaer R. 1979. "Does the History of Multiple Sclerosis Go Back as Far as the 14th Century?" *Acta Neurologica Scandinavica* 60 (3): 189–92. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1979.TB02968.X>.
- Mehta P, Kaye W, Raymond J, Wu R, Larson T, Punjani R, Heller D, et al. 2018. "Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2014." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 67 (7): 216–18. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6707A3>.
- Mike A, Glanz BI, Hildenbrand P, Meier D, Bolden K, Liguori M, Dell'Oglio E, Healy BC, Bakshi R, and Guttmann CR. 2011. "Identification and Clinical Impact of Multiple Sclerosis Cortical Lesions as Assessed by Routine 3T MR Imaging." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 32 (3): 515–21. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A2340>.
- Miller DH, and Leary SM. 2007. "Primary-Progressive Multiple Sclerosis." *The Lancet. Neurology* 6 (10): 903–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0).
- Miller IN, and Cronin-Golomb A. 2010. "Gender Differences in Parkinson's Disease: Clinical Characteristics and Cognition." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (16): 2695–2703. <https://doi.org/10.1002/MDS.23388>.
- Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, and Rivera-Navarro J. 2005. "Quality of Life and Its Assessment in Multiple Sclerosis: Integrating Physical and Psychological Components of Wellbeing." *The Lancet. Neurology* 4 (9): 556–66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70166-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70166-6).
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, and Rudick RA. 1997. "Treatment of Depression Improves Adherence to Interferon Beta-1b Therapy for Multiple Sclerosis." *Archives of Neurology* 54 (5): 531–33. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1997.00550170015009>.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, et al. 2018a. "ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24 (2): 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>.

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, et al. 2018b. "ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis." *European Journal of Neurology* 25 (2): 215–37. <https://doi.org/10.1111/ENE.13536>.
- Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, and Vaitl D. 2006. "Evidence for a Direct Association between Cortical Atrophy and Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting MS." *NeuroImage* 30 (3): 891–98. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.10.032>.
- Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, and Benedict RH. 2009. "Subjective Fatigue Is Not Associated with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Cross-Sectional and Longitudinal Analysis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (8): 998–1005. <https://doi.org/10.1177/1352458509106213>.
- Nagy A Szabados E, Simon A, Mezey B, Sándor B, Tiringner I, Tóth K, Bencsik K, Csathó Á. 2018. "Association of Exercise Capacity with Physical Functionality and Various Aspects of Fatigue in Patients with Coronary Artery Disease" *Behavioral Medicine* 44(1):28-35. <https://doi.org/10.1080/08964289.2016.1189395>.
- Neyeloff JL, Fuchs SC, and Moreira LB. 2012. "Meta-Analyses and Forest Plots Using a Microsoft Excel Spreadsheet: Step-by-Step Guide Focusing on Descriptive Data Analysis." *BMC Research Notes* 5. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-52>.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, and Nyland HI. 1999. "Quality of Life in Multiple Sclerosis: Measuring the Disease Effects More Broadly." *Neurology* 53 (5): 1098–1103. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.1098>.
- Ntranos A, and Lublin F. 2016. "Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 16 (10). <https://doi.org/10.1007/S11910-016-0688-8>.
- O’Neil-Pirozzi TM, Strangman GE, Goldstein R, Katz DI, Savage CR, Kelkar K, Supelana C, Burke D, Rauch SL, and Glenn MB. 2010. "A Controlled Treatment Study of Internal Memory Strategies (I-MEMS) Following Traumatic Brain Injury." *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 25 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1097/HTR.0B013E3181BF24B1>.
- Ochoa-Morales A, Hernández-Mojica T, Paz-Rodríguez F, Jara-Prado A, Trujillo-De Los Santos



- Z, Sánchez-Guzmán MA, Guerrero-Camacho JL, et al. 2019. "Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis and Its Association with Depressive Symptoms and Physical Disability." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 36 (November).  
<https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2019.101386>.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, and Cohen JA. 2017. "Progressive Multiple Sclerosis: Prospects for Disease Therapy, Repair, and Restoration of Function." *Lancet (London, England)* 389 (10076): 1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4).
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, and Ebers GC. 2006. "Sex Ratio of Multiple Sclerosis in Canada: A Longitudinal Study." *The Lancet. Neurology* 5 (11): 932–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70581-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70581-6).
- Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, Vaqué J, Montalban X, and Bufill E. 2013. "Increase in the Prevalence of Multiple Sclerosis over a 17-Year Period in Osona, Catalonia, Spain." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19 (2): 245–48. <https://doi.org/10.1177/1352458512444751>.
- Pálffy Gy. "Multiple Sclerosis in European epidemiological update: Leuchtturm, Darmstadt 1994.
- Page E Le, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, Zagnoli F, et al. 2015. "Oral versus Intravenous High-Dose Methylprednisolone for Treatment of Relapses in Patients with Multiple Sclerosis (COPOUSEP): A Randomised, Controlled, Double-Blind, Non-Inferiority Trial." *Lancet (London, England)* 386 (9997): 974–81.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0).
- Patten SB, Marrie, RA, Carta, MG. 2017. "Depression in Multiple Sclerosis." *International Review of Psychiatry* 29(5):463-472 <https://doi.org/10.10810/09540261.2017.1322555>.
- Patten SB, Svenson LW, and Metz LM. 2005. "Psychotic Disorders in MS: Population-Based Evidence of an Association." *Neurology* 65 (7): 1123–25.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000178998.95293.29>.
- Patten SB, Berzins S, and Metz LM. 2010. "Challenges in Screening for Depression in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (11): 1406–11.  
<https://doi.org/10.1177/1352458510377770>.
- Patti F. "Handbook of disease burdens and quality of life measures" Springer 2010.

- Patti F, Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Fermo SL, Quattrocchi G, Chisari CG, Maimone D, Cilia S, and Zappia M. 2015. "Prevalence and Incidence of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Population-Based Survey in Catania, Sicily." *Journal of Neurology* 262 (4): 923–30. <https://doi.org/10.1007/S00415-015-7661-3>.
- Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R, Restivo D, and Reggio A. 2003. "Health-Related Quality of Life and Depression in an Italian Sample of Multiple Sclerosis Patients." *Journal of the Neurological Sciences* 211 (1–2): 55–62. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00040-6).
- Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, et al. 2009. "Cognitive Impairment and Its Relation with Disease Measures in Mildly Disabled Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Baseline Results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) Study." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (7): 779–88. <https://doi.org/10.1177/1352458509105544>.
- Patti F, Morra VB, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Cottone S, Plant A, and Picconi O. 2013. "Subcutaneous Interferon  $\beta$ -1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study." *PloS One* 8 (8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0074111>.
- Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco CR, and Hames KA. 1998. "Cognitive and Physical Fatigue in Multiple Sclerosis: Relations between Self-Report and Objective Performance." *Applied Neuropsychology* 5 (3): 143–48. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0503\\_5](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0503_5).
- Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojisavljevic N, and Levic Z. 2001. "Prevalence of Multiple Sclerosis in Belgrade, Yugoslavia." *Acta Neurologica Scandinavica* 104 (6): 353–57. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2001.00064.X>.
- Peterlin B, Ristić S, Sepčić J, Vracko BK, Rako A, Lovrečić L, Brajenović-Milić B, Rudez J, Materljan E, and Kapović M. 2006. "Region with Persistent High Frequency of Multiple Sclerosis in Croatia and Slovenia." *Journal of the Neurological Sciences* 247 (2): 169–72. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2006.04.002>.
- Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, and Wiebers DO. 2005.

- “Outcomes among Valvular Heart Disease Patients Experiencing Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Olmsted County, Minnesota.” *Mayo Clinic Proceedings* 80 (8): 1001–8. <https://doi.org/10.4065/80.8.1001>.
- Pfaffenberger N, Pfeiffer KP, Deibl M, Höfer S, Günther V, and Ulmer H. 2006. “Association of Factors Influencing Health-Related Quality of Life in MS.” *Acta Neurologica Scandinavica* 114 (2): 102–8. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2006.00659.X>.
- Pfleger CC, Flachs EM, and Koch-Henriksen N. 2010a. “Social Consequences of Multiple Sclerosis. Part 2. Divorce and Separation: A Historical Prospective Cohort Study.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (7): 878–82. <https://doi.org/10.1177/1352458510370978>.
- Phadke JG 1987. “Survival Pattern and Cause of Death in Patients with Multiple Sclerosis: Results from an Epidemiological Survey in North East Scotland.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 50 (5): 523–31. <https://doi.org/10.1136/JNNP.50.5.523>.
- Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, and Aiello I. 2003. “Longitudinal Study of Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Neuropsychological, Neuroradiological, and Neurophysiological Findings.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74 (7): 878–85. <https://doi.org/10.1136/JNNP.74.7.878>.
- Pirttialo AL, Soilu-Hänninen M, Sumelahti ML, Krökki O, Murtonen A, Hänninen K, and Sipilä JOT. 2020. “Changes in Multiple Sclerosis Epidemiology in Finland over Five Decades.” *Acta Neurologica Scandinavica* 142 (3): 200–209. <https://doi.org/10.1111/ANE.13295>.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, et al. 2011. “Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria.” *Annals of Neurology* 69 (2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ANA.22366>.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, et al. 2005. “Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the ‘McDonald Criteria.’” *Annals of Neurology* 58 (6): 840–46. <https://doi.org/10.1002/ANA.20703>.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, and Tourtellotte WW. 1983. “New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols.” *Annals of Neurology* 13 (3): 227–31.

<https://doi.org/10.1002/ANA.410130302>.

Prange AJ, Lauer K, Poser S, Palffy G, Minderhoud JM, Firnhaber W, Dassel H, and Bauer H.

1986. "Epidemiological Aspects of Multiple Sclerosis: A Comparative Study of Four Centres in Europe." *Neuroepidemiology* 5 (2): 71–79.

<https://doi.org/10.1159/000110816>.

Pugliatti M., Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, and Milanov I. 2006. "The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Europe." *European Journal of Neurology* 13 (7): 700–722. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2006.01342.X>.

Ragonese P, Aridon P, Mazzola MA, Callari G, Palmeri B, Famoso G, Terruso V, Salemi G, D'Amelio M, and Savettieri G. 2010. "Multiple Sclerosis Survival: A Population-Based Study in Sicily." *European Journal of Neurology* 17 (3): 391–97.

<https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2009.02814.X>.

Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990) A manual for brief repeatable battery of the neuropsychological tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, and Unverzagt F. 1991. "Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. I. Frequency, Patterns, and Prediction." *Neurology* 41 (5): 685–91.

<https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, and Unverzagt F. 1991. "Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. II. Impact on Employment and Social Functioning." *Neurology* 41 (5): 692–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.692>.

Redelings MD, McCoy L, and Sorvillo F. 2006. "Multiple Sclerosis Mortality and Patterns of Comorbidity in the United States from 1990 to 2001." *Neuroepidemiology* 26 (2): 102–7. <https://doi.org/10.1159/000090444>.

Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Freeman JA, Jenkinson C, Peto V, and Thompson AJ. 2003. "Using the SF-36 Measure to Compare the Health Impact of Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease with Normal Population Health Profiles." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74 (6): 710–14.

<https://doi.org/10.1136/JNRP.74.6.710>.

Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, and Midgard R. 2011. "Prevalence and

- Incidence of Multiple Sclerosis in Oppland County: A Cross-Sectional Population-Based Study in a Landlocked County of Eastern Norway." *Acta Neurologica Scandinavica* 124 (4): 250–57. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2010.01465.X>.
- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, et al. 1997a. "Reduced Glucose Metabolism in the Frontal Cortex and Basal Ganglia of Multiple Sclerosis Patients with Fatigue: A 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Study." *Neurology* 48 (6): 1566–71. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.6.1566>.
- Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ, Vrenken H, Castelijns JA, Barkhof F, and Geurts JJ. 2009. "Accumulation of Cortical Lesions in MS: Relation with Cognitive Impairment." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (6): 708–14. <https://doi.org/10.1177/1352458509102907>.
- Rosenthal TC, Majeroni BA, Pretorius R, and Malik K. 2008. "Fatigue: An Overview." *American Family Physician* 78 (10): 1173–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035066/>.
- Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B, Federico A, Hakiki B, Amato MP, and De Stefano N. 2012. "Relevance of Brain Lesion Location to Cognition in Relapsing Multiple Sclerosis." *PloS One* 7 (11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0044826>.
- Rothwell PM. 1998. "Quality of Life in Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65 (4): 433. <https://doi.org/10.1136/JNNP.65.4.433>.
- Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, and Farmer RG. 1992. "Quality of Life in Multiple Sclerosis. Comparison with Inflammatory Bowel Disease and Rheumatoid Arthritis." *Archives of Neurology* 49 (12): 1237–42. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1992.00530360035014>.
- Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, Russo CV, et al. 2017. "The EDSS Integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and Orientation Tests." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (9): 1289–96. <https://doi.org/10.1177/1352458516677592>.
- Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, and Paty DW. 1991. "Cause of Death in Patients Attending

- Multiple Sclerosis Clinics." *Neurology* 41 (8): 1193–96.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.41.8.1193>.
- Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, et al. 1996.  
"Depression and Multiple Sclerosis." *Neurology* 46 (3): 628–32.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.628>.
- Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, Baumgartner A, Blechinger S, Dal-Bianco A, Altmann P, et al. 2017. "Epidemiology of Multiple Sclerosis in Austria." *Neuroepidemiology* 49 (1–2): 40–44. <https://doi.org/10.1159/000479696>.
- Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, Langdon DW, Langane É, Vécsei L, and Bencsik K. 2015. "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." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4 (6): 499–504. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2015.07.006>.
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, Farina D, et al. 2004. "Gender-Related Effect of Clinical and Genetic Variables on the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 251 (10): 1208–14.  
<https://doi.org/10.1007/S00415-004-0508-Y>.
- Scafari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, and Ebers GC. 2013. "Mortality in Patients with Multiple Sclerosis." *Neurology* 81 (2): 184–92.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31829A3388>.
- Schumacher GA, Beere G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, and Willmon TL. 1965. "PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS." *Annals of the New York Academy of Sciences* 122 (1): 552–68. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1965.TB20235.X>.
- Sherman TE, Rapport LJ, and Ryan KA. 2008. "Awareness of Deficit in Multiple Sclerosis." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 30 (3): 301–11.  
<https://doi.org/10.1080/13803390701380617>.
- Shevil EBA, Johansson S, Ytterberg C, Bergström J, and von Koch L. 2014. "How Are Cognitive

- Impairment, Fatigue and Signs of Depression Related to Participation in Daily Life among Persons with Multiple Sclerosis?" *Disability and Rehabilitation* 36 (23): 2012–18. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.887797>.
- Siegert RJ, and Abernethy DA. 2005. "Depression in Multiple Sclerosis: A Review." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (4): 469–75. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2004.054635>.
- Smestad C, Sandvik L, and Celius EG. 2009. "Excess Mortality and Cause of Death in a Cohort of Norwegian Multiple Sclerosis Patients." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (11): 1263–70. <https://doi.org/10.1177/1352458509107010>.
- Smith A. 1982. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised). Los Angeles: Western Psychological Services.
- Solari A, Radice D, Manneschi L, Motti L, and Montanari E. 2005. "The Multiple Sclerosis Functional Composite: Different Practice Effects in the Three Test Components." *Journal of the Neurological Sciences* 228 (1): 71–74. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2004.09.033>.
- Solari A, Filippini G, Mendozzi L, Ghezzi A, Cifani S, Barbieri E, Baldini S, et al. 1999. "Validation of Italian Multiple Sclerosis Quality of Life 54 Questionnaire." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 67 (2): 158–62. <https://doi.org/10.1136/JNNP.67.2.158>.
- Sumelahti ML, Hakama M, Elovaara I, and Pukkala E. 2010. "Causes of Death among Patients with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (12): 1437–42. <https://doi.org/10.1177/1352458510379244>.
- Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, Salminen TM, and Hakama M. 2002. "Survival of Multiple Sclerosis in Finland between 1964 and 1993." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 8 (4): 350–55. <https://doi.org/10.1191/1352458502MS8110A>.
- Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, and Filippi M. 2014. "Brain Reserve and Cognitive Reserve Protect against Cognitive Decline over 4.5 Years in MS." *Neurology* 82 (20): 1776–83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000433>.
- Sundström P, Nyström L, and Forsgren L. 2001. "Prevalence of Multiple Sclerosis in

- Västerbotten County in Northern Sweden." *Acta Neurologica Scandinavica* 103 (4): 214–18. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2001.D01-23.X>.
- Svenningsson A, Salzer J, Vågberg M, Sundström P, and Svenningsson A. 2015. "Increasing Prevalence of Multiple Sclerosis in Västerbotten County of Sweden." *Acta Neurologica Scandinavica* 132 (6): 389–94. <https://doi.org/10.1111/ANE.12408>.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, et al. 2018. "Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria." *The Lancet. Neurology* 17 (2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, and Ciccarelli O. 2018. "Multiple Sclerosis." *Lancet (London, England)* 391 (10130): 1622–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
- Till C, Udler E, Ghassemi R, Narayanan S, Arnold DL, and Banwell BL. 2012. "Factors Associated with Emotional and Behavioral Outcomes in Adolescents with Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (8): 1170–80. <https://doi.org/10.1177/1352458511433918>.
- Torzsa P, Rihmer Z, Gonda X, Sebestyén B, Szokontor N, Kalabay L 2008. "Prevalence of Major Depression in Primary Care Practices in Hungary" *Neuropsychopharmacologica Hungarica* X/5, 265-270
- Tóth E, Faragó P, Király A, Szabó N, Veréb D, Kocsis K, Kincses B, et al. 2019. "The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis." *Frontiers in Neurology* 9 (JAN). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.01172>.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, and Bö L. 1998. "Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis." *The New England Journal of Medicine* 338 (5): 278–85. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380502>.
- Trapp BD, Bö L, Mörk S, and Chang A. 1999. "Pathogenesis of Tissue Injury in MS Lesions." *Journal of Neuroimmunology* 98 (1): 49–56. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00081-8](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00081-8).
- Turnerm AP Hawkins EJ, Haselkorn JK, and Kivlahan DR. 2009. "Alcohol Misuse and Multiple Sclerosis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 90 (5): 842–48. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2008.11.017>.



- Turpin KV, Carroll LJ, Cassidy JD, and Hader WJ. 2007. "Deterioration in the Health-Related Quality of Life of Persons with Multiple Sclerosis: The Possible Warning Signs." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (8): 1038–45.  
<https://doi.org/10.1177/1352458507078393>.
- Vatne A, Mygland A, and Ljøstad U. 2011. "Multiple Sclerosis in Vest-Agder County, Norway." *Acta Neurologica Scandinavica* 123 (6): 396–99. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2010.01411.X>.
- Vécsei L. 2020. "[Current Questions of Multiple Sclerosis: The Secunder Progressive Form of the Disease]." *Ideggyogyaszati Szemle* 73 (1–2): 7–14.  
<https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0007>.
- Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, and Kister I. 2017. "Hispanic Americans and African Americans with Multiple Sclerosis Have More Severe Disease Course than Caucasian Americans." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (11): 1554–57.  
<https://doi.org/10.1177/1352458516679894>.
- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, and Ellison GW. 1995. "A Health-Related Quality of Life Measure for Multiple Sclerosis." *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 4 (3): 187–206.  
<https://doi.org/10.1007/BF02260859>.
- Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, Pfenning LE, Hoogervorst EL, van der Ploeg HM, and Polman CH. 2004. "Value of Health-Related Quality of Life to Predict Disability Course in Multiple Sclerosis." *Neurology* 63 (11): 2046–50. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000145769.51420.ED>.
- Vucic S, Burke D, and Kiernan MC. 2010. "Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms and Management." *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121 (6): 809–17.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2009.12.013>.
- Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, and Confavreux C. 2001. "[Multiple Sclerosis: Spontaneous Course, Natural History]." *Revue Neurologique* 157 (8-9 Pt 1): 753–56.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11677394/>.

- Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, et al. 2019. "The Prevalence of MS in the United States: A Population-Based Estimate Using Health Claims Data." *Neurology* 92 (10): E1029–40.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>.
- Ware JE and Sherbourne CD 1992. "The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection" *Medical Care* 30(6):473-83.
- Ware JE, Kosinski M and Keller SD 1996. "A 12-Item Short-Form Health Survey Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity" *Medical Care* 34(3):220-33.  
doi: 10.1097/00005650-199603000-00003.
- Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, and Matthews PM. 2006. "Neocortical Neuronal, Synaptic, and Glial Loss in Multiple Sclerosis." *Neurology* 67 (6): 960–67.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000237551.26858.39>.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, and Ebers GC. 1991. "The Natural History of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study. 3. Multivariate Analysis of Predictive Factors and Models of Outcome." *Brain : A Journal of Neurology* 114 ( Pt 2 (2): 1045–56. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/114.2.1045>.
- Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, and Starr JM. 2004. "Cognitive Reserve and the Neurobiology of Cognitive Aging." *Ageing Research Reviews* 3 (4): 369–82.  
<https://doi.org/10.1016/J.ARR.2004.05.001>.
- WHOQOL Group "Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument" *Qual Life Res.* 1993 Apr;2(2):153-9
- Wilski M, Gabryelski J, Broła W, and Tomasz T. 2019. "Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Links to Acceptance, Coping Strategies and Disease Severity." *Disability and Health Journal* 12 (4): 608–14.  
<https://doi.org/10.1016/J.DHJO.2019.06.003>.
- Wynn DR, Rodriguez M, O’Fallon WM, and Kurland LT. 1989. "Update on the Epidemiology of Multiple Sclerosis." *Mayo Clinic Proceedings* 64 (7): 808–17.  
[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61754-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61754-6).
- Zakzanis KK. 2000. "Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes." *Archives of Clinical Neuropsychology* 15 (2): 115–36. <https://doi.org/10.1016/S0887->

6177(98)00157-7.

Zivadnov R, Zorzon M, Locatelli L, Stival B, Monti F, Nasuelli D, Tommasi MA, Bratina A, and Cazzato G. 2003. "Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: A MRI, Neurophysiological and Urodynamic Study." *Journal of the Neurological Sciences* 210 (1–2): 73–76.

[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00025-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00025-X).

Zsiros V, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Kincses ZT, Langane E, Paulik E, Vécsei L, and Bencsik K.

2014. "Prevalence of Multiple Sclerosis in Csongrád County, Hungary." *Acta Neurologica Scandinavica* 130 (5): 277–82. <https://doi.org/10.1111/ANE.12219>.

<en.wikipedia.org/wiki/lidwina>

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human?search\\_api\\_views\\_fulltext=multiple%20sclerosis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=multiple%20sclerosis)

MAPI Research Trust Link:

<http://www.mapiturst.org/services/questionnairelicensing/cataloguequestionnaires/123-fis>