

# **A sclerosis multiplex epidemiológiája: új magyar adatok a mortalitásról és a kognitív károsodásról**

**Ph.D. tézis összefoglaló**

Dr. Sandi Dániel

Kísérletes és Klinikai Idegtudományok Program,  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,  
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Témavezető: Dr. habil. Bencsik Krisztina, Ph.D.

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika

Szegedi Tudományegyetem

Szeged,

2019.06.14.

## A Ph.D tézis alapját képező eredeti közlemények:

- I. **Sandi D**, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, Langdon DW, Langane É, Vécsei L, Bencsik K. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Nov;4(6):499-504.  
**IF: 1.150**
- II. **Sandi D**, Zsiros V, Füvesi J, Kincses ZT, Fricska-Nagy Z, Lencsés G, Vécsei L, Bencsik K. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci.* 2016 Aug;367:329-332.  
**IF: 2.295**
- III. **Sandi D**, Biernacki T, Szekeres D, Füvesi J, Kincses ZT, Rózsa C, Mátyás K, Kása K, Matolcsi J, Zboznovits D, Burány Z, Langane É, Vécsei L, Bencsik K. Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:57-62.  
**IF: 3.199**

**Kumulatív impakt faktor: 12.758.**

## I. Bevezetés

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer (KIR) krónikus autoimmun és neurodegeneratív megbetegedése. Típusos jellemzői a gyulladás, a demyelinizáció és az axonális károsodás. A fiatal felnőttkorban kialakuló mozgáskárosodottság egyik vezető oka, és súlyosan rontja a betegek életminőségét: más autoimmun betegségekkel összehasonlítva az SM betegek értéklik a legrosszabbnak az étellel való megelégedettségüket.

Az SM ritka betegség: kb. 2,5 millió beteget érint világszerte. A fehér rassz érintett a leggyakrabban; az Egyenlítőtől távolodva és nőkben gyakoribb. Általában 20-45 éves kor között kezdődik (~80%-ban). Magyarország „közepes kockázatú” ország a betegség gyakoriságát illetően, a legfrissebb, 2013-ban publikált epidemiológiai vizsgálat szerint prevalenciája 83,7/100000 hazánkban.

Az utóbbi háromévtized kivételével az SM-re csak mint az életminőséget befolyásoló betegségekre tekintettek, ám azóta ez a nézet radikálisan megváltozott. Az első, Skóciában 1987-ben végzett mortalitási vizsgálat szerint az SM betegek kétharmada SM-el összefüggésbe hozható okok miatt hal meg. A 2004-ben, Dániában készült vizsgálat alapján azt is tudjuk, hogy az SM betegek kb. 10 évvel élnek rövidebb ideig, mint a születéskor várható élettartamuk. Ezen túlmenően több vizsgálat is kimutatta, hogy kb. háromszor magasabb a mortalitási kockázatuk, mint az átlag populációé. A primer-progresszív (PPSM) betegek rizikója magasabb, mint a relapszáló-remittáló (RRSM) betegeké. Az olyan páciensekben, ahol a betegség gyermekkorban kezdődött, ez a rizikó még magasabb, egyes malignus megbetegedésekkel vetekszik.

A két legfontosabb klinikai tulajdonsága a betegségnek az aktivitás és a progresszió. Ezek alapján Lublin és kollégái 4 alapvető kórformát határoztak meg 1996-ban: a leggyakoribb RRSM, a secunder progresszív (SPSM), az esetek 10-15%-át kitevő PPSM és a legritkább relapszáló-progresszív (RPSM) kórformákat. Emellett az ú.n. „benignus” SM-et is leírták, ahol a betegek a kezdeti attack után a beteg nem mutat érdemi aktivitást és progressziót, azaz 15 év alatt Expanded Disability Status Scale (EDSS) értéke nem haladja meg a 3 pontot és relapszusai ritkán jelentkeznek. Azonban – új adatok tükrében – ezek a definíciók revízióra szorultak, melyet Lublin és kollégái 2014-ben publikáltak. Bevezették a klinikailag izolált szindróma (CIS) fogalmát. Emellett, az új besorolás szerint két alapvető típusát különböztetjük meg az SM-nek: relapszáló és progresszív forma. A relapszáló SM vagy RRMS, ami aktív és nem aktív lehet; vagy CIS, ami nem aktív és aktív lehet – mely esetben RRSM-be történő konverziót

jelent. A progresszív betegek vagy PPSM, vagy SPSM betegek, akik lehetnek aktívak és progrediálók; nem aktívak, de progrediálók; aktívak, de nem progrediálók és végül nem aktívak és nem is progrediálók. A „benignus” típust a természetes lefolyás kapcsán napvilágot látott új eredmények alapján kihagyták. Ebers és kollégái mutatták ki, hogy a betegség kezdeti stádiuma – az EDSS 3 pontig való eljutás – nagy időbeli változatosságot mutat, de az EDSS 3-tól 6 pontig gyakorlatilag ugyanannyi idő telik el. Mások mellett ez is egy fontos ok volt, ami olyan tünetek kutatására irányította a figyelmet, amik az első, benignus típus esetén inaktívak tűnő stádiumban is jelen lehetnek. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy ezek a tünetek patopszichológiai természetűek: a „benignus” betegek kb. 50%-nál találtak kognitív deficitet, a kóros fáradékonyság épp olyan gyakori esetükben, mint a többi kórformánál, és nagy arányban fordul elő náluk depresszió, anxietas és egyéb pszichiátriai kórképek.

Sokáig az a nézet tartotta magát, hogy a kognitív funkciók érdemben érintetlenek maradnak a betegség során. Ezzel ellentétben az utóbbi 25 évben kiderült, hogy a kognitív károsodás nagyon gyakori tünet, prevalenciája 43-70%. Súlyosan károsítja a betegek életminőségét az élet minden területén. Egyes vizsgálatok szerint a munkanélkülivé válás egyik legfontosabb oka SM betegek körében. A kognitív károsodás nem globális SM-ben: a leggyakrabban érintett funkciók az információ feldolgozási sebesség, a verbális és a vizuális memória. A betegség bármely szakaszában, így CIS-ben és radiológiailag izolált szindrómában (RIS) is megjelenhet. Az is egyértelművé vált, hogy a kognitív funkciók romlása akut relapszusként is megjelenhet, illetve hogy az SM lefolyása megnyilvánulhat priméren kognitív tünetekként, amikor más neurológiai rendszerek nem, vagy csak minimálisan érintettek. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre a kognitív károsodás prediktív faktorairól: egy nemrég közölt olasz tanulmány mutatta ki, hogy a férfiak gyakrabban érintettek, illetve minális adat látott arról napvilágot, hogy magasabb EDSS pontszámú páciensek esetén magasabb a kognitív diszfunkció valószínűsége. Az SM-ben létrejövő kognitív károsodás egyetlen igazi biomarkerei MRI mágneses rezonancia vizsgálati (MRI) paraméterek: a globális és egyes területek regionális atrófiája, a fehérállományi léziók méretének növekedése és a kérgi léziók megjelenése illetve a normálisnak tűnő fehérállomány és a nyugalmi hálózatok működési zavara.

A kognitív funkciók mérése általában nem tartozik egy neurológus rutin feladatai közé. Azonban az utóbbi évtizedekben több átfogó kérdőívet készítettek a kogníció részletes felmérésére. Ezek közül a két leggyakrabban alkalmazott a „Rao’s Brief Repeatable Battery (R-BRB)” és a „Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (MACFIMS)”.

Mindkét kérdőív összetett és a leggyakrabban károsodó kognitív funkciókat méri, ám használhatóságuknak komoly korlátai vannak a mindennapi gyakorlatban. Elvégzésük hosszú időbe telik (45-90 perc), speciális felszerlést és képzett neuropszichológust igényelnek, amik érdemben lehetetlenné teszik rendszeres használatukat a mindennapi gyakorlatban. Ezek miatt vált szükségessé egy jól összeállított szűrővizsgálat kialakítása, ami könnyen alkalmazható, de szenzitíven méri a kognitív funkciókat SM-ben.

A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” kérdőívet 2011-ben tervezte meg egy neurológusokból és neuropszichológusokból álló csoport. A következő megfelelési kritériumokat állították fel az eszközzel szemben:

1. Elvégzése ne vegyen igénybe 15 percnél hosszabb időt.
2. Semmilyen speciális eszközt, szakembert vagy gyakorlatot ne igényeljen.
3. Ambuláns körülmények között is könnyen elvégezhető legyen.
4. A leggyakrabban érintett kognitív funkciókat (információ feldolgozási sebesség, vizuális és verbális memória) mérje.

A szakirodalom mélyreható áttanulmányozása után három kérdőívet találtak a legalkalmasabbnak, melyekből a BICAMS ma összeáll: a „Symbol Digit Modalities Test (SDMT)”, a „Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)” első három azonnali visszaidézési próbája és a „California Verbal Learning Test (CVLT-II)” első öt azonnal visszaidézési próbája. Az SDMT az információ feldolgozási sebességet, a CVLT-II a verbális memóriát, míg a BVMT-R a vizuális memóriát méri. Javaslatuk szerint a méréseket évente, vagy két évente javasolt végezni.

Más betegségekhez hasonlóan, a depresszió és a hangulati zavarok etiológiája multifaktoriális. Úgy tűnik, hogy a genetika szerepe elenyésző e téren SM-ben, melyre a családi halmozódás szempontjából negatív vizsgálatok támasztanak alá. Ezzel ellentétben a frontális és temporalis atrófia, illetve a léziók térfogata korrelál a depresszió megjelenésével SM betegekben. Egyes új adatok a gyulladásszerű folyamatok szerepét sejtetik. Bármilyen is legyen az etiológia, a depresszió gyakori probléma SM betegeknek. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei széles határértékek között mozogtak, meta-analízis szintű összevont prevalencia értéke 30,5%. A betegek életminőségét az egyik legsúlyosabban rontó probléma az élet minden területén. Emellett az is ismert, hogy pszeudo-demenciát okozhat, illetve felrósíthatja a már meglévő kognitív tüneteket, tovább rontva azok hatását. A depresszió egyszerű mérésére szolgálnak az önkitaltós-kérdőívek, ezek közül az egyik leggyakrabban használt a „Beck’ Depression

Inventory (BDI-II)”. Összesen 63 pont érhető el a teszten, 13 ponttól számítjuk a depresszió megjelenését.

A kóros fáradékonyság egy összetett tünet, amelyet három alapvető jelenség alapján definiálunk: 1. gyengeség/napközbeni fáradtság érzés, 2. patológiás kimerültség és 3. stresszre rosszabbodó tünetek. Lehet primer (amiért a betegség maga a felelős) illetve sekunder (ami a betegség más tüneteinek köthető, mint a fájdalom és immunmoduláns [DMT] kezelés mellékhatás). Gyakran a betegség első tünete, emellett a leggyakrabban is, akár 95%-os prevalenciával. Továbbá a betegek többsége az egyik legrosszabb, kb. 15%-uk pedig a legrosszabb tünetnek tartja. Érdekes azonban, hogy bár elméletileg befolyásolhatja a kognitív funkciókat, eddig nem mutattak ki erős összefüggést a két tünet között. A kóros fáradékonyságot leggyakrabban önkéntes kérdőívvel mérik, mint pl.: a „Fatigue Impact Scale (FIS)”. A FIS 3 alskálábó áll, ami a fáradékonyság szociális, fizikai és kognitív aspektusait méri). Összesen 160 pont érhető el rajta. A határérték változó, leggyakrabban 40 ponttól tekintjük kórosnak az értéket.

## II. Célok

A részletezett klinikai vizsgálataink során célunk volt:

1. 1993. január 1. – 2013. január 1. között centrumunkban kezelt SM betegek halálokának, standardizált halálozási együtthatójának (SMR) és túlélési idejének megadása.
2. A BICAMS kérdőív magyar nyelvre validálása.
3. A kognitív funkciók és a kóros fáradékonyság közötti lehetséges kapcsolat vizsgálata.
4. A kognitív károsodás prevalenciájának megadása a magyar RRSN és CIS populációban.
5. A kognitív károsodás megjelenésében lévő nemi illetve végzettség szerinti lehetséges különbségek vizsgálata.
6. A kognitív károsodás lehetséges kockázati faktorainak azonosítása.

### III. Betegek és módszer

#### III.1. A magyar SM betegek mortalitási kockázata és halálukai

A Szegedi Tudomány Egyetem (SZTE) Neurológiai Klinika SM ambulanciája minden Csongrád-megyei, és Békés- illetve Bács-Kiskun megye egyes területein élő SM-betegek ellátásáért felelős (megközelítőleg 900000 fős populáció az ellátási terület). Minden gondozott SM betegünk adatait 1993 óta a Szegedi SM Regiszterben is vezetjük. A vizsgálat 20 éves periódus során 740 beteget kezelt centrumunk (összesen 10303 betegév). Közülük 204 volt férfi, (27,5%, 2806 betegév), 536 nő (72,5%, 7497 betegév); a férfi-nő arány 1:2,63. A betegek többsége, 688 (93%, 9733 betegév) RRSM vagy SPSM beteg volt, 52 beteg (7%, 570 betegév) szenvedett PPSM kórformában. Vizsgált időszakban 121 páciens (16%) hunyt el, 46 férfi és 75 nő: 23-an PPSM-ben szenvedtek, 98-an RR/SPSM kórformában. A szocio-demográfiai adataikat az SM registerből nyertük. 1993 és 2001 között a Poser, 2001 után a McDonald diagnosztikus kritériumok alapján diagnosztizáltuk betegeinket, a kórformákat az 1996-os Lublin-kritériumok alapján adtuk meg. A halálokokat (CoD) a családok által rendelkezésünkre bocsátott kórboncolási jegyzőkönyv, ahol nem volt elérhető, a halottvizsgálati jegyzőkönyv alapján adtuk meg. A magyar átlag populáció nem, életkor és naptári évre alapján meghatározott halálozási számra és halálokokra vonatkozó adatait a Központi Statisztikai Hivatal nyilvános adatbázisából nertük. Az SMR értékeket a megfigyelt és a várható halálozások hányadosaként adtuk meg. A túlélési idő vizsgálatához Gehan-Breslow tesztet alkalmaztunk. Az SZTE Etikai Bizottsága a vizsgálatunkat engedélyezte (engedélyszám: 3267).

### III.2. A BICAMS kérdőív magyar nyelvű validálása

A vizsgálatunkba a centrumunk által gondozott 65 RRSM beteget, és nemben, életkorban, iskolai végzettségben illesztett egészséges kontrollt (HC) vontunk be. A résztvevők közül mindkét csoportban 16 volt férfi, 49 nő; 31-nél  $\leq$ 12 évnél kevesebb volt a tanulással töltött évek száma, 34-üknél pedig legalább 13 év. Minden szocio-demográfiai és klinikai adatot a betegeinkről a szegedi SM-regiszterből nyertünk. A betegek esetében nem alkalmaztunk előszűrést kognitív károsodás irányában.

Beválasztási feltételek:

- A. 18-65 közötti életkor.
- B. Magyar anyanyelvű.
- C. RRSM beteg.
- D. Remisszióban volt a vizsgálat alatt.
- E. EDSS pontszáma 0-6,5 pnt között volt.

Kizárási kritériumok:

- A. CIS, SPSM vagy PPSM kórforma.
- B. Akut infectio vagy akut relapszus zajlott éppen.
- C. Ismert pszichiátriai betegség, hangulat- vagy személyiségzavar.
- D. Anamnézisben krónikus alkohol vagy drog fogyasztás.

A validációt 2012-ben megadott nemzetközi standard lépések alapján végeztük:

1. A CVLT-II szólista angolról magyarra fordítása, majd visszafordítása.
2. A kéziökönyvek releváns részeinek magyarra fordítása.
3. Az első tesztelés, majd 3 hét múlva az újratesztelés történt meg 2013 decembere és 2014 februárja között. Vizsgálatunk során az SDMT írásbeli és szóbeli verzióját is alkalmaztuk. Mind a 65 beteg kitöltötte a FIS kérdőív magyar változatát is. A FIS és BICAMS pontszámok közötti összefüggés vizsgálatához az első tesztelés eredményeit használtuk fel.

A csoportok közötti különbség vizsgálatához páros mintás T-próbát, a teszt-reteszt megbízhatóság illetve a FIS-BICAMS kapcsolat vizsgálatához Pearson-korrelációs koefficienszt használtunk. Statisztikai analízishez SPSS 21.0 szoftvert alkalmaztunk. Az SZTE Etikai Bizottsága a vizsgálatot engedélyezte (engedélyszám: 127/2013).



### III.3. A kognitív károsodás prevalenciája és kockázati tényezői a magyar RRMS és CIS betegeknél

Vizsgálatunkat 2014 februárja és 2015 novembere között végeztük. Összesen 553 (28 CIS and 525 RRSM) beteget vontunk három magyar (Szeged, Budapest, Eger) SM centrumból. Közülük 157 férfi, 396 nő, akiket iskolai végzettség alapján 3 kategóriába soroltunk: 123 páciens tanulással töltött éveinek száma 12 évnél kevesebb volt, 209 betegnél 12-15 év és 221 beteg esetén 16 vagy több év volt. Minden olyan betegünket, aki a vizsgálatunkkor felsőoktatási intézményben tanult, az utolsó csoportba soroltuk be. Összesen 90 beteg nem részesült immunmoduláns terápiában. A Szegeden kezelt betegek klinikai és szocio-demográfiai adatait a szegedi SM-regiszterből, budapesti és egri betegek esetén az ambuláns lapoból nyertük. A bevonási és kizárási kritériumok a BICAMS validálási vizsgálattal megegyeztek a CIS betegek bevonásának kivételével. A betegek kognitív funkcióit a magyar nyelvre validált BICAMS kérdőívvel végeztük. Kognitívan károsodottnak azt a beteget tekintettük, aki legalább 1 alteszten határérték alatt teljesített. Depresszió felmérésére a magyar BDI-II kérdőívet használtuk: 13, vagy annál több pontot elért beteget tekintettünk depressziósnak. A kognitív károsodás prediktív tényezőinek vizsgálatához univariáns logisztikus regressziós modelt alkalmaztunk, a kognitív károsodás és a depresszió megjelenésében lévő különbségek vizsgálatához Fisher-exact tesztet és  $\chi^2$ -tesztet használtunk. A szocio-demográfiai és klinikai adatok közti különbség vizsgálatához egy-irányú ANOVA-t használtunk. Az SZTE Etikai Bizottsága a vizsgálatot engedélyezte (engedélyszám: 127/2013).

## IV. Eredmények

### IV.1. A magyar SM betegek mortalitási kockázata és halálakai

A 121 betegből 77 (63,6%) halt meg SM-hez köthető ok (pneumonia, sepsis, urosepsis, decubitus) következményében. Kardio-vaszkuláris betegség volt a halálok 16 beteg (13,2%), malignus tumor 14 (11,6%), öngyilkosság 4 beteg (3,3%) esetén, míg 10 beteg (8,3%) „egyéb” (pulmonaris embolia és májelégtelenség) okok miatt hunyt el.

A vizsgált 20 év alatt 121 beteg halt meg, a várható halálozási szám az átlagpopuláció alapján 47,93 volt; az SMR így 2,52-nek (95%CI: 2,10-3,01) adódott. Az SM-hez köthető halálokok esetén az SMR 105,34 (95%CI: 83.13-131.60) volt, míg a többi halálok esetén megközelítőleg 1,00 volt. Érdemi különbség nem volt a nemek között az összes halálokot illetve az SM-hez köthető, kardio-vaszkuláris, malignus tumort és öngyilkosságot tekintve, míg a pulmonaris embólia és a májelégtelenség rizikója kb. kétszeres volt férfiakban. RR/SPSM betegekben az SMR érték 2,34 (95%CI: 1.91-2.84) míg PPSM betegekben ez majdnem duplája (4,10 [95%CI: 2.66-6.05]) volt. Az SM-hez köthető halálokokban ugyanezt a tendenciát láttuk. PPSM betegek kardio-vaszkuláris halálozási kockázata magasabb volt, mint az RR/SPSM betegeké.

A betegség kezdetétől számított medián túlélési idő 35 év volt, férfiakban 32, nőkben 35 év ( $p < 0.001$ , klinikailag irreleváns). Azonban a PPSM betegek medián túlélési ideje kevesebb mint fele volt az RR/SPSM betegekének (14 év illetve 35 év,  $p < 0.001$ ).

### IV.2. A BICAMS kérdőív magyar nyelvű validálása

Az SM betegek minden teszten szignifikánsan rosszabbul teljesítettek, mint a kontroll csoport ( $p \leq 0,001$  az első CVLT-II kivételével, ahol  $p = 0,017$ ). A tesztek és retesztek közötti korreláció erős volt ( $r > 0,8$ ,  $p < 0,001$  az SDMT és BVMT-R esetén;  $r = 0,678$ ;  $p < 0,001$  a CVLT-II esetén).

A FIS és a BICAMS pontszámok között szignifikáns, ám nem erős korrelációt találtunk ( $r < 0.3$ ;  $p < 0.05$ ). A BICAMS pontszámok legjobban a FIS fizikai, majd sorrendben a szociális dimenzióival függtek össze; a kognitív dimenzióval azonban csak a szóbeli SDMT és a CVLT-II korrelált szignifikánsan.

### IV.3. A kognitív károsodás prevalenciája és kockázati tényezői a magyar RRMS és CIS betegekben

Epidemiológiai vizsgálatunkba 553 betegekt tudtunk bevonni, ami a magyar SM populáció nagyjából 6,5%-át, a CIS és RRSM betegek kb. 8%-át jelenti. Az átlagéletkor  $44,93 \pm 11,69$  év, betegség kezdetekor  $31,95 \pm 10,01$  év, az átlagos betegségtartam  $13,05 \pm 8,05$  év, míg a medián

EDSS pontszám 2,0 (IQR: 2.0) pont volt. Száztizenhat betegnél (26.5%) észleltünk depresszív tüneteket, ám ez mindössze 17 (4%) beteg esetén volt súlyos. Klinikailag releváns különbség nem volt a nemek között.

Háromszáztizenhat (57.1%) betegnél tudtunk valamilyen fokú kognitív károsodást kimutatni: 231 betegnél (41.7%) az SDMT, 210 betegnél (38.0%) a BVMT-R és 75 betegnél (13.6%) a CVLT-II tesztelés során. Kilencvenegy (16.5%) betegnél csak az SDMT, 66 betegnél (11.8%) csak a BVMT-R, és 6 betegnél (1.1%) csak a CVLT-II tesztelés során. Nyolcvannégy beteg (15.2%) mind az SDMT, mind a BVMT-R tesztelés alatt, 9 (1.6%) betegnél az SDMT és a CVLT-II, míg 13 betegnél (2.4%) a BVMT-R és a CVLT-II tesztelésnél is károsodás mutatkozott. Negyvenhét beteg (8.5%) a BICAMS mindhárom részében kórosan teljesített. Hét (25.0%) CIS betegünknek láttunk kognitív deficitet, a 309 (58.8%) RRSM beteggel szemben, ez a különbség szignifikáns ( $p=0,001$ ).

Az univariáns logisztikus regressziós modellel a nem, az iskolai végzettség és az EDSS pontszám igazolódott kockázati tényezőként. Férfiaknál háromszoros, a legalacsonyabb végzettségűek esetén kétszeres, magasabb EDSS pontszám esetén szintén kb. kétszeres volt a kockázat kognitív károsodás kialakulására. Ez a prevalencia adatokban is megmutatkozott: a férfiak 70,1%-ban volt jelen kognitív diszfunkció, a nők 52,0%-al szemben ( $p<0,001$ ). Iskolai végzettség szerint a legmagasabb végzettségű csoportban 48,0%, a középső csoportban 60,8%, a legalacsonyabb végzettségű csoportban 68,3% volt a kognitív károsodás prevalenciája ( $p=0,001$ ). Az EDSS 0-2 pont közötti betegek 49.7%-ban a magasabb EDSS pontszámú betegek 72,9%-ban volt kognitív diszfunkció ( $p<0,001$ ).

Férfiakban a nemükön kívül nem volt más kockázati tényező, a kognitív diszfunkció prevalenciája minden csoportban azonos volt. Nőknél mind az EDSS pontszám, mind a végzettség prediktív faktornak bizonyult: a végzettség szerinti középső csoportban a kockázati hányados (OR) 1,79 (95%CI: 1.10-2.92;  $p=0.021$ ), a legalacsonyabb végzettségűeknél az OR 2,46 (95%CI: 1.34-4.52;  $p=0.004$ ) volt. Alacsony EDSS pontszámú nőknél (0-2 pont) az OR 0,40 (95%CI: 0.24-0.65;  $p<0.001$ ) volt. Ez a prevalencia adatokban is megmutatkozott: minél magasabb a végzettség, annál alacsonyabb a kognitív károsodás prevalenciája (66,7%, 57,4% és 39,4%;  $p<0.001$ ); míg alacsony EDSS pontszám esetén ez 42,8% a magasabb EDSS pontszámú nőbetegek 69,9%-val szemben ( $p<0,001$ ).

## V. Megbeszélés

### V.1. A magyar SM betegek mortalitási kockázata és halálakai

Az első, halálokokkal foglalkozó vizsgálat SM-ben 1987-ben, Skóciából látott napvilágot, ahol az SM-mel összefüggő halálokokat 62%-nak találta, ezt a későbbi vizsgálatok megerősítették (43-75%). Vizsgáltunkban a betegek 64% halt meg SM-mel összefüggő okból, mely a korábbi eredmények közé beillik, míg a második és harmadik leggyakoribb haláloknak a kardiovaszkuláris megbetegedések és a malignus tumorok igazolódtak.

Minden halálokot figyelembe véve az SMR 2,52 volt, és ez a többlet kockázat teljesen az SM-el összefüggő halálokoknak tudható be (SMR: 105,34); az kardiovaszkuláris és malignus betegségek nem jelentettek többlet kockázatot. Tekintve, hogy betegeink átlagéletkora 54 év körül volt, és ezek a betegségek első sorban az idősebb populáció vezető halálakai, úgy gondoljuk a betegeink hamarabb elhunytak, minthogy ezek a betegségek megjelenhettek volna, vagy késői stádiumig progrediálhattak volna. A korábbi vizsgálatok – a miénkkel ellentétben – emelkedett öngyilkossági rizikót mutattak. Tekintve azt a sajnálatos tény, hogy Magyarország a világban vezető helyen áll az öngyilkosságok arányában, csakúgy, mint Finnország, ahol az adatok megegyeznek a mieinkkel, ez az eredmény – sajnálatos módon – ezzel magyarázható.

Érdemi különbséget nem találtunk a nemek között, ami a nemzetközi irodalomban ellentmondásos: egyes vizsgálatok a nők magasabb mortalitási rizikóját mutatták ki.

PPSM betegek SMR értéke (4,10) jóval magasabb volt, mint az RR/SPSM csoporté (2,34). Néhány adat a nemzetközi irodalomban hasonló volt, ám esetünkben a kockázat jóval kifejezettebb volt, mint a korábbi vizsgálatok esetén. PPSM betegekben az SM-hez köthető, a kardiovaszkuláris halálozási rizikó kb. kétszeres, a pulmonaris embólia és a májelégtelenség rizikója majdnem ötszörös volt. Ez a drasztikusan különböző medián túlélési időben is megmutatkozott. Úgy gondoljuk, hogy részben ezt magyarázhatja a PP kórforma agresszívebb lefolyása és az, hogy idősebb korban manifesztálódik, mint a relapszáló-remittáló kórforma.

### V.2. A BICAMS kérdőív magyar nyelvű validálása

A kognitív károsodás vizsgálata nem egyszerű annak ellenére, hogy gyakori tünete az SM-nek. Szükségessé vált egy rövid szűrővizsgálat kialakítása, melyre 2011-ben létrehozták a BICAMS kérdőívet. Validációs vizsgálatunk alatt a kérdőív létrehozóinak javaslatai szerint jártunk el. A betegek és a kontroll csoport teljesítménye között szignifikáns különbséget ( $p < 0,001$ ; CVLT-II első teszt esetén  $p = 0,017$ ), a teszt és a reteszt között erős korrelációkat találtunk ( $r > 0,67$ ;

$p < 0,001$ ). Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a BICAMS magyar verziója valid és jól alkalmazható eszköz a kognitív károsodás szűrésére. Publikációkor mi voltunk a harmadik csoport, aki a BICAMS-t validálta az eredeti angol és a 2012-ben validált cseh verzió után.

A kóros fáradékonyság és a kognitív funkciók kapcsolatáról nagyon kevés adat és vizsgálat áll rendelkezésre. Bár a betegek jelentős része a kóros fáradékonyság kognitív funkcióikat rontó hatásáról számolt be, vizsgálatok érdemi kapcsolatot objektívizálni nem tudtak. Egy vizsgálat mutatta ki, hogy a kóros fáradékonyság rontja az információ feldolgozási sebességet. Eredményeink hasonló tendenciát sejtetnek, ám mivel mélyebb, ok-okozati összefüggéseket nem vizsgálatunk, eredményeink további vizsgálatok szükségességét jelezhetik csupán.

### V.3. A kognitív károsodás prevalenciája és kockázati tényezői a magyar RRMS és CIS betegekben

Vizsgáltunkban a kognitív károsodás prevalenciája 57,1% volt. A miénk volt a második vizsgálat, ami a BICAMS használatával adott meg érdemi prevalencia adatokat. Az első vizsgálat Csehországban zajlott, ahol a prevalencia adat hasonló volt, ám az általunk vizsgált populáció mérete majdnem kétszerese volt, és a cseh populációhoz képest homogén. Ezek az adatok tovább erősítik, hogy a BICAMS magyar verziója kifejezetten hasznos eszköz a kognitív károsodás szűrésére a mindennapokban.

A leginkább érintett kognitív funkció az információ feldolgozási sebesség volt, melyet a vizuális és verbális memória követett. Különböző mértékben ugyan – főleg a verbális memória esetén –, de eredményeink a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóak.

Eredményeink szerint a nem, az iskolai végzettség és az EDSS pontszám volt prediktív tényező kognitív károsodásra. A korábbi vizsgálatok nem voltak egyértelműek ez irányban, néhány további faktorokat is talált, mely okát részben a különböző méretű és összetételű populációkban illetve a különböző vizsgáló módszerekben találhatjuk. Ettől függetlenül a mi, és a miénkhez hasonló eredmények azt sugallják, hogy a betegség aktivitása és nem az időtartama játszik vezető szerepet a kognitív károsodás kialakulásában. Meglepő, de a depresszió nem játszott szignifikáns szerepet a kognitív funkciókban. Korábbi elemzések kimutatták, hogy elsősorban azonban a súlyos fokú depresszió rontja a kognitív funkciókat, míg populációnkban az ilyen betegek aránya nagyon alacsony volt, mely magyarázhatja eredményeinket.

Eredményeink szerint férfiakban magasabb a kognitív károsodás előfordulása, mint nőkben, azonban a nemükön kívül egyéb prediktív tényezőre nem derült fény, míg nőkben mind az EDSS pontszám, mind az iskolai végzettség kockázati tényező volt. A kognitív funkciók nemi

különbségeiről rendkívül kevés adat áll rendelkezésre, az okokról pedig alig: bár egyes genetikai tényezők (apoE- $\epsilon$ 4 profil) illetve hormonális hatások (ösztrogének) szerepét kimutatták, ezek a vizsgálatok nem SM-specifikusak. Tekintve, hogy vizsgálatunk epidemiológiai volt és nem genetikai, ezek a magyarázatok spekulatívak csupán.

A kognitív károsodás prevalenciája szignifikánsan alacsonyabb volt alacsony EDSS pontszámú és magas végzettségű nőknél. Ezek az eredmények alátámasztanak korábbi vizsgálatokat, melyek a magasabb EDSS pontszám kockázati szerepét illetve a magas végzettség kognitív rezerven keresztül kifejtett protektív hatását mutatták. Legjobb tudomásunk szerint azonban mi vagyunk az elsők, akik kimutattuk, hogy ez csak nőkben jelenik meg. Ezeket a meglepő eredményeket részben MRI vizsgálatok adataival magyarázhatjuk. Tudjuk, hogy a globális és az egyes kognícióval összefüggő regionális struktúrák atrófiája gyorsabb SM-betegeknél, mint az átlag populációban. Emellett kollégáink a Neuroimaging Kutatócsoportban kimutatták, hogy az átlagpopulációt tekintve gyorsabb a férfiakban az atófia, mint nőkben. Úgy gondoljuk, hogy a férfiakban eleve gyorsabb atrófiára ráakadó gyorsult atrofizálódás SM-ben gyorsabban eliminálja a férfiak kognitív rezervét, így fogékonyabbá teszi őket kognitív károsodásra, de ez a magyarázatunk spekulatív csupán.

## VI. Következtetések

Következtetésként levonhatjuk, hogy eredményeink alapján az SM betegek megnövekedett mortalitási kockázataért egyedül a betegség tehető felelőssé, semmilyen más külső tényező ebben nem játszik szerepet. Mi voltunk az elsők, akik ezirányú adatokat közöltünk Közép-Kelet Európából.

Elmondhatjuk továbbá, hogy a BICAMS magyar verziója valid és hasznos eszköz a kognitív diszfunkció szűrésére SM-betegekben a mindennapi klinikai gyakorlatban. Emellett felvetődik, hogy létezik kapcsolat a kóros fáradékonyság és a kognitív funkciók között, és ennek vizsgálata érdekes és fontos eredményekhez vezethet a jövőben.

A kognitív diszfunkció gyakori, de alul-diagnosztizált tünete az SM-nek. A férfiak fogékonysága nagyobb kognitív károsodásra mint a nőké, és emögött feltehetően a kognitív rezerv gyorsabb atrófia miatti gyorsabb elvesztése áll. Az EDSS pontszám és a végzettség csak nőkben prediktív tényezője a kognitív diszfunkciónak. Legjobb tudomásunk szerint az elsők vagyunk, akik ilyen típusú nemi különbséget mutattunk ki SM betegekben. Meglehetősen magas arányban mutattunk ki kognitív diszfunkciót fiatal, aktív, jó fizikális állapotú CIS és RRSM betegek körében. Ez rendkívül fontos, mivel azt jelentheti, hogy a betegség aktív, még akkor is, ha fizikális vizsgálattal nem tudunk állapotukban változást kimutatni. Tudjuk, hogy a kognitív károsodás az egyik legfontosabb eleme a betegek életminőség változásának és munkaképességének. Ezért úgy gondoljuk, hogy a kognitív funkciók rutin szűrése rendkívül fontos a terápia megválasztása és a betegek megfelelő életminőségének fenntartása céljából.