

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Bencsik Krisztina „Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon” című

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉNEK BÍRÁLATA

Dr. Bencsik Krisztina évtizedek óta nem csak gondozza és gyógyítja a Szegedi SM Centrum betegeit, hanem ezen és más centrumok betegeinek adatait felhasználva kutatja is ennek a fontos neurológiai kórképnek hazai prevalenciáját, diagnosztikai és terápiás sajátosságait, kimenetelét, valamint komorbiditási problémáit és összehasonlítja azokat a nemzetközi szakirodalom adataival.

MTA doktori értekezésében három különböző SM-kérdőív hazai validálásával, a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján Működő SM regiszter felépítésével, és a regiszterből nyert legfontosabb klinikai adatok elemzésével foglalkozik.

A doktori értekezés alapját 16 angol nyelvű publikáció adja, melyek közül a jelölt háromban első, hat dolgozatban pedig utolsó szerzőként szerepel. Ezeket a közleményeket kiegészíti 44, a doktori értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemény, mely alátámasztja, hogy jelölt nem csak a jelen dolgozatban szereplő pszichopatológiai és epidemiológiai, hanem a sclerosis multiplex egyéb diagnosztikai és terápiás vonatkozásában is széleskörű kutatásokban vett részt.

Az értekezés formai jegyei

A 203 oldalas, képekkel, grafikonokkal és táblázatokkal gazdagon illusztrált értekezés egy 23 oldalas bevezető után 76 oldalon ismerteti a jelölt kutatásának eredményeit. Ezt követi a felhasznált kérdőívek csatolása, majd a több mint 300 irodalmi hivatkozás.

A dolgozatot jól strukturált tartalomjegyzék, illetve a rövidítések jegyzéke vezeti be, megkönnyítve a tájékozódást a teljes dolgozatban. Az értekezés szövege könnyen olvasható, nyelvezete megfelel a tudományos szakirodalomban és egy MTA doktori műben elvárt követelményeknek. Minimális elütéssel talákoztam (pl: relaszusok a 13. oldalon, vagy zárójel elütés a 14. oldalon, infratenoriális a 19. oldalon, vesszőhibák).

A kérdőívekkel kapcsolatosan számos alkalommal használt „magyar nyelvre validálása” kifejezés véleményem szerint nem teljesen helytálló, számomra helyesebb lenne a magyar nyelvű fordítás, majd a hazai betegcsoportra és körülményekre vonatkozó validálás kifejezés

A mellékleteken kívül a disszertáció 23 ábrát és 31 táblázatot tartalmaz, jól illusztrálva a kutatómunka eredményeit, segítve az olvasót a legfontosabb összefüggések megértésében.

Az értekezés tartalmát érintő megjegyzések és kérdések

A HÁTTÉR címet kapó bevezetésben szerző összefoglalja a SM neuropatológiai jelenségeit, a betegség diagnosztikus kritériumait, természetes lefolyását, leggyakoribb formáit és legmodernebb terápiás lehetőségeit. Az értekezés témájához kapcsolódva részletesebb leírást

olvashatunk a legfontosabb psychopatológiai tünetekről; úgy a kognitív károsodások lehetőségéről, mint a kóros fáradékonyság, a pszichiátriai komorbiditások és az ezekhez szervesen kapcsolódó életminőség változások jelentőségéről.

Személyes megjegyzésem, hogy gyermekneurológus bírálóként minimális rutinom van SM betegek ellátásában, de a bevezetésben bemutatott adatok számomra is világossá tették, hogy a kórkép hazai kutatása nélkülözi azokat az életminőségi felméréseket, melyeket a nemzetközi szakirodalom alapján ma már rutinszerűen használunk kellene.

A hét pontból álló célkitűzések közül az első három különböző SM-kérdőívek (MSQol-54, kóros fáradékonyság, illetve kognitív funkciókárosodás) hazai validálásával, egy a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján Működő SM Centrum beteginek elektronikus regiszterének felépítésével, további három pedig a regiszterből nyert klinikai adatok (prevalencia, halálozás és kognitív károsodás) feldolgozásával kapcsolatos. A célkitűzések nagyívűek és örömmre szolgál, hogy nem csak a tudományos eredmények elmélyítését, hanem még inkább a betegség mögött álló betegek életének javítását célozzák.

A Célkitűzések után egyből azok megvalósítása következik: az egyes céloknál egyben tárgyalva a módszertant, eredményeket és azok megbeszélését. Bár ez a leírás eltér a kutatásoknál megszokottaktól, logikusnak tartom ezt a szerkezetet.

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?
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?
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?

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..

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?

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 vizsgálmódszerekkel tudnánk ehhez közelebb kerülni?

A Csongrád megyei SM regiszter vezetése egy nagyon precíz, több évtizedes munka, mely mára egy korszerű elektronikus regiszterre vált a „hőskor” papíralapú adatbázisához képest. munka. 8. 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?

Ha jól értelmeztem, akkor az SM halálteki vizsgálatába már nem csak a Csongrád megyei, hanem a környező megyékből Szegeden gondozott betegek adatait is felhasználták. 9. 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?

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. 10. Az, hogy a nők túlélése ugyanannyi volt, mint az átlagos túlélés, magyarázható-e egy kerekítéssel és azzal, hogy nagyobb volt a női betegek aránya? 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. 11. A májelégtelenségben elhunytak között felmerült-e nem alkoholos eredetű, hanem esetleg gyógyszer mellékhatás okozta hepatopathia?

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? 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?

Összefoglalva: Dr. Bencsik Krisztina disszertációja nemzetközi szinten is jelentős klinikai kutatómunka eredményeit tárgyalja. A dolgozat témaválasztása releváns, az alkalmazott metodikák színvonalasak. Az értekezés bizonyítja, hogy a jelölt otthon van az adatbázis építés „művészetében”, azok adataiból jól tervez meg kutatásokat, az experimentális anyagot kritikusan tud értékelni, a szakirodalomban tájékozott, mondanivalóját formailag is jól adja elő.

A disszertáció hiteles adatokat tartalmaz, a bemutatott új eredmények az adott kutatási területen kiemelkedő jelentőségűek. A jelölt PhD fokozat megszerzését követően is jelentős eredményekkel gyarapította a tudomány szakot, hozzájárult a tudomány fejlődéséhez.

A doktori értekezés alábbi eredményei jelentenek új tudományos eredményt:

1. Jelölt létrehozott egy naprakész, jól bővíthető és kezelhető elektronikus SM betegregisztert.
2. Munkatársaival közösen meghatározták az 1993-2013 között a szegedi klinikán kezelt SM betegek standardizált halálozási együtthatóját és az elhunyt betegek halálokat.
- 3-4-5. Több SM betegséggel kapcsolatos kérdőívet validáltak magyar nyelvre, így a kóros fáradékonyságra, a kognitív károsodásra és a betegek életminőségére vonatkozó kérdőíveket.
6. A validált BICAMS kérdőív segítségével meghatározták a CIS és RRSM fenotípusú páciensekben a kognitív károsodás prevalenciáját és azt a nemzetközi szakirodalom adataihoz hasonlónak találták.

A jelölt életútja, az értekezés tartalma és az új tudományos eredményei alapján a doktori mű nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Budapest, 2024. november 30.



Prof. Fogarasi András