

Bírálat Bencsik Krisztina

Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok sclerosis multiplexes betegekben
Magyarországon című

MTA doktori értekezéséről

Az értekezés orvosszakmai szempontból 6 egymástól különálló, de egymáshoz kapcsolódó témában végzett kutatást tárgyal. Ezek közül három egy-egy nemzetközi kérdőív magyar változatának hitelesítése, három pedig az SM betegség magyarországi epidemiológiájának vizsgálatára irányul. A 6 kutatási téma az alábbi:

1. SM betegek életminőségét vizsgáló MSQoL-54 kérdőív validálása magyar nyelvre, a magyar SM páciensek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők feltárása
2. A Fatigue Impact Scale (FIS) kérdőív validálása magyar nyelvre
3. A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” kérdőív validálása magyar nyelvre
4. Az SM prevalenciája Csongrád megyében
5. SM betegek halálokának vizsgálata
6. A kognitív károsodás prevalenciája magyar sclerosis multiplexes páciensekben

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 pszichopathológiájával kapcsolatos releváns kutatásokra, illetve epidemiológiájára fókuszált volna, az azokkal kapcsolatos legfrissebb nemzetközi eredményeket, megválaszolendő 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.

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.

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

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.

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”

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. Czibalmos 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 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?

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.

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?

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 életminőség vizsgálat módszertanának leírásában az szerepel, hogy „Az elért alskála 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?

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

A MSQoL-54 kérdőív értékelésekor 12 alskálapontszám 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 alpontszámok súlyozásával egy fizikális, illetve egy mentális egészség összefoglaló pontszám számítására is. Mi az oka, hogy ezeket nem számolta ki?

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 jelentkeztek, harmadrészt ezt a módszert alkalmazva arbitrálisnak tűnik, hogy melyik változókat emelte ki. Így például a fizikai korlátozottság esetében a válaszadók 37,7%-a jelölte meg a minimális értéket és ezt említi a padló hatásnál, ugyanakkor a mentális 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.

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 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 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).

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. 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.

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.

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

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 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 -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.

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 covariancia analízist használtunk.”

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?

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 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.

92. oldal: „Még az átlagpopulációban a vezető halálok a cerebrovasculáris 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?

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.

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.

Az értekezés szerkezete, felépítése:

Az egyes kutatási témákat a szerző külön fejezetekben mutatja be. Az értekezés lényegében 6 különböző tudományos közlemény egybefűzve és kiegészítve egy Háttér fejezettel. Az egyes fejezetek szerkezete megfelel a tudományos közleményektől, értekezésektől elvárt szerkezetnek.

Zavaró, hogy a 3. fejezet alfejezeteiben feltünteti a jelölt azokat a közleményeit, amelyekre az adott alfejezet épül, a 4. fejezetben azonban nem.

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

A 18. ábra Magyarország megyéiről redundáns.

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?

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.

Összefoglalóan:

Az értekezésben bemutatott tudományos munka legnagyobb értéke, hogy a kérdőívek validálása és az SM regiszter létrehozása és működtetése révén támogatja a hazai SM kutatásokat. A regiszter jelentős és a gyűjtött klinikai adatok részletessége okán igen értékes kutatási infrastruktúrát jelent, amely megfelelő keretet biztosíthat számos, a deskriptív epidemiológiai vizsgálatokon túlmutató kutatás lefolytatásához, nemzetközi kutatási együttműködésekben való részvételhez. A jelölt saját kutatásai magyar viszonylatban hiánypótlóak, eredményei originálisak, nemzetközi viszonylatban az SM betegek halálzására vonatkozó eredményei talán a legértékesebbek. Az értekezéssel kapcsolatosan azonban számos észrevétel, kérdés merül fel. Javaslom ezek tisztázását a nyilvános vita keretében.

Budapest, 2024. október 21.



Dr. Vokó Zoltán