

Válasz: Prof. dr. Fogarasi András Dr. Bencsik Krisztina „Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon” című MTA doktori értekezés bírálatára.

Köszönöm Professzor úr munkáját és körültekintő alapos bírálatát.

A három SM-kérdőív validálási folyamatával kapcsolatban szeretném, ha néhány kérdésre választ kapnánk. Kérdéseimet piros számmal jelöltem a könnyebb követhetőség végett.

1. A különböző kérdőívek validálásában résztvevő többszáz SM beteg szociodemográfiai paraméterei mennyiben tértek el (vagy hasonlítottak) az eredeti kérdőív-fejlesztés és tesztelés során részt vevő betegektől? Ehhez kapcsolódó kérdésem, hogy a magyar betegek válaszainak eltérése az amerikai populációtól (pl. fizikális és emocionális állapotukban) befolyásolja-e a teszt megbízhatóságát, validálási folyamatát?

A kérdőívek validálása során az eredeti amerikai tanulmány beválasztási és kizárási kritériumai alapján jártunk el, így a páciensek szociodemográfiai adataiban és fizikális állapotában lényeges különbség nem volt, ugyanakkor a magyar vizsgálatban 438 beteggel történt a validáció, az amerikai adatok 179 páciensre vonatkoznak. Bár a két populáció válaszaiban a fizikális és emocionális állapot megítélésében volt különbség, tanulmányunkban a belső következetesség megbízhatóságát kifejező Cronbach -alfa koefficiens minden skálán nagyobb volt, mint 0,8 (kivéve a lelki problémák miatti aggodalom 0.794), amely érték megerősíti a megbízhatóságát a kérdőívnek.

2. Volt-e egyfajta kognitív kontroll a magyarra fordított tesztek értelmezésével kapcsolatban? Tehát, hogy alacsonyabb iskolázottságú emberek mennyire értik a feltett kérdéseket és válaszlehetőségeket, ugyanazt értik-e alatta?

A kérdőív lefordítása során a két orvosi szakfordító számára a megfelelő kifejezés megtalálása nem okozott problémát. A kulturális különbségek miatt néhány kérdés értelmezése problémát vetett fel, mint pl. a 9. kérdésben a „többet tud sétálni, mint egy mérföld”. Ebben a kérdésben a mérföld helyett a kilométer választottuk, mivel Magyarországon ezt a mértékegységet használtuk. Hasonlóképpen a 10-11. kérdésben „az egy háztömbnyi sétát” egy sarokra változtattuk, a könnyebb értelmezhetőség kedvéért. Az iskolai végzettség alapján nem vizsgáltuk, hogy hogyan értelmezik a betegek a kérdőívet. A validálás során meghatároztuk, hogy mennyi időt vett igénybe a teszt kitöltése, az átlag kitöltési idő 24 perc volt, míg a medián idő 20 perc volt, ami azt jelenti, hogy a kérdőív megfogalmazása könnyen érthető, a betegek számára nem volt nehéz. A kérdőív validálását megelőzően kognitív felmérést sem végeztünk, hiszen

2004-ben SM páciensek számára a BICAMS teszt még nem létezett.

3. A különböző kérdőívek validálása során milyen arányban vettek részt ugyanazon betegek több kérdőív validálási folyamatában is? Ha igen, akkor ez egyszerre történt vagy külön időpontban? Befolyásolja-e ez a validálás megbízhatóságát?

Az MSQoL-54 kérdőív validálása 3 centrummal, 438 beteggel történt 2003. október és 2004. április között. A betegek közül 246 volt, akiket a Szegeden gondoztunk. A FIS kérdőív validálása 2010-ben történt 111 beteg bevonásával, a BICAMS kérdőív validálása 2014-ben történt 65 beteggel. A vizsgálatok között eltelt idő és a különböző betegszám alapján a bevásztáskor mind a három vizsgálatban kicsi a valószínűsége, hogy ugyanazok a betegek vettek volna részt. A beteg bevásztás a páciens fizikai állapota, kórformája, és elsősorban önkéntessége alapján történt. Nem vizsgáltuk, hogy egy beteg hány validálási tanulmányunkban vett részt, mert ennek az eltelt idő alapján kicsi volt a valószínűsége. Az MSQoL-54, majd a FIS kérdőív validálása után, minden betegünkénél, aki vállalja évente kitöltetjük a kérdőíveket. A BICAMS validálása óta a kognitív felmérés is megtörténik évente. Ezek mellett a depresszió felmérésére használt BDI kérdőívet is kitöltetjük. Három éve a szorongás felmérése is megtörténik. Az egyes tesztek eredményeit a páciens ambuláns dokumentációjában rögzítjük, és ismertetjük vele az eredményt. Az elmúlt évek tapasztalata azt mutatja, hogy a betegek a pszichometriai felméréseket elfogadják, hasonlóképpen, mint a neurológiai státuszuk vizsgálatát a betegellátás részének, állapotuk reális felmérésének tekintik.

4. A pszichiátriai tünetekkel kapcsolatosan jelölt nemzetközi adatokat idéz: SM betegek körében szorongás 9.3%-ban (Demakis et al, 2009), pánik betegség 3.6%-ban (Goretti et al, 2010) volt észlelhető. Közben az átlagpopulációban ehhez hasonló, sőt magasabb prevalenciákat írnak le. A National Institute of Mental Health szorongásos állapotot a lakosság 31%-ában mért (egész élethosszra nézve), illetve 19%-ban az elmúlt egy évre. Ehhez képest a Demakis féle 9.3% nagyon alacsonynak tűnik. 4. Kérem oldja fel ezt az ellentmondást, hiszen egy remittáló jellegű kórképben a szorongás jelentős emelkedését várnánk.

Disszertációmban az 1.6.3. fejezetben adok rövid összefoglalót az SM-ben előforduló pszichiátriai kísérőbetegségekről. Ma már elfogadott, hogy a depresszió és a szorongás előfordulása gyakoribb SM páciensekben, mint az átlag populációban, bár az adatok rendkívül heterogén betegcsoportból származnak és a vizsgáló módszerek is különbözőek

(Henry A et al., 2019). A szorongás prevalenciája SM páciensekben 1.2-44.6% között változik (Janssens AC t al., 2003. Till C et al., 2012., Burns MN et al., 2013.). Zhang X et al. 2023-ban SM betegekben 20-45%-ban adja meg a szorongás prevalenciáját, az átlagpopulációban 13%-ban határozta meg. Ugyanakkor, a szorongás prevalenciája függ attól is, hogy mennyiben vizsgálják a betegek egyéb pszichopatológiai tüneteit, úgymint a depressziót, fatigue-ot, kognitív funkciókárosodást, továbbá a fizikális állapotot kifejező EDSS pontszámot, betegség tartamot, kórformát, iskolai végzettséget, betegségmódosító kezelések meglétét (Ghahremani A et al., 2020., Gammoh OS et al., 2023). Demakis vizsgálata, melyben a szorongás pont prevalenciáját 9.32 %-ban adta meg idős emberek otthonában élő SM páciensekre vonatkozott. Kognitív állapotukról, egyéb kísérőbetegségekről nem közöltek adatokat.

Munkacsoportunk 2024-ben közölt magyar SM páciensekre vonatkozóan szorongás prevalencia adatot (Nyári et al., 2024). Ezen vizsgálat alapján a pont prevalenciája a szorongásnak magyar SM beteg populációban 23.1%.

Az egyes kérdőívek részleteivel kapcsolatban is felmerülnek kérdések:

5. Az SM betegekben észlelt kognitív deficit eredete mennyire lehet organikus, mennyire pszichoszomatikus és/vagy terápia mellékhatásaként jelentkező? Tudjuk-e ezt mérni a rendelkezésre álló kérdőívekkel, esetleg részletes neuropszichológiai vizsgálatokkal?

SM-ben a kognitív deficit kialakulását organikus tünetnek tekintjük, patológiáját multifaktoriálisnak (DeLuca GC 2015). A 2001-ben megjelent McDonald kritériumokban fogalmazódott meg először, hogy a terápia hatásosságát, a betegség aktivitás meghatározását MRI vizsgálattal is kell követni. Ezekkel a konvencionális MRI vizsgálatokkal a III. agykamra méretére, az agyi atrófia progressziójára, a szürke és fehérállományi T2 léziók számának változására, a thalamus atrofiára fókuszáltak, amelynek változása a rosszabb kognitív funkcióra utalt. (Filippi et al. 2010, Oset M 2020). Az MRI-vel SM páciensekben kimutatható kortikális léziók, a fehérállományi léziók növekedése, a normálisnak tűnő fehérállomány és a nyugalmi hálózatok működési zavara, szintén összefüggésbe hozhatók a kognitív hanyatlással (Filippi M. et al. 2010, Tóth E. et al., 2019). Meo és munkatársai 2024-ben publikált adatai szerint a kognitív funkciókárosodás az MRI paraméterek közül a thalamus atrofiával, a corticalis és hypocampalis atrofiával mutat összefüggést. A BICAMS-teszt „szűrő” vizsgálat, amely arra alkalmas, hogy feltárja a probléma meglétét, vagy hiányát. A kognitív rehabilitáció tervezéséhez részletesebb tesztek (Pl.: MAGFIMS) kellenek, melyeket klinikai szakpszichológusok végeznek. A gyógyszerek közül az anxiolitikumok, antidepresszánsok, ronthatják a kognitív teljesítményt, továbbá a drog

és alkohol fogyasztás is. Éppen ezért volt minden vizsgálatunkban kizáró tényező az ismert és kezelt pszichiátriai betegségek, hangulat, vagy személyiség zavar, alkohol és drogfogyasztás.

6. Ugyanez a kérdésem a krónikus fáradtsággal, a depresszióval és szorongással kapcsolatosan is. Jelölt kifejtette, hogy ennek pontos eredete nem tisztázott, multifaktoriális okok jönnek szóba. Itt is az a kérdésem, hogy milyen vizsgálómódszerekkel tudnánk ehhez közelebb kerülni?

A fatigue kialakulásának háttere ma sem tisztázott. Nagy valószínűséggel multifaktoriális eredetű. A gyulladásos citokinek közül az interleukin-6 és a tumor nekrosis faktor-alpha magasabb szintjével hozzák összefüggésbe, de a szerotonin anyagcsere zavarának is szerepet tulajdonítanak (Flachenecker P et al., 2004). Hasonló korú egészséges és SM betegek agyának glükózfelhasználását vizsgálva FDG-PET-tel (Bakhsi R et al., 1998) SM páciensekben az agy glükózfelhasználása 9%-kal csökken a kontroll csoporthoz képest. A hypometabolizmus érinti az agykérget, a periventriculáris fehérállományt és az infratentoriális régiót. A legjelentősebb csökkenés a frontális, parietális és occipitalis cortexben és a hídban volt. A Fatigue-s SM páciensekben a kóros fáradékonysághoz társuló metabolikus aktivitás csökkenés a prefrontális és motoros cortexben, a putamenben és a jobb supplementer motoros areaban volt kimutatható (Roelcke U et al., 1997). Az utóbbi években a funkcionális MRI vizsgálatokkal (3 Tesla térerő) végzett tanulmányokban a corticalis és subcorticalis area connectivitását hozzák összefüggésbe a fatigue kialakulásával SM-es páciensekben (Stefancin et al, 2019., Sobczak et al, 2022., Silva-Batista C et al., 2024).

A kóros fáradékonyság lehet primer és szekunder (Dittner AJ et al., 2004). Szekunder, ha gyógyszer hatás (antidepresszáns, anxiolitikum), relapszus kapcsán a steroid kezelés, kialvatlanság, lázas megbetegedés, műtéti beavatkozáshoz, drog vagy alkohol fogyasztáshoz társul. Ugyanakkor a depressziónak is tünete a kóros fáradékonyság, mint ahogy a szorongásnak is. Vizsgálataink során ezért szerepeltek a fenti okok kizáró tényezőként. A betegellátás során, továbbá a BICAMS validálási tanulmányunkban, valamint a szorongás prevalenciájának meghatározásakor ezért alkalmaztuk már a FIS és a BICAMS teszteket is, hogy minél részletesebb képet kapjunk az egyéb befolyásoló eredményekről.

A Csongrád megyei SM regiszter vezetése egy nagyon precíz, több évtizedes munka, mely mára egy korszerű elektronikus regiszterré vált a „hőskor” papíralapú adatbázisához képest. munka.

7. Kérdésem, hogy milyen más SM regisztereket ismerünk Magyarországon, és ezek adataiból következtethetünk-e valamilyen országon belüli különbségre az SM betegség prevalenciájával, típusaival vagy a terápiás rezsimekkel és kimenetellel kapcsolatban?

Magyarországon regiszter alapú epidemiológiai kutatás, csak munkacsoportunktól jelent meg az elmúlt 20 évben. Iljicsov és munkatársai a NEAK adatbázist alapul véve közöltek 2020-ban adatokat, mely szerint Magyarországon az SM standardizált prevalenciája 130/100000. Vizsgálatukban SM páciensként értékelték minden beteget, aki a vizsgálati periódus 2 évében G35H0 BNO kóddal legalább háromszor orvosi ellátást vettek igénybe, és az egyik vizsgálat neurológusnál történt. Nagyon értékes munkának tekintem, hiszen az egész országra ad egy átfogó képet. Ugyanakkor felveti azt a sokszor megfogalmazott problémát is, hogy a NEAK adatbázisból betegszámon és a gyógyszerforgalmon kívül egyéb adatot nem tudunk meg. A betegszám is kérdéses, hiszen a diagnózis felállításának módja nem ellenőrzött. A 2017-ben a korábbi 2001-, 2005-, 2011- es McDonald diagnosztikus kritériumok átdolgozására 2017-ben pontosan azért került sor, mert a korai stádiumban, főként MRI vizsgálati eredményekre épülő téves diagnózisok száma jelentős. Solomon és munkatársai vizsgálata igazolta, (Neurology 2019) hogy a háziorvosok által SM diagnózissal specialistához küldött páciensek esetében a kivizsgálás után a betegek 30-67%-ban nem igazolódott SM. Más publikációkban az SM-ként kezelt páciensek esetében 17%-ban téves diagnózis alapján történik a kezelés (Kaisery M et al. MSRD 2019).

A nemzeti regiszterek mellett nemzetközi, több országot magába foglaló regiszterek is léteznek. Az egyik az MSbase regiszter, melybe Magyarországról Csépany Tünde (DE, Neurológiai Klinika) Simó Magdolna (SE, Neurológiai Klinika), Rózsa Csilla, Lovas Gábor (Jhan Ferenc Dél-Pesti Kórház Neurológiai Osztály), Rajda Cecília (SZTE, Neurológiai Klinika) rendszeresen szolgáltatnak adatokat, főként az egyes betegségmódosító terápiák napi gyakorlatban észlelt hatásairól, amely „sokszerzős” publikációként kiváló folyóiratokban megjelentek. Ezek a publikációk a terápia választáskor értékes információt adnak a betegeket ellátó orvosok számára, de a hazai betegszámról, a páciensek állapotáról nem adnak eredményt. Mindezek mellett még munkacsoportunk a Novartis Gyógyszergyár támogatásával vezetett fingolimoddal kezelt betegek magyarországi regiszterének adatait közölte a hazai SM centrumok együttműködésével (Biernacki T et al., PloS one 2022).

Ha jól értelmeztem, akkor az SM halálteki vizsgálatába már nem csak a Csongrád

megyei, hanem a környező megyékből Szegeden gondozott betegek adatait is felhasználták.

8. Mivel ezek nem teljes megyei adatok, hanem csak az adott megye betegeinek 50-70%-a, kérdésem, hogy a betegpopuláció nem ad-e lehetőséget statisztikai torzításra? Arra gondolok például, hogy a környező megyékből a súlyosabb állapotú betegek járnak gondozásra a klinikai centrumba, esetleg azok, akiknek szociális helyzete jobban megengedi, hogy messzebbre járjon gondozásra?

Csongrád-Csanád megyében 1960-ban Heiner Lajos Professzor Úr hozta létre SM betegek gondozására az autoimmun szakambulanciát. Akkor a megyében a klinika a lakosság 60%-át látta el, emellett még működött 3 járási kórház is. A pácienseket szakvéleményezésre a többi kórházból is beküldték a klinikára. A későbbiek folyamán a diagnosztikai lehetőségek változásának köszönhetően Bács-Kiskun- és Békés Megye lakosait is referálták a klinikának, mivel 1993-tól csak Szegeden volt a régióban MRI készülék, továbbá liquor immunológiai vizsgálatra szintén klinikánkra küldték a beteget, mert izoelektromos fókuszálást követően IgG-immunblottal csak a mi klinikánk tudta akkor meghatározni az oligoklonális gammopatiát. Az SM-Centrumok megalakulása után 1996-ban a megye lakosai mellett Békés Megyéből a Békéscsabai és az Orosházai Kórház vonzáskörzetébe tartozó pácienseket is klinikánkra küldték a progresszivitási elv alapján, mivel a Pándy Kálmán Kórház Neurológiai Osztálya kérte, hogy ezeket a betegeket vállaljuk fel, mert a teljes megye SM betegeit tárgyi és személyi feltételek hiánya miatt nem tudják vállalni. Bács-Kiskun Megyében az SM betegek gondozását a Honvéd Kórház végezte. Hasonlóan, mint azt korábban leírtam kérték Dél-Bács-Kiskun Megye SM ellátásának átvételét.

Szerző adatai szerint az átlagos túlélési idő a teljes SM beteg populációban 35 év volt, ezen belül a férfiak esetében 32 év, míg nők körében 35 év. Az, hogy a nők túlélése ugyanannyi volt, mint az átlagos túlélés, magyarázható-e egy kerekítéssel és azzal, hogy nagyobb volt a női betegek aránya?

A nők és férfiak medián túlélési ideje nem magyarázható a kerekítéssel, továbbá a nagyobb női túlsúllyal sem. A nők nagyobb érintettsége RRSM-ben és SPSM-ben a betegség sajátossága. A két nem közötti különbség 3 év volt. A nemzetközi irodalomban kevés adat áll rendelkezésre a férfiak és nők medián túlélésére, de ezen publikációkban hasonló eredményt közöltek, mint a mi adataink (Bronnum-Hansen H et al., 2004, Hader WJ 2010, Kingwell E et al., 2012).

Ugyanígy az RR/SPSM csoport átlagos túlélése is megegyezett az teljes túlélési adattal, miközben a PPSM betegek túlélése lényegesen alacsonyabb volt. Ez a statisztikai adat

sem egyértelmű számomra.

A PPSM betegek medián túlélési ideje 14 év, ami közel 2.5-szer kevesebb, mint a kezdetekben RRSM fenotípust mutató, majd SPSM fenotípussá progrediáló pácienseké. A PPSM későbbi életkorban (35-50 év között) kezdődik, ugyanakkor gyorsabban romlik, mint az RR/SPSM fenotípus. Tanulmányunk megjelenése óta néhány új nemzetközi irodalmi adat jelent meg. Norvégiában 60 éves periódus alatt vizsgálták PPSM páciensek halálozási kockázatát, amely kétszeresének bizonyult, mint RR/SPSM fenotípusban, és négyszeresnek, mint az átlagpopulációban, ez az eredmény hasonló, mint saját adataink. (Lunde HMB et al., 2017, Burkill S et al., 2017).

10.A májelégtelenségben elhunytak között felmerült-e nem alkoholos eredetű, hanem esetleg gyógyszer mellékhatás okozta hepatopathia?

A hepatopathia következtében elhunyt páciensek esetében a krónikus alkoholfogyasztás szerepelt az anamnézisben, ezért tekintettük a májelégtelenséget az alkoholizmus következményének. Gyógyszerek hatását nem vizsgáltuk.

11-12 kérdés:Nagyon izgalmas a kognitív károsodások vizsgálatáról szóló kutatás, mely az SM betegek 57%-ában észlelt valamilyen károsodást. 12. Bár szerző rengeteg adatot közöl táblázatos formában, nem derül ki egyértelműen, hogy milyen mértékű, a hétköznapi életet milyen mértékben rontó kognitív károsodásokról beszélünk?

Részképesség zavarok, értelmi fogyatékoság is kialakult?

A BICAMS teszt validálása fejezetben ismertetem az SM-ben bármely kórformában, bármely életkorban bekövetkező leggyakoribb kognitív funkciókárosodásokat. SM-ben a kognitív károsodás nem globális, csak részfunkciókat érint, mint a figyelemzavar, információ átviteli sebesség (tanulási sebesség) változását, a verbális és vizuális memóriát (Langdon W et al, 2012). Részképesség zavarokról van szó. Az információ átviteli sebesség változása rontja a páciens iskolai teljesítményét, továbbtanulási esélyeit. A vizuális memória károsodása az autóvezetési képességet, a térbeli tájékozódást rontja. A figyelem zavar és a verbális memória változása a társas kapcsolatokra, a munkavégzésre gyakorol negatív hatást. „Értelmi fogyatékoság” megítélésére a BICAMS teszt nem alkalmas, de ez a tünet nem jellemző SM-re.

13. Másik ide vonatkozó kérdésem, hogy ha a regiszter tartalmazza a képalkotó vizsgálatom eredményeit, akkor miért nem próbálták az MR eltérések kiterjedése és a kognitív károsodás mértéke közötti összefüggéseket megközelíteni, legalább a szegedi SM regiszterben szereplő páciensek körében?

Az SM regiszterben az MRI eredményeket rögzítjük, hány T2/T1 léziója van a betegnek, milyen lokalizációban a diagnóziskor. Továbbá, a terápia megkezdése után 6 hónappal, az évenkénti, vagy kétévenkénti után követés során, relapszus kapcsán pedig rögzítjük a változást. Nincs új T1/T2 lézió(k), gadolínium halmozó léziók jelentek, vagy nem jelentek meg, meglévő léziók volumene növekedett, vagy nem növekedett. A képi dokumentáció rögzítésére nincs lehetőségünk, de a regiszternek ez nem is célja. Egyetemünk Radiológiai Klinikája tanszékvezető egyetemi tanárával, Prof. Dr. Kincses Zsigmond Tamás Professzor Úrral és az általa vezetett neuroimaging kutatócsoporttal több közös publikációnk jelent meg a kognitív funkciókárosodás MRI paramétereinek kutatására vonatkozóan. A 4.3.1. fejezetben Tóth Eszterrel közös publikációnkra hivatkozva adok meg eredményeket. „A vizuális memória összefüggést mutat a két oldali hippocampus méretével, és a normálisnak tűnő fehérállományban (NAWM) az axonkárosodással, a parietalis lebeny atrofíával. A verbális memória a jobb oldali hippocampus méretével, a globális agyi atrofíával, a szürke- és fehérállományi atrofíával, a thalamus méretével és az insula elvékonyodásával mutat korrelációt. Az információ átviteli sebesség a fehérállományi demyelinizációval, thalamus és a putamen méretével mutat összefüggést (Tóth E et al., 2019). Ebben és a többi közös publikációban az én munkám a megfelelő SM beteg populáció klinikai és psychometriai vizsgálatainak prezentációja. Az MRI eredmények nem a napi diagnosztikai eljáráshoz szükséges MRI vizsgálatok alapján készülnek, hanem speciális egyéb vizsgálatokat és elemzéseket is igényelnek, amelyet Kincses Tamás Professzor Úr és munkatársai végeznek. Ezek a kutatások nem tekinthetők a Szegedi SM Regiszter eredményeinek.

Köszönöm Professzor Úr bírálatát és értékes észrevételeit.

Szeged, 2025. február 20.

Dr. Bencsik Krisztina