

Válasz: Prof. Dr. Vokó Zoltánnak Dr. Bencsik Krisztina „Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon” című MTA Doktori értekezésének bírálata.

Köszönöm Professzor Úr értékes, körültekintő bírálatát. Kérdéseire adott válaszaim:

Az értekezés témájához tartozó szakirodalom feldolgozása:

Véleményem szerint a Háttér fejezet nagy része redundáns, közvetlenül nem kapcsolódik az értekezésben bemutatott kutatásokhoz, hanem tankönyvi ismereteket tartalmaz a sclerosis multiplex-re vonatkozóan. Célszerűbbnek tartottam volna, ha a bevezetés a sclerosis multiplex pszichopatológiájával kapcsolatos releváns kutatásokra, illetve epidemiológiájára fókuszált volna, az azokkal kapcsolatos legfrissebb nemzetközi eredményeket, megválaszolandó tudományos kérdéseket és a saját vizsgálatainak ezekhez való kapcsolatát mutatta volna be. Ugyan a jelölt azt írta „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 összegzést adok.” – ennek az ígéretnek nem tudott maradéktalanul megfelelni, ugyanis 15 oldal terjedelemben tárgyalja az SM neuropatológiai alapjelenségeit, természetes lefolyását, kórformáit, diagnosztikáját, kezelését, a pszichiátriai betegségek incidenciáját és prevalenciáját SM-ben. Az értekezés témájához szorosabban tartozó témakörök irodalmának átfogóbb, szisztematikusabb tárgyalását hasznosabbnak tartottam volna a Háttér fejezetben.

Köszönöm Professzor Úr észrevételeit.

A kutatásaim során neurológusként az Sclerosis Multiplex klinikai aspektusait és epidemiológiáját vizsgáltam, a neurológus szemszögéből. Az SM ma is, a legkorszerűbb diagnosztikus eszközök alkalmazása mellett is klinikai diagnózis. Igazolnunk kell, hogy a páciens klinikai tünetei a központi idegrendszerben térben és időben disszemináltak jelennek meg, mindezt a folyamatosan változó diagnosztikus lehetőségek alkalmazásával. Ezért fontosabbnak tartottam a betegség természetes kórlefordását, diagnózisáról, kezeléséről, patológiai hátteréről rendelkezésünkre álló ismeretek összefoglalását. Másrészt, mint neurológus kutatásaimat a klinikai idegtudomány szemléletével és módszertanával végeztem. Tudom, kutatásaim során az egészségtudomány határterületi kérdéseivel foglalkoztam, feltehetően Professzor Úr az egészségtudományi módszertan ismertetését és irodalmi hátterét hiányolja a bevezetésben. Munkacsoportom epidemiológiai kutatásai a 90-es évek elején indultak.

Akkoriban az egészségtudományi kutatások főként a rosszindulatú daganatos megbetegedésekre, cerebro- és cardiovascularis megbetegedésekre összpontosítottak, a krónikus, ritka betegségek epidemiológiai kutatása a betegek ellátását végző klinikusokra maradt. Ezért választottuk módszerként a regiszter alapú kutatást, amit az egészségtudományi módszertan napjainkban is elfogad.

Az értekezés tartalmával kapcsolatos észrevételek, kérdések:

Előszó 7. oldal. Az állítás, miszerint „Bár fiatal felnőttek között az epilepszia után a második leggyakoribb megbetegedés, a teljes populáció tekintetében ritka kórképnek számít.” nincs hivatkozással alátámasztva és ebben a formában téves, mert ez csak a neurológiai kórképeken belül igaz.

Az előszó első mondatában a következőt írom:

„A Sclerosis Multiplex (SM) fiatal felnőtt korban, a központi idegrendszerben a baleseti sérülések után a második leggyakoribb rokkantságot okozó megbetegedés (Vukusic et al., 2001, Compston A 2004).” Valószínűleg zavaró lehet, hogy ezek után az SM-ről és az epilepsiáról úgy írok, hogy nem hangsúlyozom ki újra, hogy központi idegrendszert érintő betegségekről van szó, de a folyamatos ismétlést én stilisztikai problémaként kezeltem. A bekezdés végén szerepel az irodalmi hivatkozás, amely erre a kérdéskörre is vonatkozik.

Háttér 9. oldal. Erősen kétséges, hogy a Wikipedia megfelelő tudományos hivatkozásnak tekinthető.

1.1. alfejezetben az első SM-mel élő páciens rövid kórtörténetét ismertettem. Az érintett szekcióban az egyetlen, angol Wikipédiára hivatkozó elem a Lidwina von Schiedamot ábrázoló kép. A fejezet többi részének alapját Medaer R 1979-es, Acta Neurologica Scandinavicanban megjelent közleménye képezi, mely antropológiai vizsgálatok alapján igazolja, hogy valóban Lidwina von Schiedam lehet az első dokumentált sclerosis multiplexes páciens.

Betegség regiszterek sclerosis multiplexben. 29. oldal. „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 két mondat ellentmond egymásnak, mert a prevalencia és incidencia adatok morbiditási adatok. Az első mondat önmagában is aggályos, hiszen számos tanulmány vizsgálja az egyes ritka betegségek morbiditási és mortalitási viszonyait. A betegség ritka volta speciális kihívásokat jelent, de nem gátolja meg ezen epidemiológiai jellemzők

vizsgálatát.

Egyetértek Professzor Úr észrevételével, valóban nem pontos és helytálló a megfogalmazás. Szerencsésebb lett volna, ha a Boncz Imre Professzor Úr szerkesztésében megjelent Kutatásmódszertani Alapismeretek (2015) című tankönyvre hivatkozva írtam volna a prevalencia és incidencia fogalmáról és azok alkalmazásáról. Ebből is látszik, hogy neurológusként foglalkoztam a népegészségügy vizsgálati területéhez tartozó kérdésekkel egy ritka, ugyanakkor évtizedekig tartó neurológiai betegség epidemiológiai kutatása kapcsán. A sclerosis multiplex (SM), mint krónikus betegség epidemiológiai kutatása Magyarországon mindig neurológusok által történt, és jelenleg a nemzetközi irodalomban is neurológusok közölnek SM-re vonatkozó epidemiológiai adatokat.

A prevalencia számításakor egy adott időpontban diagnózissal rendelkező betegek számát viszonyítjuk a kockázatnak kitett népesség számához. Vizsgálataink során pontprevalencia adatokat adtunk meg, amikor egy adott időpontban (év.hó.nap) Csongrád-Csanád vármegyében fellelhető betegek számát viszonyítottuk a megye lakosainak számához. Az incidencia egy adott időszak alatt diagnosztizált új betegek számát viszonyítja, a kockázatnak kitett populációhoz. Ezt az értéket évenkénti bontásban adtuk meg minden prevalenciával foglalkozó publikációnkban. Az incidencia speciális típusai között a leggyakrabban használt mutatószámok a morbiditás és a mortalitás. A morbiditás a vizsgált betegségben megbetegedettek száma az adott időtartam alatt osztva a népesség számával. A mortalitás a vizsgált betegségben meghaltak száma az adott időtartam alatt osztva a népesség számával. A morbiditási és mortalitási adatok az egészségügyi ellátó rendszer adatrögzítésére épülnek, melyeket általában éves vizsgálati időintervallumban adnak meg. Egy évtizedekig tartó krónikus betegség esetén, melynek diagnózisának felállítása az MRI és korszerű liquordiagnosztikai vizsgálatok elterjedése előtt bizonytalan volt, felmerül, hogy a KSH adatbázisba, finanszírozási adatbázisba bekerülő adatok eltérést mutathatnak a valós esetszámoktól, ezért célszerűbb regiszterre épülő incidencia és prevalencia adatokra építeni.

Az „1.7. Betegregiszterek Sclerosis Multiplexben” alfejezet címe félrevezető, mert nem csak a regiszterekről szól, hanem az SM prevalenciájáról és incidenciájáról. E mutatók becslésre alkalmas egyik adatforrás valóban a regiszterek, de ahogy a jelölt az alfejezetben maga is írja „a világ különböző pontjain más és más módszerekkel határozzák meg az SM-ben érintett betegek számát. Leggyakrabban az egészségügyi biztosítási adatbázisokat használják”

Az SM specifikus betegregisztereket eredetileg az SM prevalenciájának és incidenciájának meghatározására hozták létre. Majd a változó diagnosztikus és kórforma klasszifikáció, valamint terápiás lehetőségek bővülésével egyéb adatok rögzítésére is alkalmassá váltak. Az egészségügyi

biztosítási adatbázisok használatára épülő sclerosis multiplex epidemiológiai kutatások kizárólag a betegszámot, valamint a férfi-nő arányt tudják meghatározni, az Egyesült Államokban megjelent vizsgálat még megadja a fekete és fehér populáció arányát is. Torzítja az eredményt, hogy a népesség minden tagja, aki nem fehér a fekete populációhoz került besorolásra. Tekintettel arra, hogy betegségspecifikus regiszterek az általános egészségügyi adatbázisokhoz képest sokkal több, rendszeresen ellenőrzött adatot tartalmaznak, így az ezeket alapul használó tanulmányok több és megbízhatóbb eredményeket adnak. Tény, hogy a fejezetben az egyes földrajzi területekről megjelent prevalencia adatokról is írok, de úgy éreztem, hogy a regiszterek fontosságának megértéséhez a rendelkezésünkre álló legfontosabb epidemiológiai adatok forrásának ismertetése röviden, de szükséges.

MSQoL-54 kérdőív az SF-36 generikus kérdőívből és 18 SM specifikus kérdésből áll. Az SF-36v1-nak van hitelesített magyar változata, amelyet számtalan vizsgálatban használtak már Magyarországon (Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. Czimbalmos Ágnes et al. Népegészségügy. 1999;80(1):4-19.). Mi indokolta, hogy egy új változatot hozzanak létre? Nem tarja aggályosnak, hogy az MSQoL egyik előnyét, miszerint az SF-36 révén az SM betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét az átlagpopulációval, illetve más betegségben szenvedők életminőségével lehet összevetni elveszítették amiatt, hogy nem a már meglévő magyar változatát használták az SF-36-nak?

A magyar nyelvű validáláshoz az MSQoL-54 kérdőívet ingyen letölthettük, de az eredeti, Amerikai adatbázist és statisztikai szoftvert meg kellett vásárolnunk. Az MSQoL-54 kérdőívben az SF-36 kérdései mellett 18, SM specifikus kérdés is szerepel. A teljes kérdőív magyar nyelvre történő translációja és re-transzlációja az SF-36 és az új kérdések egységes nyelvezete miatt szükséges volt. A nemzetközi sclerosis multiplex szakmai társaságok ajánlása, hogy minél több, nemzeti nyelvre történő kérdőív validálás készüljön el annak érdekében, hogy az SM betegekkel folytatott kutatások során az életminőség, a pszichopathológiai tünetek felmérése is szerepelhessen a tanulmányokban végpontként. Ezért az eredeti kérdőív statisztikai adatbázisát és statisztikai szoftverjét használtuk vizsgálatunkhoz.

Az MSQoL-54 kérdőív validálási tanulmányunk során Professzor Úrnak a kérdései főként a statisztikai elemzésre vonatkoznak.

Az adatok elemzéséhez az adatbázis és a statisztikai szoftver megvásárlása mellett a szerző elvárásának megfelelően informatikus-statisztikust kellett bevonnunk a kutatásba, aki a statisztikai elemzést elvégezte (Dr. Lencsés Gyula egyetemi docens, SZTE, BTK Szociológiai

Tanszék). Lencsés Gyula Tanár Úr mindkét közleményünknek társszerzője is. A Multiple Sclerosis Journal a validációs tanulmány bírálatakor kérte, a teljes statisztikai adatbázis és elemzés feltöltését is külön szupplementben, ami 96 oldal volt, csak ezek után kerülhetett sor a statisztikai elemzés terjedelméhez viszonyítva lényegesen rövidebb tanulmány közlésére. Ezeknek az adatoknak az ismeretében fogadták el a közleményt, a disszertációban szereplő formában. A klinikai Idegtudományi témakörben megírt disszertációmban, a teljes statisztikai-adatelemzés ismertetését a terjedelme miatt nem tartottam lehetségesnek. Elfogadom, hogy a megírt formátumában népegészségügyi és statisztikai szemléletmód alapján hiányosnak véleményezhető.

„A betegek az MSQoL-54-et vagy az SM szakrendelésen töltötték ki, vagy hazavitték és egy héten belül visszajuttatták a vizsgáló orvoshoz.” Véleménye szerint az eltérő kitöltési mód nem befolyásolja az eredményeket?

A kérdőív kitöltése előtt a betegeket tájékoztattuk a vizsgálatról, annak menetéről, továbbá aláírták a beleegyező nyilatkozatot. A betegek kb. 90%-a klinikánkon a rendelésen kitöltötte a kérdőívet, a maradék kb. 10% elfoglaltsága miatt választotta az otthonában történő kitöltést. Ezt a lehetőséget az eredeti, angol nyelvű kérdőív kitöltése során is alkalmazták. A validálás óta a betegeinkkel egyéb vizsgálatok kapcsán 1-2 évente sor kerül az MSQoL-54 kérdőív kitöltésére. A kérdőív napi gyakorlatba történő beépülése óta eltelt időszakban klinikánk tapasztalata alapján nincsen érdemi különbség az otthonában, vagy a szakrendelésen kitöltött válaszok között. Ugyanakkor az MSQoL-54 kérdőív nem egyéni, hanem csoportos után követésre alkalmas, így a 10% otthon kitöltők aránya elég alacsony ahhoz, hogy torzítsa az eredményen.

Pszichometriai analízis. 37. oldal. „Összehasonlítottuk a skála pontszámokat az EDSS, betegség időtartama, kórforma, kor és iskolai végzettség alapján.” Milyen statisztikai módszertant alkalmaztak? Az eredményekben ehhez az elemzéshez kapcsolódóan p-értékeket is közöl, de nem derül ki hogyan végezte az elemzést.

A csoportok közötti skálapontszámokra vonatkozó különbség kiszámolásához két mintás T-próbát használtunk.

Az életminőség vizsgálatban korlátozták a bevont betegek körét a 0-6,5 EDSS pontszámmal rendelkező betegekre. A súlyos betegek kizárása korlátozza az eredmények reprezentativitását, mert így a súlyos betegek kizárásra kerültek. Ily módon az egyéb betegpopulációkkal való összevetés se lehetséges. A korlátozás oka az esetlegesen fennálló kognitív funkciókárosodás volt. Miért nem végeztek kognitív funkcióvizsgálatot és

vonták be a kognitív funkciókárosodástól nem szenvedő súlyos betegeket a vizsgálatba?

Az eredeti MSQoL-54-et és annak nemzeti validálási vizsgálatát is EDSS 0-6.5 pontú beteganyagon végezték.

Betegeink többsége EDSS 0-5 pont közötti állapotú volt. Ennek oka, hogy az önkitöltős kérdőívekkel történő vizsgálatokban olyan páciensek nem tudnak részt venni, akiknek súlyos látászavara, domináns végtagot érintő paresise, koordinációs zavara van, akik nem kognitív státuszuk, hanem fizikális állapotuk miatt nem képesek kitölteni a tesztet. Másrészről az SM klinikai jellemzőinek kutatása során évtizedekig elfogadott nézet volt, hogy a betegségben kognitív funkciózavar, pszichopatológiai tünet csak súlyos, progresszív állapotú betegekben jelenik meg (Charcot JM and Harris R, 1991., Rao SM et al., 1991). Ebből kifolyólag ezeket a betegeket kizártuk a vizsgálatból, mivel a BICAMS teszt (Langdon 2012) bevezetése előtt az SM páciensek kognitív tüneteinek napi klinikai gyakorlatban történő „szűrő jellegű” vizsgálatára nem volt lehetőség. Korábban, főként az USA-ban és Nyugat Európában végeztek validált neuropszichológiai tesztekkel vizsgálatokat, azokat is kutatási célból, nem a mindennapi rutin ellátás részeként. A leggyakrabban használt tesztek a „Brief Repeatable Battery (BRB-N) (Rao SM 1990) és a „Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MAGFIMS) (Benedict RH et al., 2006) voltak. Ezekkel a tesztekkel történt vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy SM-ben bármely kórformájában, bármely stádiumában kialakulhat kognitív funkciókárosodás. Ugyanakkor RR kórformájú SM betegek esetén ez a kognitív funkció romlás nem globális károsodást jelent, a betegeknél főként figyelem zavara, az információátviteli sebesség lassulása, vizuális- és verbális memória zavar jelentkezik, ellentétben a súlyos állapotú progresszív kórformájú betegekre jellemző eufóriára, móriára és szellemi hanyatlásra (Glanz BI et al., 2012). Ma már tudjuk, hogy SM páciensekben a kognitív funkció függ a páciens életkorától is, és az életkor előrehaladtával a prevalencia folyamatosan nő, 18-24 éves kor között 29%, míg 35-44 év között 46%, 65 év felett 92%. Ugyanakkor az idősebb korosztályba tartozóknál a degeneratív demencia és az alacsonyabb iskolai végzettség is szerepet játszanak a kognitív állapot romlásában (Branco M et. al., 2019). A vizsgálatban a betegeink átlagéletkora 43 év volt, átlag betegségtartama 10 év, átlag EDSS értéke 2,6 pont, ami arra utal, hogy jó fizikális állapotú, fiatal, rövid betegségtartamú páciensekből állt a vizsgálati populáció.

A szteroid kezelés miért volt kizáró ok ebben a vizsgálatban? Miért nem vonták be inkább a relapszusban lévő és szteroid kezelésben részesülő betegeket és elemezték őket külön? Ez arra is lehetőséget biztosított volna, hogy becsüljék a relapszus életminőségre kifejtett hatását?

Az SM betegpopuláció kb. 70%-át relapszáló-remittáló (RR) kórformájú betegek adják. A

mindenkori klinikai vizsgálatok ezen a betegcsoporton történtek. A primer progresszív SM diagnosztikus kritériumrendszere 2005-ben jelent meg (Polman CH et al. 2005), a szekunder progresszív SM jelenleg nemzetközileg elfogadott kritériumait pedig 2016-ban Lorscheider és munkatársai publikálták. Minden klinikai vizsgálatban a relapszus és/vagy bármilyen indikációval (pl. egyéb krónikus autoimmun betegség) egyidejűleg kapott szteroid kezelés kizáró kritériumot jelent. A szteroid mellékhatásai között szerepel az alvászavar, eufória, pszichózis, addikció, mindezek miatt szteroid kezelés alatt és azt követően legalább 30 napig a páciensek klinikai vizsgálatokba nem vonhatóak be.

Az életminőség vizsgálat módszertanának leírásában az szerepel, hogy „Az elért alsókala pontszámok alapján három csoportba osztottuk a betegeket: „nagyon rossz”, „átlagos”, „nagyon jó” életminőség. Hogyan határozták meg ezeket a kategóriákat a két kérdésre adott válaszok alapján?

Az eredeti, angol nyelvű MSQoL-54 kérdőív ugyanezen három csoportot különbözteti meg, ezen nem változtattunk. Az 53-as kérdésben 0 pont a lehető legrosszabb életminőség, 10 a lehető legjobb. A pontértékek alapján 0-4 között „nagyon rossznak”, 5-7 pont között „átlagosnak”, 8-10 pont között pedig „nagyon jónak” értékeltük a betegek életminőségét. Az 54-es kérdés alapján a „borzasztó, boldogtalan és többnyire elégedetlen” válaszokat adó páciensek életminőségét tekintettük „nagyon rossznak”, a „kevert – kb. egyenlő mértékben elégedett és elégedetlen, többnyire elégedett” választ értékeltük „átlagos” életminőségnek. „Nagyon jó” életminőségűnek az „elégedett, boldog” választ adó pácienseket tekintettük.

A három meghatározott kategória szerint nem közöl eredményeket. Mi ennek az oka?

A három kategória alapján megállapítottuk, hogy a betegeink többsége jó életminőségről számol be. Az eredeti kérdőív pontos adaptálásából kifolyólag szükséges a fent említett három kategória definiálása. Célunk azonban nem csak az volt, hogy a vizsgált populációban a betegek ezen három kategóriából hová sorolhatóak be, hanem részletesen szeretnénk volna ábrázolni, hogy a válaszok milyen eloszlása alapján jelentettük ki, hogy a betegek jelentős része „nagyon jó” életminőségről számolt be ezen kérdések alapján.

A MSQoL-54 kérdőív értékelésekor 12 alsókala pontszám és 2 egy-elemű mérték (szexuális funkció és egészség változás) képezhető. Az ezekre vonatkozó eredményeket bemutatta a 6. táblázatban. Ugyanakkor a MSQoL-54 értékelése lehetőséget biztosít ezen al pontszámok súlyozásával egy fizikális, illetve egy mentális egészség összefoglaló pontszám számítására is. Mi az oka, hogy ezeket nem számolta ki?

A validálási tanulmányunkban a fizikális és mentális egészségre vonatkozó összesített pontérték meghatározása nem volt célkitűzésünk.

A 42. oldalon a padló plafon effektusra vonatkozó eredmények nehezen értelmezhetőek, mert egyrészt nem írta le a módszertanban, hogy hogyan vizsgálja a padló és plafon effektust, másrészt önmagában az, hogy egy változónak „magas százaléka ért el alacsonyabb pontszámot” vagy magasabbat, még nem jelenti azt, hogy e hatások jelentkezték, harmadrészt ezt a módszert alkalmazva arbitrálnak korlátozottság esetében 36,8% jelölte meg a maximális értéket és ezt nem említi a plafonhatás kapcsán. E hatások detektálásához a változók varianciáját is vizsgálni kell.

Az Életminőség kérdőívek megfelelőségének vizsgálata számtalan problémát vet fel, az életminőség kérdőívek száma, specificitása (általános vagy betegség specifikus, vagy kombinált) folyamatosan nő. Kihívást jelent eldönteni, hogy egy adott vizsgálatban melyik kérdőívet vagy kérdőíveket alkalmazzák.

A kérdőívek értékelésénél fontos szempont, hogy az adott kérdőív mikor készült, milyen validálási követelményeket, statisztikai módszereket alkalmaztak az eredeti kérdőívénél. Egy nemzetközi kérdőív nemzeti nyelvre történő adaptálása során ezek a problémák még inkább előtérbe kerülnek. Az életminőség kérdőívek megfelelőségének vizsgálata során a tartalmi validitást, a belső konzisztenciát, a kritérium validitást, a szerkezeti validitást, ismételhetőséget, responzivitást, padló és plafon effektust kell meghatározni. A padló és plafon effektus jelensége akkor áll fenn, ha a válaszadók meghatározott része, általában a vizsgálati alanyok 15-20%-a

a kérdőívben elérhető pontszámból a legkisebb, illetve legnagyobb értéket éri el. A statisztikai elemzés részletes bemutatása, mint ahogy azt korábban is említettem a disszertáció terjedelmébe nem fért bele. Az eredményeket a teljes statisztikai elemzéssel a folyóiratban külön szupplementként feltöltöttük.

A 7. és 8. táblázat címe „magyar és az amerikai vizsgálati populáció összehasonlító adatai”. Ezzel szemben a táblázat egyes jellemzők kategóriáiban mutatja a magyar betegpopuláció MSQoL-54 alskálapontszám átlagait (feltehetően, mert ez se derül ki a táblázat címéből és tartalmából).

A 7.8. táblázatra 3.1.3.1.6. szerkezet érvényesség fejezetben hivatkozunk.

A szerkezet érvényesség analíziséhez 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 kérdőívben.

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, energizáltság, szexuális funkciók megítélése skálán értek el magasabb pontszámot. Az amerikai mintában a fájdalom, a mentális egészség, az emocionális egészség skálán jelentkezett magasabb pontszám (7., 8., 9. táblázat).

A MSQoL-54 kérdőív szerkezeti hitelességének vizsgálatakor az egyik hipotézisük – ami később nem igazolódott – az volt, hogy az SM-mel élő páciensekben az életminőséget nem befolyásolja az edukáció. Mi alapján feltételezték ezt? Az életminőség szakirodalom egyértelmű bizonyítékokat szolgáltat arra vonatkozóan, hogy az iskolázottság az egyik legerősebb meghatározó tényezője az életminőségnek és csak szélsőségesen jó vagy rossz életminőségű állapotokban válik kevésbé meghatározóvá. Tekintettel arra, hogy a vizsgálatukból kizárták a legsúlyosabb állapotban, illetve relapszusban lévő betegeket, mi alapján várták, hogy az iskolázottságnak nem lesz hatása az életminőségre?

A validációs vizsgálatunkban az 5. hipotézisünket, miszerint az edukáció nincs hatással a beteg életminőségére, a korábbi irodalmi adatok alapján állítottuk fel. Az egészséges populációval összehasonlítva Laer G 1999-ben megjelent tanulmányában az SM betegek életminőségét minden vizsgált doménben rosszabbnak ítélték meg, mint az egészséges populáció. Az első 1992-ben megjelent SM betegek életminőségét is kutató tanulmányban gyulladásos bélbetegségekben, reumatoid arthritisben szenvedő betegekkel hasonlították össze az SM pácienseket, és ebben az SM-mel élő személyek életminősége volt a legrosszabb (Rudick RA et al., 1992). Bár tudjuk, hogy a magasabb iskolai végzettség jobb életminőséget eredményez az átlagpopulációban, a korai SM páciensekre vonatkozó vizsgálatok alapján feltételeztük, hogy SM-ben az edukációnak nem lesz szerepe.

A 9. táblázat oszlopfejében „t valószínűség” kifejezés szerepel. A számok alatta feltehetően p- értékek, amelyek azt fejezik ki, hogy mi a valószínűsége a kapott vagy a kapottnál szélsőségesebb T-statisztika értéknek, akkor, ha a két populációban nincs különbség a vizsgált folytonos változó átlagértékében. Ily módon a „t valószínűség” kifejezés félrevezető (még ha valamely alkalmazott statisztikai program esetleg ezt is írta ki).

Elfogadom Professzor Úr véleményét, de a táblázat az eredeti közleményben is így szerepel, így ezen nem változtattam.

A 46. oldalon bemutatott, a betegek általános életminőségéről bemutatott adatok önmagukban nehezen értelmezhetőek. Mi volt az oka annak, hogy hasonló korú átlagpopulációs kontrollcsoportot nem alkalmaztak?

Ez lehetővé tette volna, hogy becsülni lehessen a betegségnek az életminőségre gyakorolt hatását.

A vizsgálat célkitűzése az SM betegek általános életminőségét befolyásoló tényezők meghatározása volt, nem az egészséges, hasonló korú populációval való összehasonlítás.

Ugyanez vonatkozik a társbetegségekre is. Ugyan az életminőség vizsgálat Megbeszélésében hivatkozik arra, hogy „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)”, de a két vizsgálatban a depresszió mérésére alkalmazott módszertan jelentős különbsége miatt ezek az eredmények nem összevethetőek.

Sclerosis multiplexes páciensekben a pszichopatológiai tünetek vizsgálata sajnos napjainkban sem része a napi gyakorlatnak, még a gyógyszerfejlesztési klinikai vizsgálatokban sem

szerepelnek elsődleges végpontként. Az MSQoL-54 kérdőívvel végzett vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy a fatigue, depresszió meglehetősen rosszabb életminőséget jelent a beteg számára, mint a fizikális állapotából fakadó korlátozottság. A validációs tanulmányunk megjelenése óta az irodalomból ismertek vizsgálatok, melyek alapján SM-ben a depresszió élettartam prevalenciája 50%, a fatigue élettartam prevalenciája 90% (Ben Ari Shevil 2014., Chiaravalloti N D 2008). Az SM betegek ellátása és vizsgálata során a depresszió vizsgálatára a BDI-II teszt évenkénti használatát 2018-ban megjelent ajánlásban fogalmazzák meg először (Wallin MT et al. Neurology 2019).

Az életminőség vizsgálat módszertani részében azt írja, hogy „Regressziós analízissel meghatároztuk, hogy mely skálapontszámoknak volt a legnagyobb hatása az életminőség értékelésében.” Több módszertani kérdés merül fel ezzel kapcsolatosan:

- **Nem derül ki, hogy ez egy egyszerű lineáris regressziós elemzés volt, vagy többszörös regressziós elemzés (azaz a modellben egyszerre voltak benne a vizsgált meghatározó tényezők).**
- **Az 53. kérdés egy 10 értékű Likert-skála. Ebben az esetben lineáris regresszió alkalmazása még esetleg megfelelő lehet, de az 54. kérdésre adott válaszokat 7-értékű ordinális skálán adják meg, ez nem elemezhető lineáris regresszióval, mert nem intervallum skála.**

A vizsgálatban egyszerű lineáris regressziós analízist végeztünk.

Az eredményekre vonatkozó megállapítás, miszerint „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.” megállapítás szokatlan, mert a vizsgált 5 tényezőtől 4-et említ, mint leginkább befolyásoló tényezőt.

Az ugyanitt szereplő állítás, miszerint „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.” pontatlan, mert az 53. és 54. kérdés nem az egészséggel kapcsolatos életminőséget vizsgálja, hanem az általános életminőséget.

A 12 alskála hatását vizsgáltuk az 53-as, 54-es kérdésre vonatkozóan, összefoglalva azokat a doméneket emeltük ki, amelyek leginkább befolyásoló tényezők voltak.

A 11. táblázatban szereplő eredmények nem értelmezhetőek. Nincs az értekezésben semmilyen leírás arról, hogy ezek az eredmények milyen elemzésből származnak.

A 11. táblázatban két bináris logisztikus regressziós elemzés eredményei láthatók. A β , t és p értékek meghatározása lineáris regresszióból származnak.

β : standardizált regressziós együttható.

t-a β együttható szignifikancia - tesztjéhez tartozó t-statisztikai érték, a p pedig az ehhez tartozó statisztikai érték. Az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik-e (jobb oldali oszlop) a 11. táblázatban két különböző bináris logisztikus regressziós elemzés eredményei láthatók. Az egyik esetben a függőváltozó az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legrosszabb kategóriába esik-e (bal oldali oszlop), a másik esetben pedig az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik-e (jobb oldali oszlop).

Az Exp (β) azt mondja meg ennél a módszernél, hogy a magyarázó változónak 1-gyel történő növelése hányszorosára változtatja annak esélyét, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legrosszabb kategóriába esik (bal oldali oszlop), illetve, hogy a magyarázó változó értékének 1-gyel való növelése hányszorosára változtatja annak esélyét, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik (jobb oldali oszlop).

Az 55. oldalon az életminőség vizsgálat megbeszélésben tett állítás, miszerint „A fizikális funkcióskálák vizsgálatunkban nem befolyásolták az életminőséget.” nincs összhangban a korábban bemutatott eredményekkel. Lásd a 10. táblázatot és a 48. oldalt: “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.”

A megbeszélésben az 53-as, 54-es kérdésre kapott eredmények összegzését írtam be. Az általános egészségre a legnagyobb hatással a 12 skála közül a mentális egészség, általános egészség és szexuális elégedettség skálák vannak. Ez a három skála az, amely mindkét kérdésben befolyásolta az általános életminőséget.

A 61. oldalon úgy fogalmaz, hogy „A csoportok között az átlagéletkor szerinti elkülönítésre a Student t-tesztet, a nemek, iskolai végzettség, családi állapot szerinti elkülönítésre a χ^2 -négyzet próbát használtuk.” Nem egészen világos, hogy mit ért elkülönítés alatt. A statisztikai próbák az I. fajú hiba kontrolljára alkalmasak, semmi másra. Ugyan a statisztikai próbák alkalmazása sajnálatos módon erősen meggyökeresedett az orvos és egészségügyi tudományi kutatásban, a közhiedelemmel ellentétben önmagukban nem alkalmasak összefüggések vizsgálatára. Erre a vizsgált csoportok közötti különbségek mértékének becslése alkalmas. Ehhez kapcsolati mutatókat kell meghatározni és ezeket becsülni. Ehelyett eredményként számos esetben (lásd pl. 61. oldal) p-értékeket, illetve

teszt-statisztika értékeket és p-értékeket ad meg. Ezek önmagukban értelmezhetetlenek, hiszen a csoportok között becsült különbségek mértékén túl a mintanagyság alapvetően befolyásolja őket és nem hordoznak információt a csoportok közötti különbségek mértékéről.

Valóban pontosítást igényel a megfogalmazás, ugyanis Student-t tesztet használtunk a csoportok közötti különbség tesztelésére átlagéletkor tekintetében, még Khi-négyzet próbát a nemek, iskolai végzettség és családi állapot tekintetében.

Ugyanitt azt írja: „Mielőtt kizártuk volna a depresszió okozta hibalehetőséget a fáradékonyságra, a két csoport közötti különbség feltárására T-próbát és Mann-Withney U-próbát végeztünk.” Hogyan zárták ki a depresszió okozta hibalehetőséget? Miért végzett t-próbát, teljesültek a t-próba feltételei? Véleménye szerint a FIS kérdőív eredménye ordinális vagy intervallum skála?

Kérem fejtse ki pontosan, hogy végezte azt az elemzést, amelyről azt írja „A depresszió kiküszöbölését követően az SM betegek és az EK FIS értékei közötti különbség vizsgálatára kovariancia analízist használtunk.”

A vizsgálatunk elsődleges célja a magyar FIS kérdőív validálása, teszt-reteszt megbízhatóságának és belső konzisztenciájának vizsgálata volt. Emellett megvizsgáltuk a BDI-II és a FIS egyes alskáláinak (fizikális, mentális, szociális) alskálák közötti korrelációs együtthatókat is. Azt találtuk, hogy a BDI-II-vel igazolt depresszió mindegyik FIS skálával erősen korrelál, az r érték 0.72-0.79 között van.

A depresszió torzító hatását a BDI-II skálán történt felmérést követően statisztikailag kovariancia analízis segítségével elimináltuk.

Az eredményekben azt írja, hogy „A relatíve magas standard deviáció miatt t-próbákat és Mann-Withney tesztet is elvégeztük, amikor a teljes és a szubskálák közötti különbséget vizsgáltuk.” Miért indokolt „magas standard deviáció” esetén mindkét próbát elvégezni és hogyan interpretálja a két próba eltérő eredményét?

Az alap feltevésünk az volt, hogy az adatok normál eloszlást fognak mutatni, ezért t-próbát alkalmaztunk. Mivel az eredmények nem normál eloszlást mutattak, ezért az alap hipotézisnek megfelelő t-próbát és non parametrikus tesztet is elvégeztük (Mann-Withney teszt).

Mivel magyarázza, hogy nem találtak különbséget egészséges kontroll csoporthoz képest a SM páciensekben a kognitív fatigue szubskála tekintetében a FIS kérdőív magyarnyelvű

adaptálási vizsgálatában?

A FIS kérdőív kitöltése előtt SM páciensek esetében kognitív funkció megítélésére szűrő jellegű vizsgálat nem történt, mivel ilyen jellegű teszt még nem volt. Feltehetően az SM csoportban kevés kognitív funkció károsodású páciens volt, ezért nem találtunk eltérést az egészséges csoporthoz képest.

Köszönöm Professzor Úr értékes észrevételeit. A tudományos kutatások jogos elvárása, hogy a vizsgálati végpontok meghatározása mellett előre definiáljuk a szükséges statisztikai módszereket is. A kutatók vagy saját maguk végzik ezeket a statisztikai elemzéseket, vagy statisztikust alkalmaznak. Neurológusként én a vizsgálatban résztvevő betegek megbízható adatait és a vizsgálatok lebonyolítását vállaltam. A statisztikai elemzéshez mindkét validálási közleményben statisztikust vettünk igénybe, akitől sokat tanultam, de ma sem érzem úgy, hogy Lencsés Gyula Tanár Úr nélkül ezeket a vizsgálatokat elvégezném. Mint korábban is leírtam, a közleményeinket ezekkel a statisztikai módszerekkel végzett eredmények alapján fogadták el, a neurológia és a sclerosis multiplex témakörrel foglalkozó folyóiratok.

A 18. táblázat nem értelmezhető. Nincs leírva módszertanban, hogy milyen elemzésből származik és hiányosnak is tűnik. Az Eredmények szövegben nem ír róla és a táblázat címe sem informatív. Mit jelent a táblázatban az „Alany effektus” kifejezés?

A 19. táblázat sem értelmezhető hasonló okok miatt.

Mindkét táblázatban szerepel a „megfigyelt erő”. A statisztikai erőnek a vizsgálatok tervezéskor van/lehet szerepe. Amikor már megvannak az eredmények akkor indifferens. Ugyanakkor nem derül ki, hogy milyen statisztikai elemzésben milyen kapcsolati mutatót becsültek, annak mekkora volt a becsült értéke és a pontossága.

A 18-19. táblázat adatai az esetleges tanulási effectusra vonatkoznak. Azt vizsgáltuk, hogy van-e különbség a betegek és kontrollok teszt-reteszt teljesítménye között, hogy a kontrollok jobb eredményét a reteszt során a betegekhez képest jobb/különböző kiindulási pontszámuk okozta-e? Ehhez első lépésben kéttényezős ismétléses variancia analízist (ANOVA) használtunk, aminek vizsgált változója a BICAMS teszt eredmények, mint összesített score volt. Ebben szignifikáns különbség volt (18. táblázat). Utána egyszeres osztályozású ismétléses ANOVA vizsgálatokat végeztünk külön-külön az altesztekre. Ebből az derült ki, hogy a CVLT-II teljesítménynél volt csak a két csoport között szignifikáns különbség, ott kifejezett tanulási effektus léphetett fel az egészségeseknél. **„Mindkét táblázatban szerepel a „megfigyelt erő”. A statisztikai erőnek a vizsgálatok tervezéskor van/lehet szerepe. Amikor már megvannak az**

eredmények akkor indifferens. Ugyanakkor nem derül ki, hogy milyen statisztikai elemzésben milyen kapcsolati mutatót becsültek, annak mekkora volt a becsült értéke és a pontossága.”

Egyetértek Professzor Úr véleményével, de a leközölt publikációban a reviewer kérésére el kellett végeznünk ezt az elemzést is, az esetleges tanulási effektus vizsgálatára. Minden pszichopathológiai teszt ismétlésekor felmerül a kérdés, hogy az esetleges jobb eredmény az ismétlés során, tanulási effektus, vagy valódi javulás betegekben esetlegesen az alkalmazott terápia hatására. A BICAMS teszt esetében ma sem tudunk erre a kérdésre választ adni. Már a teszt értékelése során is konszenzus megállapodás volt, hogy ha egy doménben kóros érték jelenik meg, az kognitív deficitet jelent. Egyedül az SDMT tesztre adnak meg (szintén konszenzus) 4 pontos változást, amelyet javulásként, vagy romlásként értékelnek.

92. oldal: „Még az átlagpopulációban a vezető halálok a cerebrovaszkuláris megbetegedések és a malignus tumorok” állítás téved. A vezető halálokok a kardiovaszkuláris betegségek és a malignus betegségek a hivatkozott országokban.

94. oldal: a standardizált halálozási hányados számítási módjának leírása pontatlan, pongyola. Mi indokolta, hogy a túlélési adatok nemek, DMT kezelés és kórformák szerinti különbségeinek elemzésére a Gehan-Breslow-Wilcoxon próbát alkalmazták és nem a gyakrabban alkalmazott log-rang próbát?

Az SMR számítási módjának leírását igyekeztem nagyon leegyszerűsíteni. Ennek oka, hogy a részletes bemutatása a betegek és módszer fejezetben terjedelmi okokból indokolatlannak gondoltam, másrésről a klinikai idegtudomány szemszögéből vizsgálva a kérdést, úgy éreztem, hogy a számítási módszer részletes leírása nem releváns információ. Minden SM betegek standardizált halálozási hányadosa meghatározására vonatkozó nemzetközi publikációban a lehető legegyszerűbb formában fogalmazzák meg a számítás módját, és megadják a módszer leírásáról megjelent publikációt hivatkozásként (Andersen and Vaeth 1989). A számításunkban mi is Andersen publikációja alapján jártunk el.

A következőkben megpróbálom részletesebben leírni a számítás menetét és az ehhez szükséges alapfogalmakat.

1. Az SMR definíciója: a vizsgált populációban megfigyelt halálozási szám aránya a vizsgált populációban várható halálozási számhoz viszonyítva, amennyiben a vizsgált populáció eloszlása megegyezne a teljes, standard populáció eloszlásával (SM-ben nagy torzítást jelent, hogy a

vizsgált populációban 3x annyi nő van, mint férfi, és felülreprezentáltak a fiatalok, amit a standardizálással tudunk kiküszöbölni).

- Az SMR meghatározására két módszer ismert: a direkt és az indirekt. A direkt standardizálás akkor lehetséges, ha ismertek a vizsgált populációban a specifikus halálozási adatok (pl.: nem, kor). Az indirekt módszerrel ezzel szemben a specifikus adatok hiányában is használható: ilyenkor a teljes populáció adatait applikáljuk a vizsgált populációra. Esetünkben az indirekt módszert használtuk, ennek elsődleges oka nem az adatok megbízhatatlansága, hanem az a tény volt, hogy mind Európában, mint Kanadában elvégzett korábbi vizsgálatokban ezt a módszert alkalmazták, így a hasonló módszerrel végzett vizsgálatunk összevethető volt az irodalmi adatokkal.
- Ennek megfelelően a KSH adataiból leválogattuk évenkénti bontásban, korcsoport és nem alapján minden releváns BNO-kódra lebontva a teljes populációban bekövetkezett elhalálozások számát, így képeztük a csoportokat (pl.: SM-hez köthető halálozás: BNO: G35H0 és A00-B99 és J12-J18 kódok. pl.: 1998-ban a 40-59 év közötti férfiak esetében 296 ilyen okból bekövetkezett halál volt). Ezt elosztottuk az adott évben, adott korcsoportban az adott nemre vonatkozó teljes populáció létszámával, így kaptunk egy halálozási arányt (a példánál maradva a KSH szerint 1998-ban 1 302 009 40-59 év közötti férfi élt az országban. Így a két adatot elosztva megkaptuk a korra, nemre és betegségcsoportra standardizált halálozási arányt a normál populációban. Ezt mindkét nemre, minden korcsoportban, minden haláloki csoportra elvégeztük; majd az egész folyamatot minden évben megismételtük).
- Ezt követően a vizsgált SM populációt nemek és életkor szerint évente ugyanígy felosztottuk, és mindkét nemben, minden korcsoportban, minden évben a fentebb vázolt adott arányszámmal megszoroztuk az SM populáció létszámát. Ezeket összegeztük, és így kaptuk meg a várható halálozási számot a teljes populációban, illetve nemek és halálokok szerint is lebontva.
- Ezt követően osztottuk el a ténylegesen látott halálozási adatot a kiszámolt várt halálozási adattal, majd 90%CI-t számoltunk. A teljes számítást megismételtük külön a két körlefolyás szerint is.
- **„Mi indokolta, hogy a túlélési adatok nemek, DMT kezelés és kórformák szerinti különbségeinek elemzésére a Gehan-Breslow-Wilcoxon próbát alkalmazták és nem a gyakrabban alkalmazott log-rang próbát?”**

A túlélési analízis két módszere közötti alapvető különbség, hogy a Gehan-Breslow-Wilcoxon próba nagyobb hangsúlyt fektet a korai időszakban bekövetkezett elhalálozásra, tehát azt feltételezi, hogy a relatív kockázat a két csoport között időben különbözik. RRSM kórformában a betegség kezdetén a korai halálozás ritkább, mint PPSM-ben, ahol az átlag túlélési idő 12 év, míg a log-rank test esetén ez végig konstans, tehát minden időszakban bekövetkező halálozási eseményre egyforma súlyt fektet. Tekintve, hogy a PPSM betegek túlélési ideje radikálisan rövidebb, mint az RRSM betegeké, logikusnak tűnt, hogy olyan módszert alkalmazzunk, amelyben

az első időszakra eső halálozások kapnak nagyobb súlyt. Az analízist log-rank próbával is lefuttattuk, ebben az esetben is szignifikáns különbséget kaptunk az RRSM, SPSM és a PPSM csoport között csoportok között.

A 20. ábrán a betegek túlélési görbáját a „Betegség kezdettől számított túlélés”-ként tünteti fel. Vélhetően a T0 időpont az SM diagnózisának megállapítása volt, nem a betegség kezdete, lévén az utóbbit nem ismerték.

A sclerosis mutiplex diagnózisának ideje és a betegség kezdetének időpontját a neurológiai gyakorlatban igyekszünk elkülöníteni. A betegség kezdetének időpontját a páciens anamnézise alapján határozzuk meg. Mikor fordult először orvoshoz központi idegrendszeri demyelinizációs betegség gyanújával. Pl: zsibbadt a jobb karja, mely panasz miatt rheumatológiára utalták, a panasza 6-8 hét alatt rendeződött. A primer progresszív SM diagnosztikus kritériumában a klinikai jellemzők között szerepel a páciens spinalis myelopathiára utaló tünete, amely tünet retrospektív és/vagy prospektív adatok alapján legalább egy éve progrediál.

Az értekezés eredetisége:

Az elvégzett deskriptív epidemiológiai vizsgálatok hazai viszonylatban úttörőek, jelentős értékkel bírnak és nemzetközi összehasonlításokra is alkalmasak. Az alkalmazott nemzetközi kérdőívek magyar nyelvre történő hitelesítésének tudományos értékét az adja, hogy megnyitotta a lehetőségét, hogy ezekkel a kérdőívek Magyarországon is kutatásokat lehessen végezni, amelyet bizonyos esetekben maga a jelölt is megtett. Zavaró, hogy a 3. fejezet alfejezeteiben feltüntetett a jelölt azokat a közleményeit, amelyre az adott alfejezet épül, a 4. fejezetben azonban nem.

A negyedik fejezet elején „Epidemiológiai vizsgálatok Magyar SM betegekre vonatkozóan” főcím alatt szerepel mind a négy közlemény, amelyre a fejezet épül.

A 86.oldalon bemutatott epidemiológiai adatok zsúfolva szerepelnek a szövegben, nehezen olvashatóak, nehezen emészthetőek. Célszerűbb lett volna ezeket táblázatos formában bemutatni.

Az eredeti közleményben a bemutatott oszlopdiagrammos formátumban fogadták el a közleményt, ezért választottam ezt a formátumot.

Mi indokolja a 28. táblázat alatti lábjegyzetben a „*: $p < 0,001$ szintű szignifikancia” szöveget, ha a táblázatban magában is feltüntette a $p < 0,001$ értéket?

A 28. táblázat alatt a jelmagyarázatban rövidítések magyarázatát és a CIS és RRSN csoport közötti szignifikancia különbséget adom meg. A táblázatban és a jelmagyarázatban is *: $p < 0,001$ jelölöm azt a két jellemzőt (Betegségtartam, EDSS pontszám), amelyben a két csoport között szignifikáns különbség volt.

Az értekezés külalakja, stílusa:

A dolgozat jellemzően jól olvasható, ugyanakkor helyenként következetlen a szövegszerkesztése, nem folyamatos gondolati sort fejt ki, hanem egymáshoz lazán kapcsolódó tartalmak keverednek (lásd pl. 3.2.2.1. Módszer első néhány bekezdését).

Az oldalszámozás hiánya megnehezíti a hivatkozást az értekezés egyes részeire.

A szövegben csak kevés elírás található (pl. 59. oldal nyelvre helyett nyelve szerepel).

Időnként a magyar szaknyelv helyett a szakkifejezéseknek az angol tükörfordítását alkalmazza. Így például a 77. oldalon a „A BICAMS magyar verziójának érvényesítése” kifejezést használta. Korábban helyesen a kérdőívek magyar nyelvű validálása kifejezést használja. A hitelesítése, adaptálása is megfelelő szakkifejezés lenne, az érvényesítése azonban nem.

A standardised mortality ratio (SMR) magyar neve standardizált halálozási hányados és nem „standardizált halálozási együttható” és nem „standardizált halálozási ráta”. A one-way ANOVA magyar elnevezése egyszeres osztályozású variancia analízis.

Az esélyhányadost a 29. táblázatban célszerűbb lett volna EH-val jelölni nem OR-rel, ami az angol megfelelő kifejezés, az odds ratio rövidítése.

Köszönöm professzor Úr észrevételeit és javaslatait. A jövőben magyar nyelven elkészülő publikációinkban alkalmazni fogjuk az Ön által javasolt kifejezéseket. Köszönöm Professzor Úr értékes munkáját, konstruktív javaslatait.

Szeged, 2025. február 20.

Dr. Bencsik Krisztina