

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMIȘOARA**

**FACULTY OF GENERAL MEDICINE
Department of Neurosciences
Discipline of Neurology**

AMALIA MAGDALENA I. CORNEA



SUMMARY
of the thesis submitted in fulfilments of the
requirements for the degree of
Doctor of Philosophy (PhD)

Scientific Coordinator
PROF. DR. MIHAELA SIMU

**Timișoara
2016**

UMFVBT

FACULTY OF GENERAL MEDICINE

Department of Neurosciences

Discipline of Neurology

AMALIA MAGDALENA I. CORNEA



SUMMARY

Of the thesis submitted in fulfilments of the requirements
for the degree of

Doctor of Philosophy (PhD)

EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE WESTERN REGION OF ROMANIA

Scientific Coordinator

PROF. DR. MIHAELA SIMU

**Timișoara
2016**

Acknowledgements

Abbreviation

List of original publications

Introduction

General part

Multiple sclerosis – the review of literature

General presentation

Etiology and pathogenesis of Multiple sclerosis

Diagnosis of multiple sclerosis

Clinical course

Epidemiology of multiple sclerosis

Biomarkers in treatment of multiple sclerosis

Special Part

Material and methods

STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nabs Positive Patients

General presentation

STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients Statistical Analysis

Results

STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nabs Positive Patients.

General presentation

STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients

Discussion

STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nabs Positive Patients

General presentation

STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients

Limitations of the study

Conclusions

Personal contribution

Future aspects

Table of Contents

1. INTRODUCTION	6
2. OBJECTIVE	6
3. MATERIAL AND METHODS	7
3.1. <i>STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania</i>	<i>7</i>
3.2. <i>STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nabs Positive Patients</i>	<i>7</i>
3.3. <i>STUDY III Prevalence of the Cognitive Impairment in MS Patients</i>	<i>8</i>
3.4. <i>STATISTICAL ANALYSIS</i>	<i>9</i>
4. RESULTS	10
4.1. <i>STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania</i>	<i>10</i>
4.2. <i>STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nab Positive Patients</i>	<i>13</i>
4.3. <i>STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients</i>	<i>13</i>
5. DISCUSSION	14
5.1. <i>STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania</i>	<i>14</i>
5.2. <i>STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nab Positive Patients</i>	<i>14</i>
5.3. <i>STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients</i>	<i>15</i>
6. CONCLUSION	16
1. INTRODUCERE	20
2. OBIECTIVE	20
3. MATERIAL ȘI METODE	21
3.1. <i>STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României</i>	<i>21</i>
3.2. <i>STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM</i>	<i>22</i>
3.3. <i>STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv în cadrul pacienților cu SM</i>	<i>22</i>
3.4. <i>ANALIZA STATISTICĂ</i>	<i>24</i>
4. REZULTATE	25
4.1. <i>STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României</i>	<i>25</i>
4.2. <i>STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM</i>	<i>27</i>
4.3. <i>STUDIUL III Prevalența tulburărilor cognitive la pacienții cu SM</i>	<i>27</i>
5. DISCUTII	29
5.1. <i>STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de Vest a România</i>	<i>29</i>
5.2. <i>STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM</i>	<i>29</i>
5.3. <i>STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv la pacienții cu SM</i>	<i>30</i>
6. CONCLUZII	32

Abbreviation list

BBB- Blood brain barrier
BDI-II- Becks Depression Inventory- II
BICAMS- Brief International Cognitive Assessment
BV- Brain volume
BVM-T-R- Brief Visuospatial Memory Test Revised
CANTAB- Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CC- Corpus callosum
CFS- Cerebellar functional score
CI- Confidence interval
CNS- Central nervous system
CSF- Cerebrospinal fluid
DMS- Delayed Matching to Sample
EBV- Epstein Barr Virus
EDSS- Expanded Disability Status Scale
EQ-5D- Euro Quality Of Life- 5 Dimensions Questionnaire
EQ-VAS- Euro Quality of Life Visual Analogue Scale
FLAIR- Fluid attenuated inversion recovery
FS- Functional Score
GA- Glatiramer Acetate
IFN- β - Interferon Beta
IgG- Immunoglobulin G
MOT- Motor Screening Test
MRI- Magnetic resonance imaging
MS – Multiple Sclerosis
MSIS-29- Multiple Sclerosis Impact Scale-29
MSWS-12v2- Multiple Sclerosis Walking Scale-12 Version 2
NP- Neuropsychological
PAC- Primary auditory cortex
PAL- Paired Associates Learning
PMC- Primary motor cortex
PPMS- Primary Progressive Multiple Sclerosis
PSSC- Primary somatic sensory cortex
RRMS- Relapsing Relapsing Multiple Sclerosis
RTI- Reaction Time
RVP- Rapid Visual Information Processing
SD- Standard deviation
SDMT- Symbol Digit Modalities Test
SPMS- Secondary Progressive Multiple Sclerosis
SWM- Spatial Working Memory

1. INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a serious and devastating neurological disease considered the first and most important disabling disorder among the young population.

The number of people living with multiple sclerosis (MS) was estimated at more than 2.3 million people worldwide in 2013.

Despite the effort of uncovering the pathological disease processes (inflammation and degeneration) and of the ever increasing number of new emerging therapies available, still many answers and explanations are required concerning etiological issues and the ever increasing number of newly diagnosed cases

MS is a progressive inflammatory and neurodegenerative disease (involving both the myelin sheath and the axons in the central nervous system) with onset mainly in the young adulthood, presenting a variety of neurological symptoms and eventually leading to severe disability and even death.

Extensive epidemiologic studies are conducted worldwide to uncover incidence and prevalence data and also risk factors which can be reliably attributed to the disease.

Among these data there are evidences (Europe included) of a south to north increasing gradient of the prevalence and a growing overall prevalence as well.

Therefore, the incidence and prevalence data are also of utmost interest (i.e., they tend to be higher in Europe within the last decade) probably mirroring diagnosis efficacy, earlier and better treatment choices and an improved physiopathological insight as shown by most recent studies.

2. OBJECTIVE

The aim of my thesis was to evaluate in three distinct studies (epidemiological, treatment related and cognitive related) data concerning the MS population in the Western Region of Romania and to compare them with data within our country, from neighbouring regions and Europe.

The first study analysed the prevalence and incidence data within the region – meaning the following four counties: Timis, Arad, Caras-Severin and Hunedoara.

The second study was treatment related and analysed the impact of the presence of serum neutralising antibodies in patients treated with interferon as a disease modifying therapeutic option in our cohort, in terms of therapeutic efficacy.

The third study approached the cognitive impairment features of our cohort as cognitive dysfunction is highly prevalent in MS patients and often under evaluated.

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

The study analysed epidemiological data in the Western Region of Romania (four counties: Timis, Caras Severin, Hunedoara Arad).

The region concerning the four counties involved was defined in terms of its geographical, climate and demographic characteristics.

We used data from the 2011 census for the general population. The MS patients were identified using the ICD 10 codes for the following diagnosis: MS, optic neuritis, paraparesis (plegia), myelitis and cerebellar ataxia.

We assessed data regarding the MS patients within the region, using the 31th of Aug 2016 as the cross section date of analysis. Prevalence, incidence, sex ratio, time to diagnoses and time to treatment data were analysed.

The sources of information for the analysis were the hospital records and the files of the patients being treated within the Romanian National MS Treatment Program. Duplicate entries were excluded if the case.

It is to note that the Clinic of Neurology II within the clinical County Hospital “Pius Brinzeu” from Timisoara is assigned as one of the regional centres within Romania to diagnose, evaluate and treat MS patients by the national MS treatment Program.

We identified a group of 781 MS patients living within the studied area.

3.2. STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nabs Positive Patients

We conducted an observational study to determine the presence of neutralising serum antibodies (Nabs) in the sub – group of 114 MS patients included in the Romanian National MS Therapy Program, in evidence of Timisoara Centre, and treated for at least one year (therapy initiated between 2004 -2011) with one of the three available forms of interferon: IFN beta – 1b 250 mcg sc. every other day, IFN beta – 1a 30mcg i.m., once a week, IFN beta 1a 44 mcg, sc., three times a week. All patients have been diagnosed according to McDonalds 2005 or 2010 criteria. We included patients with relapsing-remitting (RR) and secondary progressive (SP) multiple sclerosis.

The subjects were assessed retrospectively (two years before baseline) and prospectively at six months or at each relapse for the following three years on a routine basis, at the Clinical Emergency County Hospital Timisoara, between December 2012 and December 2015. We collected retrospective demographic and MS history data.

The disease assessment comprised (Expanded Disability Status Scale) EDSS score and relapse numbers at baseline and during treatment, time until the second relapse, disease duration and progression.

We measured the time to the first relapse, time to reach the following EDSS disability scores: 4 (limited ambulation), 6 (unilateral support) and disease progression.

Progression was defined as at least 0,5 increase in EDSS score, sustained for six months. The measurements were done at baseline and every six months up to two years.

We correlated the impact of imaging parameters changes (number of MRI T2 lesion load), at baseline and 48 months after dosing to clinical evolution (EDSS scores and relapse rate) and antibody status

3.3. STUDY III Prevalence of the Cognitive Impairment in MS Patients

This study was a cross-sectional pilot study performed in the Clinic of Neurology II in the Clinical Emergency County Hospital “Pius Brînzeu” in Timisoara during October 2015 to July 2016.

The aim of the study was to assess the frequency and features of cognitive status in a subset of 92 MS patients from our cohort. Three tests were used: the Symbol Digit Modality Test (SDMT) (three minutes to complete), the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) (fifteen minutes to complete) and the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), a battery of six sub tests (one hour to complete): The subtests within the CANTAB battery are: Motor Screening Test (MOT), Delayed Matching to Sample (DMS), Paired Associates Learning (PAL), Spatial Working Memory (SWM), Reaction Time (RTI), and Rapid Visual Information Processing (RVP)

The results were correlated with the overall quality of life (QoL) parameters assessed by three tests: the MS quality of life test- 54 (MSQOL – 54), the MS impact scale - 29 (MSIS – 29), the Beck Depression Inventory (BDI-II) (30 minutes to complete).

The diagnoses of relapsing (RR) and secondary progressive (SP) MS was done according to the McDonald 2010 revised criteria.

We divided our patients according to the EDSS score in four sub- groups (≤ 1.5 , 2.0 - 3.5; 4.0 – 5.5; ≥ 6) and analysed them at their current age. For the SDMT assessment, cognitive impairment was defined as less than 1.5 sd below the mean of the reference group.

The multivariate analysis included sex, education level (below or above 12 years), disability scores, age at disease onset, time to treatment, the time span between the first and second relapse as applicable.

A relapse was considered a new neurological symptom or worsening of an old symptom consistent with MS, in a non-febrile patient and lasting for more than 24 hours.

The SDMT is a simple and valid neuropsychological test. It is an inexpensive, easy and fast test that can be used to detect cognitive impairments in everyday clinical practice. During the SDMT evaluation patients are required to associate numbers to symbols, which are available to them in a reference key usually situated at the top the test sheet. Patient make an association between numbers that correlate to specific geometric shapes. The reference key contains a row of nine symbols which have a pseudo-random arrangement with its corresponding number from which the patient must give a verbal response once the test begins. The entire exercise lasts 90 seconds. As we compared the test results within MS population, the cognitive deficit was defined as – 2 SD of the average of the group with the EDSS ≤ 1.5

The BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised) assesses visual and spatial memory. During this test the patient must reproduce a set of six drawings which are presented for 10 seconds for three times each set (three learning trials (T1-T3).). Each drawing can be awarded 0 to 2 points based on accuracy and location. Therefore, total scores range from 0 to 12 points.

The battery of the CANTAB test comprises:

Motor Screening Test (MOT) (The main purpose of this test is to familiarise the patient with the device. They have to simply touch the “X” wherever it appears on the screen.

Delayed Matching to Sample (DMS) – evaluates the delayed perceptual matching. The screen displays an image with different colours, and then the subject would have to choose the correct image from a selection of 4. The original image is covered for a variable time

length. The patients must choose the identical pair from four variants which appear at the bottom of the screen.

Paired Associated Learning (PAL) – this tests episodic memory, visual memory and new learning. This test starts with 6 blocks, each block flashes to show what's inside, in the first round only one block flashes an image. At the end of a complete circuit the subject has to choose the block that contains the image. As the rounds progress, the number of images increases from 1 to 8. Patients are required to match each image to the corresponding block.

Spatial Working Memory (SWM) – tests the ability to retain spatial information. This test starts with 3 boxes, the subject touches each box to reveal if it is filled with a blue coloured token or not. If the box contains a token, the subject is required to touch the bar on the side of the screen until it's full. Once a block contains a token it will not repeat itself. The test ends with 8 boxes.

Reaction Time (RTI) - tests motor and mental speed response. The screen displays a single blacked out circle in which a yellow dot or of any other colour rapidly flashes, during which the subject has to touch the dot as soon as it appears. As the test progresses, different shapes appear, allowing the change of position each time the dot appears.

Rapid Visual Information Processing (RVP) – tests visually sustained attention. The screen displays a sequence of 3 numbers, e.g. 3 5 7. There is an ongoing run of different numbers displayed on the screen, the subject is required to press the keypad after he/she sees the three number sequence. As the test progresses the patient has to do the same thing but for three different number sequences.

The quality of life scales included:

MSQOL-54 scale, which consists of 29 questions that evaluate a variety of items including the patients physical function, role of physical limitations, role of emotional limitations, emotions, pain, emotional well-being, energy, health perceptions, social function, cognitive function, health distress, the patients overall quality of life and sexual function. The patients score each question between 1(none) and 4-6(extreme) depending what is being asked.

MSIS-29 scale which consists of 29 questions of self-assessment with a score between 1 (none) and 5 (extremely affected) (29 - 145). The patients have to assess the impact of the MS on their daily living quality during the past two weeks.

BDI-II scale that assesses clinical depression. It consists of 21 questions of self-assessment with a score between 0 – 3 for each item (0 - 63)

3.4. STATISTICAL ANALYSIS

We used descriptive statistics (means, standard deviation, median, minimum and maximum) and frequency tables to characterize the study population. We considered P values < 0.05 as significant. We stratified the patients according to the clinical and demographic characteristics needed for each study. We used Stata 14 for inferential statistical analysis of variance (ANOVA) to determine whether any important differences could be found between the means of two or more independent groups followed by simple or multilinear regression, as needed. Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to test the differences in outcome variables.

The epidemiological (incidence and prevalence) parameters were computed as raw values and then we adjusted all analyses results for age and gender.

4. RESULTS

4.1. STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

4.1.1. Study area description

Timis County is part of the historical Banat region and lies in Western Romania, between 45°81 North latitude and 21°33 East longitudes. The climate in this region can be described as temperate oceanic, similar to the rest of the South Eastern part of the Pannonian basin. The mean annual temperature is 10.6°C. The warm season lasts from May 25 to September 14 with an average temperature ranging from 22.8°C to maximum 27.8°C. The cold season lasts from November 25 to March 12 with the average temperature varying from – 4°C to 3°C. The average annual rainfall is estimated at 593 l/m² (mm per year).

Arad County is a part of the Danube-Cris-Mures-Tisa Euro-Region. It is located at the Hungarian border, in the Crisana Region, neighbouring Timis county. The geographic coordinates for Arad are 46.22° North, 21.65° East; the medium altitude is 116m. The region has a mild climate with warm summers and warm winters with precipitation that can reach an average level of 556 l/m² (mm per year).

Caras-Severin County is also part of the historical Banat region and lies in the southwest of the country between 45.11 ° North latitude and 22.07 ° East longitude (98). The climate is predominantly continental with Mediterranean influences. The average elevation of the region is about 220 m. The average annual rainfall is estimated at 955 l/m² (mm per year) (ranging from 666 l/m² in depressions to 1242.5 l/m² in high mountainous regions)

Hunedoara County belong of the Euro - Region within the Danube – Cris – Mures – Tisa Basin. It lies in Historical region Transylvania, in the central part of Romania at the intersection of 45 ° 53 north latitude 22 ° 54 east longitudes. The region has an average altitude of 239 m and comprising mainly hilly, mountainous regions and depressions. The average annual rainfall is estimated at 624 l/m² (mm per year) (varying from 530 l/m² in depressions and 1200 l/m² in the high alpine areas)

4.1.2. Population

The demographic analysis was done according to the last national census which was performed by the Romanian National Statistical Institute in 2011.

4.1.2.1. Timis County

The population in Timis County was 683.540 persons out of which 329.176 males and 422.349 females, with a female per male ratio (F: M) of 1.28. Timis County has a significant positive rate of incoming migration based mainly on economic reasons. Regarding the ethnical structure, Romanians represent 80.5% and the main ethnic minorities are: 5.1% Hungarians, 2.1% Gypsies, 1.4% Serbians, 1.2% Germans, 0.8% Ukrainians, 0.6% Bulgarians, 0.2% Slovaks and 8.1% others. A percentage of 62.1 % of the population lives in urban areas.

We identified a total of 391 MS patients out of which 380 were actually living in the county at the analysis time, the difference given by 4 patients that emigrated and 7 that died. The patients were identified either from the data available in the MS National Registry (267 cases (70.2%)) and the Neurology Clinic records' cases for the remaining 113 cases (29.8%).

All of the remaining 380 patients met the Mc Donald 2010 diagnosis criteria.

The crude prevalence value was 55.9 at 100000 inhabitants. The F: M ratio was 1.94 with 251 (66.05%) females and 129 (33.94%) males respectively.

The mean age at diagnosis was 37.16 years (sd 11.18) ranging from 15.53 to 57.23. There were no significant differences in-between the male and the female group regarding the mean age at onset (37.45– sd 10.92 vs. 36.1 – sd 10.6 with a p-value 0.139).

4.1.2.2. Arad County

The stable population in Arad County was estimated in 2011 at 409072 inhabitants – 238600 women and 207508 men. The women to men ratio is 1.14:1. The demographic density was 55.5 inhabitants/km². Compared to the 2002 census, there is a decrease in population. Ethnically, Romanians are predominant with 79,1% of the population, followed by 8,5% Hungarians, 3,8% Gypsies, 1,08% Slovaks, 0,6% Germans and 7% being other nationalities or not declared.

We found 156 recorded cases of MS out of which 155 patients were alive and had a MS diagnosis which fulfilled Mc Donald criteria and one patient was deceased. The cases were ascertained either from Neurology Clinic records 82 cases (53%) or from MS National Registry 73 cases (47%). By ethnicity we identified ten Hungarian patients, one Gypsy and one Polish patient and 143 Romanians. The crude value of prevalence was 35,9 per 100 000 inhabitants with a female to male ratio of 1.2:1. The mean age at diagnosis was 34.4 (sd 10.4) varying from 14.01 to 55.1 and no significant difference in-between female and male groups regarding age at onset 35.42 years (sd 10.89), respectively 33.79 years (sd 9.47), p – value 0.1

4.1.2.3. Caras Severin County

According to 2011 census, the Caras – Severin county's stable population, was estimated at 295579 people out of which 51.3% 151 727 are women. The ratio between the sexes is 1.05: 1.

Also, compared to the 2002 census, there was a confirmed decline in number of the county's inhabitants of almost 37 640 people (11.29%).

The population of Caras Severin county had a density of 33.63 / km², the lowest compared to other counties.

Our analysis regarding prevalence of MS in Caras – Severin County evidenced 115 cases, out of which 114 were alive and one deceased. The cases met the Mc Donald diagnosis criteria. Most of the data comprising 95 cases (82%) were ascertained from National Romanian MS Treatment Program records while 19 cases (18%) were identified from hospital files. The ethnic structure of the MS population included four Germans, one Serbian and 109 Romanian patients. The crude prevalence was calculated at 38,56 per 100000 residents. The mean age at diagnosis was 34.4 years (sd 10.4),

4.1.2.4. Hunedoara County

At the census date – October 2011 the Hunedoara County had a stable population of 418 565 inhabitants, out of which women represented 313 918 of the residents and the men 203 981. The female per male ratio was 1.5: 1. The population density was 59.1%. Compared to the 2002 census there is a significant decline in the number of inhabitants due mainly to economic reason (decline of traditional coal - mining industry) with approximately 67147 (13.82%) inhabitants less. Regarding the ethnical structure, Romanians represent 93.31 %, Hungarians 4.09 %, Gypsies 1.9 %, and Germans 0.25 %.

The results of the epidemiological analysis found 132 patients that were diagnosed accordingly to Mc Donald 2010 criteria. The patients were still living within Hunedoara county area.

83 cases were currently treated in National Romanian MS Treatment Program and 49 were identified from hospital files.

The crude prevalence for this county is of 31.53% per 100000 inhabitants. The average age at diagnosis was 36.88 years (sd 10.35) with no inter-sex difference (female group 37.16 (sd 10.34) and male groups 36.15 (sd 10.5), respectively, with a p – value 0.32)

4.2. STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nab Positive Patients

The presence of Nabs was determined in 104 patients who were treated for at least one year with the following: 31,73% (33) IFN beta 1a s.c., 27,88% (29) IFN beta 1a i.m. and 42,3%(42) IFN beta 1b s.c. The data was collected retrospectively from the patients sampled. The population demographic characteristics, according to MS form, therapy received treatment duration, relapses at baseline (moment of sampling).

We considered A Nabs positive patient if the titer was higher than 20 TRU.

Nabs were evidenced in 14 patients (13,43%), who were distributed over medication categories as follows – 7.14%(1) IFN beta 1a i.m., 42.85%(6) IFN beta 1b s.c. and 50%(7) IFN beta 1a s.c (Table 2.)

One of the particularities of our cohort was that all Nabs positive patients received disease-modifying treatment for more than four years. All Nabs positive patients were younger at the moment of the first MS relapse vs. Nabs negative 26.88 (standard deviation (sd) 2.59) vs.32.18 (sd 1.02), $p=0.06$ – but yet not reaching statistical significance.

4.3. STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients

A subset of 92 patients were included in the study (61 women and 31 men) and were evaluated in Clinic of Neurology II of the Clinical Emergency County Hospital “Pius Brînzeu” Timisoara from October 2015 to July 2016.

84 patients (92%) were treated within the National Treatment Program of MS. The average treatment duration was 7.12 years (sd 3.47) years, 4 patients being recently diagnosed and 2 patients being out of the therapeutic window and currently without any disease modifying therapy.

The mean age of the patients was 41.83 (sd 10.84) ranging from 21 to 67 and with a disease duration ranging from 3 months to 15 years.

39 patients (58.97% women) had less then 12 years of education while 53 patients (71.7% women) had more than 12 of education.

As we had no healthy control group for this study (the study was meant to be only preliminary) we decided to use as a control group (the reference group), the group with an EDSS below 1.5 and to compare it with the other three groups (EDSS 2.0 - 3.5; 4.0 – 5.5; ≥ 6).

Out of the 27 patients of the reference group, 13 did not succeeded to complete the computerized evaluation and therefore were not included for further analysis. The mean age of the reference group patients was 37.48 (sd 7.42; out of which 51.8% women, with the mean age of 36.37). 14 patients (4 women) of the reference group (51%) had less than 12 years of education while 13 patients (10 women) of the group (49%) had more than 12 years of education.

For the SDMT assessment, cognitive impairment was defined as less then – 1.5 sd below the mean of the reference group. According to our definition, 14 patients with less than 12 years of education and 21 of those with more than 12 years of education were classified as having a cognitive deficit (representing 39.13% of our cohort).

The SDMT results grouped by level of education evidenced a statistical significant association with the following parameters analysed MOT (motor screening test) latency and error (negative correlation), DMS (delayed matched to sample) percent correct (positive correlation), SWM (spatial recognition memory) total errors (negative association). The overall significance of the model was $p - 0.002$, $F (11,24)$, $R\text{-squared} - 0.64$. The association with RTI and PAL did not reach statistical significance.

5. DISCUSSION

5.1. STUDY I Epidemiology of MS in the Western region of Romania

The role of the epidemiological data in MS research has been well proven, epidemiological studies being a reliable source of information by quantifying different parameters such as geographical, environmental, clinical, etc.

Most of the studies available have been conducted in Northern Europe, especially in the Scandinavian countries.

Some authors tried to explain (in serial epidemiological studies) the constant increase of both MS incidence and prevalence, independently of the geographic and environmental setting.

In 1975 Kurtzke rated Romania as a country of "medium prevalence" ranging between 5 – 30/100000, opinion re-confirmed by Morariu et al. in 1974 (15). He found prevalence data ranging from 14.5 (Satu Mare County) to 28.8 (Mures County), while Verdes et al. in 1978 found a MS prevalence of 41.3/100000 of so called "probable cases" (16, 17) facts that placed Romania (Bucharest actually, as it was compared with other large cities at the time) within the high range of prevalence in Europe (17, 18). We should point that the diagnosis accuracy at the time could have biased the data.

Our results are similar to values obtained in neighbouring countries which correspond to the geographical "band" of medium prevalence (values ranging from 30 to less than 80) as defined by Marrie et al., in 2004. There is a certain discrepancy in prevalence values obtained in Timis County compared with the other three counties (Arad, Caras-Severin and Hunedoara) that does not respect the geographic distribution. Still the size of the group might partially bias a definite conclusion of this issue.

The factors which might at least partially explain the higher number of MS patients in Timis County are related to higher urban versus rural index, a better access to medical care and the internal migration of people according to the economic gradient toward this region.

We expect that our results will have a higher relevance when the National Registry for MS patients (an ongoing project of the Romanian Society of Neurology) will be completed and compared with the national and other regional values.

5.2. STUDY II Factors Associated with Poor Clinical Response in Nab Positive Patients

The results of our observational study the frequency of neutralizing antibodies (Nabs) positive was within the range found in other studies, even if the range is quite large 2 – 46%(2, 13, 14). A particularity of our group was that Nabs presence was acknowledged only in the relapsing-remitting MS form.

A small percent of patients in our cohort exceeded the cut off threshold of 20 TRU/ml.

The fact that 83% of the antibody negative were suboptimal (intermediate) responders (56 patients – 53.8%) or non-responders(31 patients – 29.8%) suggests other reasons for low or no efficacy, mainly related the limits of the IFN mechanism of action vs the patient's immune status vs the complexity of the pathogenic mechanisms of the disease. (7).

Our data regarding the antibody status variation depending on the route of administration of the IFN i.m. vs s.c, is concordant with the results of other studies. This outcome demonstrated that IFN beta 1a i.m, is the least immunogenic ranging from 2to 6% (13) while for IFN beta 1a s.c and for IFN beta 1b s.c. the positivity of antibodies ranged between 12 and 30%, respectively, 28 to 45% (14).

In our cohort of Nabs positive patients, the suboptimal clinical response was: six patients (85.72%) out of the Nabs positive patients that used IFN beta 1a s.c demonstrated an intermediate clinical response compared with one patient (7.18%) treated with IFN beta 1a i.m. and four patients (66.67%) of patients with IFN beta 1b s.c.. However, because of the small number of patients (small sample size) no significant correlation could be drawn between the type of medication and clinical progression in the presence of Nabs, p-values 0.15. Other studies found that immunogenicity was linked to the type of IFN preparation indicating IFN beta 1bs.c. as the most immunogenic followed by IFN beta 1a s.c..(15-17)

5.3. STUDY III Prevalence of Cognitive Impairment in MS Patients

There was a significant correlation between the two neuropsychological used in the study (SDMT and CANTAB battery)

The patients with a working memory deficit showed at the SDMT evaluation also had statistically significant lower scores on corresponding CANTAB sub - tests (MOT, DMS, RTI and PAL). This means that both tests are reliable and should be used for cognitive assessments of MS patients.

No correlation was found in our cohort between the high scores in speed of information processing in the RVP test (total number of correct hits), the episodic memory deficit (PAL test – total errors and first trial memory score) and learning new information (SWM – total errors, BVMT-R tests) suggesting these might be independent features of cognitive involvement in MS patients.

Better RVP (probability of hit) test scores for visual sustained attention positively correlated with the scores for the same parameter in the PAL (stages completed), DMS (percent correct) tests.

Patients who had good memory and highly accurate perception scores (PAL high scores) had also good mental and motor speed scores (higher scores) and therefore a positive correlation.

For the visual memory and spatial assessment, patients who had difficulties with working and episodic memory, also had difficulties to learn new information (when repetitive tasks were performed and for longer periods).

However, they have shown a good correlation (better scores) with delayed perception memory, which, in turn, was better in patients with less disability and lower functional cerebellar scores. So there is a correlation between cognitive performance, ability and non-cognitive parameters, mainly in terms of the extent of the motor and cerebellar involvement.

Even if the results of our tests might be biased (mainly by the group size) the CANTAB battery with its subtests can be used along the course of the disease as an efficient tool to quantify both the rate of cognitive decline and to uncover the cerebral areas involved.

So, the results might be correlated with lesion load, its topography and the atrophy of specific areas (i.e. frontal area for planning and executive function), yielding a clearer picture of the clinical course and pace of the cognition decline and its impact in the overall disability burden caused by the disease.

6. CONCLUSION

The study represents the first attempt to gain insights of disease risk, clinical features and impact of multiple sclerosis for people living in the Western Region of Romania.

It yields objective information and better estimates useful for improving the disease management and justifying the health resource policies and decisions.

Prevalence data places the area among the medium to high prevalence areas in accordance to general European status.

Our data, even if does not definitely certify the south to north increasing prevalence gradient, does not out rule it either, (due to the sample size and currently missed cases in an advanced stage of the disease lost to follow up). Further evidence and the completion of the National Registry for Ms patients will settle this issue.

In terms of early treatment initiation, this definitely represents the principal mean that allows us to modify disease progression.

As concerning interferons - that are still considered as one of the major first line treatment options in MS, as a disease modifying therapy - the extent of their efficacy in positively influencing the course of the disease is to be constantly assessed.

For a good clinical management of the MS patient it is of utmost importance to be aware and recognise the factors that impair the efficacy of the interferon therapy. The occurrence of neutralising antibodies might alter the effect of therapy, being a marker as well as a factor of disease progression.

Although the cognitive impairment is highly prevalent in MS, being the result of the dysfunction of various higher cerebral functions such as attention, information speed processing efficiency, executive function or/and visual learning long term memory, it is still under diagnosed and under treated.

The cognitive deficiency due to MS is also less evaluated in terms of its impact on the patients' quality of life and its contribution to the severity of the disease.

Multiple sclerosis, being a complex and devastating disease, requires a complex and multimodal approach, in order to target and solve all aspects that influence and interfere with the extent of our control upon the outcome of this disease.

Cuprins

1. INTRODUCERE	20
2. OBIECTIVE	20
3. MATERIAL ȘI METODE	21
3.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României	21
3.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM	22
3.3. STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv în cadrul pacienților cu SM	22
3.4. ANALIZA STATISTICĂ	24
4. REZULTATE	25
4.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României	25
4.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM	27
4.3. STUDIUL III Prevalența tulburărilor cognitive la pacienții cu SM	27
5. DISCUTII	29
5.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de Vest a României	29
5.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM	29
5.3. STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv la pacienții cu SM	30
6. CONCLUZII	32

BDI-II- Scala/Indexul de Depresie Beck - II
BVMT-R- Testul rapid al memoriei vizuo-spațiale revizuită
CANTAB- Bateria de testare neuropsihologică automată (computerizată)
Cambridge
CI Intervalul de încredere
DMS- (testul) de potrivire întârziată a imaginilor
EDSS- Scala extinsă de a evaluare a dizabilității neurologice
EQ-5D- Scala Europeană de evaluare a calității vieții pe baza a 5 aspecte
EQ-VAS- Scala Europeană analogică vizuală de evaluare a calității vieții
FS- Scor funcțional
IFN- β - interferon beta
IRM Imagistica prin rezonanță magnetică -
LCR Lichidul cefalorahidian
MOT- Testul de evaluare motorie
MSIS-29 - Scala de impact a sclerozei multiple – 29
MSQOL –Scala de evaluarea calității vieții – 54
NPT Testare neuropsihologică
PAL (Testul) de învățarea prin asociere
RTI Timp de reacție
RVP (Testul) Procesării rapide a informației vizuale
DS Deviația standard
SDMT Testul asocierii specifice cifra simbol
SM - Scleroza multiplă
SMPP- Scleroza multiplă primar progresivă
SMRR Scleroza multiplă recurent remisivă
SMSP Scleroza multiplă secundar progresivă
SNC Sistemul nervos central
SWM (Testul) Memoria spațială de lucru (de scurtă durată)
VEB Virusul Epstein Barr -

1. INTRODUCERE

Scleroza multiplă (SM) este o boală neurodegenerativă severă, cu efect invalidant, fiind considerată prima și cea mai importantă cauză de dizabilitate în rândul populației tinere.

În anul 2013 numărul pacienților diagnosticați cu scleroză multiplă (SM) a fost estimat la peste 2,3 milioane de oameni din întreaga lume.

În ciuda efortului de a elucida etiologia proceselor patologice (inflamație și degenerare), precum și a numărului tot mai mare de opțiuni terapeutice disponibile, mai sunt necesare încă multe răspunsuri și explicații cu privire atât la etiologia bolii cât și a numărului tot mai mare de cazuri nou diagnosticate.

SM este o boala inflamatorie cât și progresiv-neurodegenerativă (care determină afectarea sistemului nervos central prin lezarea atât a tecii de mielină cât și a axonilor). Debutul bolii este cel mai frecvent la vârsta adultului tânăr și se manifestă printr-o varietate de simptome neurologice care pot progresa spre invaliditate severă și posibil moarte.

Numeroase studii epidemiologice populaționale au fost efectuate la nivel mondial pentru o estimare a indicilor de prevalență și incidență cât și a factorilor de risc care pot fi atribuiți acestei boli.

Acestea confirmă datele (inclusiv datele studiilor europene) care atestă creșterea indicilor de prevalență atât global cât și progresiv de la sud la nord.

Prin urmare, evoluția valorilor incidenței și prevalenței sunt de asemenea importante (de ex, acestea tind să fie mai mare în Europa, în ultimul deceniu), probabil reflectând creșterea acurateții diagnosticului, inițierea precoce a terapiei, existența a mai multor opțiuni terapeutice precum și o nouă perspectivă asupra proceselor fiziopatologice, așa cum arată cele mai recente studii.

2. OBIECTIVE

Scopul lucrării mele a fost de a evalua în cadrul a trei studii distincte (epidemiologic, legat de tratament și de evaluarea clinică a statusului cognitiv în SM) datele privind populația cu SM în regiunea de vest a României și de a le analiza integrându-le în contextul informațiilor existente la nivel național, peri regional și European.

Primul studiu a analizat datele de prevalență și incidență în regiune – vizând următoarele patru județe: Timiș, Arad, Caras-Severin și Hunedoara.

Al doilea studiu se referă la tratament și a analizat impactul prezenței anticorpilor serici neutralizanți la pacienții tratați cu interferon beta, considerat tratament modificador al bolii, (una dintre opțiunile terapeutice ale pacienților din grupul nostru) asupra eficacității terapeutice.

Al treilea studiu a evaluat prezența disfuncției cognitive în cadrul unui subgrup de pacienți, dată fiind premisa unei prevalențe crescute a declinului cognitiv la pacienții cu SM și a faptului că acesta este adesea subevaluat.

3. MATERIAL ȘI METODE

3.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României

Studiul a analizat datele epidemiologice în regiunea de vest din România (pentru patru județe: Timiș, Caraș Severin, Hunedoara Arad).

Regiune acare cuprinde cele patru județe implicate a fost analizată prin prisma aspectelor geografice, climatice și a caracteristicilor demografice.

Am folosit ca date de referință- recensământul din anul 2011, pentru populația generală. Pacienții cu SM au fost identificați folosind codurile ICD 10 pentru următoarele diagnostice: scleroză multiplă, nevrită optică, parapareză (plegia), mielită și ataxie cerebeloasă.

Am evaluat datele referitoare la pacienții cu SM din regiune, folosind ca dată de analiză a rezultatelor, 31 august 2016. S-a analizat prevalența, incidența, raportul între sexul masculin și feminin, timpul până la diagnostic și timpul până la inițiere terapie.

Sursele de informație pentru analiză au fost fișele de spital și dosarele pacienților înrolați și tratați în cadrul Programului Național de Tratament a SM din România . Intrările duplicate au fost excluse dacă a fost cazul.

Clinica de Neurologie II din cadrul Spitalului Clinic Județean "Pius Brînzeu" din Timișoara este desemnată ca unul dintre centrele regionale din România pentru diagnostic, evaluare și tratament al pacienților cu SM incluși în Programul Național de Tratament al SM.

În grupul analizat s-au identificat 781 de pacienți cu SM.

3.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM

Am efectuat un studiu observațional pentru a determina prezența în ser a anticorpilor neutralizanți (Nabs) într-un grup de 114 pacienți cu SM incluși în Programul National de Tratament al SM, aflați în evidența Centrului Timișoara, tratat timp de cel puțin un an (terapia inițiată între 2004 -2011), cu una dintre cele trei forme disponibile de interferon: IFN beta - 1b 250 mcg sc. o dată la două zile, IFN beta -. 1a 30mcg i.m., o dată pe săptămână, IFN-beta-1a 44 mcg, sc, de trei ori pe săptămână. Toți pacienții au fost diagnosticați în conformitate cu criteriile de diagnostic McDonalds 2005 sau 2010. Am inclus pacienți cu diagnosticul de scleroză multiplă recurent-remisivă (RR) și scleroză multiplă secundar progresivă (SP).

Subiecții au fost evaluați retrospectiv (cu doi ani înainte de momentul inițial) și prospectiv, la șase luni sau la fiecare recădere pentru următorii trei ani, la Clinic Județean de Urgență Timișoara, între decembrie 2012 și decembrie 2015. Am colectat retrospectiv datele demografice și istoricul SM.

Evaluarea bolii a inclus evaluarea neurologica prin scor EDSS, numărul recăderilor la inițierea și în timpul tratamentului, durata de timp între primele două recăderi, durata și progresia bolii.

Am calculat timpul la prima recădere, până la atingerea pragurilor de dizabilitate determinate prin scorul EDSS și anume: 4 (limitarea ambulației) și 6 (ambulația posibilă cu sprijin unilateral).

Progresia a fost definită ca o creștere cu cel puțin 0.5 a scorului EDSS, menținut timp de șase luni. Evaluările au fost efectuate la momentul inițial și la fiecare șase luni până la doi ani.

Am corelat impactul modificărilor imagistice (creșterea numărului de leziuni T2), la momentul inițial și după 48 de luni de la determinarea anticorpilor asupra evoluției clinice (scorurile EDSS și rata de recăderi) în funcție de statusul anticorpilor.

3.3. STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv în cadrul pacienților cu SM

Acest studiu a fost un studiu pilot efectuat în Clinica de Neurologie II din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" din Timișoara în perioada octombrie 2015 iulie 2016.

Scopul studiului a fost de a evalua frecvența și caracteristicile statusului cognitiv într-un subgrup de 92 de pacienți cu SM din grupul nostru. S-au folosit trei teste: Testul asocierii specifice cifră-simbol (SDMT) (durată trei minute), Testul rapid de evaluare a memoriei vizuo-spațiale revizuit. (BVMT-R) (durată cincisprezece minute) și bateria neuropsihologica automat Cambridge (CANTAB), o baterie cu șase sub-teste (durată o ora): Testele din cadrul bateriei CANTAB sunt: testul de evaluare motorie (MOT), testul de potrivire întârziată a imaginilor (DMS), testul de învățarea prin asociere (PAL), testul memoriei de lucru vizuo-spațiale (SWM), testul timpului de reacție (RTI), și rapid testul de procesare a informației vizuale (RVP)

Rezultatele au fost corelate cu calitatea generală a vieții (QoL). Nivelul de calitate a vieții a fost evaluat prin trei teste: calitatea vieții în SM cu 54 întrebări (MSQOL - 54), scara de impact SM cu 29 întrebări (MSIS - 29), Inventarul de depresie Beck (BDI-II) (durată 30 de minute).

Diagnosticul de scleroză multiplă recurent remisivă (SMRR) și secundar progresivă (SMSPP), a fost stabilit în conformitate cu criteriile revizuite McDonald2010.

Am împărțit pacienții în funcție de rezultatele scorului EDSS în patru sub-grupuri ($\leq 1,5$, 2,0 - 3,5, 4.0-5.5; ≥ 6) și conform vârstei în momentul evaluării. Pentru evaluarea SDMT, afectarea cognitivă a fost definită ca mai puțin de 1,5 DS sub valoarea medie a grupului de referință.

Analiza a inclus mai multe variabile și anume sexul, nivelul de educație (sub sau peste 12 de ani), scorul de invaliditate, vârsta la debutul bolii, timpul până la tratament, intervalul de timp dintre prima și a doua recurență, după caz.

O recurență a fost considerată prezența unui nou simptom neurologic sau agravarea unui simptom vechi, sugestiv pentru SM, la un pacient non-febril care durează mai mult de 24 de ore.

SDMT este un test simplu. Este un test ieftin, ușor și rapid de administrat, care poate fi folosit pentru a detecta disfuncția cognitivă în practica clinică uzuală. În timpul testării SDMT pacienților li se cere să asocieze numerele de la 1 la 9 unor simboluri, care sunt disponibile într-o cheie de referință, situată în partea de sus a foii de test. Întregul exercițiu durează 90 de secunde. Am comparat rezultatele testelor din cadrul populației SM, definind deficitul cognitiv ca - 2 DS față de media grupului cu EDSS ≤ 1.5

Testul rapid de evaluare a memoriei vizuo-spațiale revizuit – BVMT-R evaluează memoria vizuală și spațială. În timpul acestui test, pacientul trebuie să reproducă un set de șase desene, care sunt prezentate timp de 10 secunde, timp de trei ori fiecare set (trei încercări de învățare (T1-T3)). Fiecare desen poate fi atribuit 0 la 2 puncte bazat pe acuratețe și locație. Prin urmare, scorul total variază de la 0 la 12 puncte.

Bateria testului CANTAB cuprinde:

Testul de evaluare motorie(MOT) (Scopul principal al acestui test este de a familiariza pacient cu dispozitivul. Ei trebuie să atingă pur și simplu "X" ori de câte ori apare pe ecran.

Testul de potrivire întârziată a imaginilor(DMS) - evaluează memoria vizuală de lungă durată. Ecranul afișează o imagine cu culori diferite, iar subiectul ar trebui să aleagă imaginea corectă dintr-o selecție de alte 4 imagini. Imaginea originală este acoperită pentru o perioadă de timp variabilă. Pacienții trebuie să aleagă perechea identică din cele patru variante care apar în partea de jos a ecranului.

Testul de învățarea prin asociere (PAL) - acest lucru testează memorie episodică, memoria vizuală și capacitatea de învățare. Acest test a începe cu 6 pătrate de aceeași culoare. Fiecare pătrat poate conține o imagine (figură) aflată în interior care este afișată pentru câteva secunde. În prima etapă, doar unul dintre pătrate conține o imagine care este prezentată în centrul ecranului. La sfârșitul unui circuit complet subiectul trebuie să aleagă pătratul care conține imaginea. Nivelul de dificultate crește o dată cu creșterea numărului(de la 1 la 8) de imagini care trebuie reținute. Pacienților li se cere să se indice pătratul corespunzător fiecărei imagini.

Testul memoriei de lucru vizuo-spațiale(SWM) - testează capacitatea de a reține imagini și localizarea acestora. Această încercare începe cu 3 pătrate, subiectul atinge fiecare pătrat pentru a descoperi dacă include sau nu un jeton de culoare albastră. În cazul în care pătratul conține un jeton, subiectul trebuie să atingă bara de pe partea laterală a ecranului până când se completează. Jetonul apare într-un pătrat o singură dată. Testul progresează până la 8 pătrate.

Testul timpului de reacție (RTI) –care măsoară viteza de răspuns motor și mental. Ecranul afișează un singură cerc în care un punct galben sau de orice altă culoare se aprinde intermitent rapid, în timpul căreia subiectul trebuie să atingă punctul de îndată ce

apare. Pe măsură ce testul progresează, apar forme diferite, care să permită schimbarea poziției de fiecare dată când apare punctul.

Testul de procesare rapida informației vizuale (RVP) – reprezintă un test al atenției vizuale susținute. Ecranul afișează o secvență de 3 numere, de ex 3 5 7. Numerele sunt afișate pe ecran consecutiv, subiectul fiind obligat să apese tastatura după ce vede secvența completă a celor trei numere. Pe măsură ce testul progresează pacientul trebuie să facă același lucru, dar pentru trei secvențe de numere diferite.

Calitatea vieții scale incluse:

Scala MSQOL-54 constă din 29 de întrebări care evaluează mai multe aspecte, inclusiv statusul fizic, impactul limitărilor fizice și emoționale, evaluarea emoțiilor, durerii, bunăstării emoționale, energiei, percepției stării de sănătate, a funcției sociale și cognitive, a percepției riscului înrăutățirii stării de sănătate percepției asupra calității generale a vieții și a funcției sexuale. Pacienții evaluează la fiecare întrebare de la 1 (nici unul) și 4-6 (extremă), în funcție cerințe.

Scala MSIS-29, este formată din 29 de întrebări de auto-evaluare, cu un scor cuprins între 1 (nici unul) și 5 (extrem) de afectat, scorul putând varia de la minimum 29 - la maximum 145 de puncte. Pacienții trebuie să evalueze impactul SM asupra calității lor de viață de zi cu zi în ultimele două săptămâni.

Scala BDI-II evaluează depresia clinică. Se compune din 21 de întrebări de auto-evaluare, cu un scor între 0 – 3 puncte pentru fiecare element (0 – 63 puncte în total)

3.4. ANALIZA STATISTICĂ

Am utilizat statistica descriptivă (media, mediana, deviația standard, valorile minime și maxime) pentru a caracteriza populația de studiu. Am considerat valoarea $p < 0,05$ ca fiind statistic semnificativă Pacienții au fost clasificați în funcție de durata tratamentului și ultima evaluare clinică obținută. Am folosit Stata 14 pentru analiza statistică inferențială. Prin analiza varianței (ANOVA) am determinat dacă există diferențe semnificative între grupurile de pacienți evaluați și a fost urmată regresie simplă sau multiliniară, după cum au vizate una sau mai multe variabile. Analiza multivariată a covariației (MANCOVA) a fost utilizat pentru a testa diferențele dintre grupuri pentru două sau mai multe variabile dependente

4. REZULTATE

4.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de vest a României

4.1.1. Aria studiată

Județul Timiș face parte din regiunea istorică Banat și se află în vestul României, între 45 ° 81 latitudine nordică și 21 ° 33 longitudine estică. Climatul din această regiune poate fi descris ca fiind temperat oceanic, similar cu restul părții de sud-est a bazinului Panonic. Temperatura medie anuală este de 10,6 ° C. Sezonul cald durează din mai 25 până în 14 septembrie, cu o temperatură medie variind de la 22,8 ° C până la maxim 27,8 ° C. Sezonul rece durează din 25 noiembrie până în 12 martie, cu temperatura medie variind între - 4 ° C până la 3 ° C. Medie anuală a precipitațiilor este estimat la 593 l / m2 (mm pe an).

Județul Arad face parte din Euro-Regiunea Dunăre-Criș-Mureș-Tisa. Acesta este situat la granița cu Ungaria, în regiunea Crișana, învecinată județul Timiș. Coordonatele geografice pentru Arad sunt 46.22 ° latitudine nordică, 21.65 ° longitudine estică; altitudinea medie este de 116m. Regiunea are o clima blândă, cu veri calde și ierni calde, cu precipitații, care pot ajunge la un nivel mediu de 556 l/m2 (mm pe an).

Județul Caraș-Severin este, de asemenea, o parte din regiunea Banatului istoric și se află în sud-vestul țării între 45.11 ° latitudine nordică și 22.07 ° longitudine estică (98). Clima este predominant continentală, cu influențe mediteraneene. Altitudinea medie a regiunii este de aproximativ 220 m. Medie anuală a precipitațiilor este estimată la 955 l/m2 (mm pe an) (variind de la 666 l/m2 în depresiuni până la 1242.5 l / m2 în regiunile muntoase înalte)

Județul Hunedoara aparține Euroregiunii Dunăre - Criș - Mureș - Bazinul Tisei. Acesta se află în regiunea istorică Transilvania, în partea centrală a României la intersecția de 45 ° 53 latitudine nordică 22 ° 54 longitudine estică. Regiunea are o altitudine medie de 239 m și care cuprinde, în principal regiuni muntoase și de deal și depresiuni montane. Media anuală a precipitațiilor este estimată la 624 l/m2 (mm pe an) (care variază de la 530 l / m2 în depresiuni și 1200 l / m2 în zonele alpine)

4.1.2. Populația

Analiza demografică a fost realizată conform ultimului recensământ național, care a fost realizat de Institutul Național de Statistică Român în anul 2011.

4.1.2.1. Județul Timiș

La recensământul din 2011 populația din județul Timiș a fost de 683.540 persoane din care 329.176 bărbați și 422.349 femei cu un raport (F: M) de 1,28. Județul Timiș are o rată pozitivă semnificativă a migrației de intrare bazată în principal pe rațiuni economice.

În ceea ce privește structura etnică, românii reprezintă 80,5%, iar principalele minorități etnice sunt: 5,1% maghiari, 2,1% rromi, 1,4% sârbi, 1,2% germani, 0,8% ucraineni, 0,6% bulgari, 0,2% și 8,1% slovaci și alte naționalități. Un procent de 62,1% din populație trăiește în zone urbane.

Am identificat un număr total de 391 pacienți cu SM dintre care 380 trăiesc în județ la momentul analizei, diferența fiind dată de 4 pacienți care au emigrat și 7 decedați. Pacienții au fost identificați fie din datele disponibile în Registrul Național pentru SM (267 de cazuri (70,2%)) și 113 cazuri (29,8%) din înregistrările Clinicii II Neurologie

Toți cei 380 de pacienți au îndeplinit criteriile de diagnostic Mc Donald 2010.

Valoarea prevalenței brute a fost de 55.9 la 100000 de locuitori. Valoarea raportului femei bărbați a fost de 194:1 cu 251 (66.05%) femei și 129 (33.94%), respectiv, bărbați.

Vârsta medie la diagnostic a fost de 37.16 ani (DS 11.18), variind de 15.53 – 57.23. Nu au existat diferențe semnificative între grupul de sex feminin în ceea ce privește vârsta medie la debut și cel de sex masculin și (37.45- DS 10.92 vs 36.1 - DS 10.6, cu o valoare p 0,139).

4.1.2.2. Județul Arad

Populația stabilă din județul Arad, a fost estimată în 2011 la 409072 de locuitori - 238600 femei și bărbați 207508. Raportul dintre sexe femei vs. bărbați a fost de 1,14/ 1. Densitatea demografică a fost de 55,5 locuitori / km². În comparație cu recensământul din 2002, se constată o scădere a populației. Din punct de vedere etnic, românii sunt predominanți, 79,1% din populație, urmat de 8,5% maghiari, 3,8% țigani, 1,08% slovaci, 0,6% germani și 7% fiind alte naționalități sau naționalități nedeclarate.

Am identificat 156 de cazuri cu diagnostic de SM din care 155 de pacienți trăiesc la momentul evaluării iar diagnosticul îndeplinește criteriile McDonald si un pacient a fost identificat ca decedat. Datele au fost colectate fie de la Clinica de Neurologie 82 de cazuri (53%) și din dosarele pacienților incluși în Programul Național de Tratament 73 cazuri (47%). După etnie am identificat zece pacienți maghiari, un pacient de etnie rromă, un pacient polonez și 143 români. Valoarea brută a prevalenței a fost de 35,9 la 100 000 de locuitori, cu o raport pe sexe femei: bărbați de 1,2: 1. Vârsta medie la diagnostic a fost de 34.4 (DS 10.4), cu 95%, variind de 14.01 - 55.1 și nici o diferență semnificativă între grupurile de femei și bărbați în ceea ce privește vârsta la diagnostic 35.42 ani (DS 10.89), respectiv 33.79 ani (DS 9,47), p - valoarea 0.1

4.1.2.3. Județul Caras-Severin

Conform rezultatelor recensământului 2011, populația stabilă a județului Caraș - Severin, a fost estimată la 295579 persoane din care 51,3% 151 727 sunt femei. Raportul dintre sexe (femei vs bărbați) este de 1,05: 1.

De asemenea, în comparație cu recensământul din 2002, a existat un declin confirmat de aproape 37640 de persoane (11,29%) din numărul total al locuitorilor județului.

Populația județului Caras Severin a avut cea mai mică densitate 33,63 locuitori/ km², comparativ cu celelalte județe.

Analiza noastră în ceea ce privește prevalența SM în Caraș - Severin s-a materializat în identificarea a 115 cazuri, din care 114 erau în viață la momentul analizei datelor. Cazurile au îndeplinit criteriile de diagnostic Mc Donald. Cea mai mare parte a datelor care cuprinde 95 de cazuri (82%) au fost determinate din dosarele pacienților incluși în Programul Național de Tratament al SM, în timp ce 19 cazuri (18%) au fost identificate din baza de date a spitalului. Structura etnică a populației SM a inclus patru germani, un sârb și 109 pacienți români. Prevalența brută a fost calculat la 38,56 la 100000 rezidenți, la data diagnosticului. Vârsta medie la debut a fost de 34.4 ani (DS 10.4).

4.1.2.4. Județul Hunedoara

La data recensământului - octombrie 2011, județul Hunedoara a avut o populație stabilă de 418565 de locuitori, din care femeile au reprezentat 313 918 dintre rezidenți și bărbații 203 981. Raportul pe sexe femei vs bărbați a fost de 1,5: 1. Densitatea populației a fost de 59,1% . În comparație cu recensământul din 2002 există o scădere semnificativă a numărului de locuitori, în principal din cauze economice (prin declinul industriei tradiționale a cărbunelui - industria minieră) cu aproximativ 67147 (13,82 %) locuitori mai puțin. În ceea ce privește structura etnică, românii reprezintă 93.31%, maghiari 4,09%, rromii 1,9%, iar 0,25% germani.

Rezultatele analizei epidemiologice a evidențiat 132 de pacienți care au fost diagnosticați în conformitate cu criteriile Mc Donald 2010. Toți pacienții erau în viață la momentul analizei.

Datele a 83 de cazuri au fost identificate din grupul pacienților aflați în Programul Național de Tratament al SM și 49 au fost identificate din baza de date a spitalului.

Valoarea brută a prevalenței pentru acest județ este de 31.53% la 100000 locuitori. Vârsta medie la debut este 36.88 ani (DS 10.35), cu nici o diferență între sexe pentru femei 37.16 ani (DS 10.34), iar pentru bărbați 36.15ani (DS 10.5), cu $p = 0,32$

4.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM

Prezența Nabs a fost determinată la 104 pacienți care au fost tratați timp de cel puțin un an, cu unul din următoarele tipuri de tratament: 31,73% (33) IFN beta 1a s.c., 27,88% (29) IFN beta 1a i.m. și 42,3% (42) IFN beta 1b s.c. Datele au fost colectate retroactiv de la pacienții incluși în analiză. Caracteristicile demografice ale populației, în funcție de forma clinică a SM, tratamentul urmat, durata acestuia, numărul de recurențe la evaluarea inițială (momentul de recoltarea a probelor).

Am considerat pozitivi pacienții cu titruri mai mari de 20 TRU/ml.

Nabs au fost determinați la 14 pacienți (13,43%), care au fost distribuiți pe categorii de medicamente, după cum urmează - 7,14% (1) IFN beta 1a I.M., 42,85% (6) IFN-beta 1b s.c. și 50% (7) IFN beta 1a s.c .

Una din particularitățile cohortei noastre a fost că toți pacienții care au fost găsiți pozitivi pentru Nabs au urmat tratament modificador al bolii timp de mai mult de patru ani. Toți pacienții pozitivi Nabs au fost mai tineri la momentul primei recurențe SM vs pacienții Nabs negativ 26.88 (DS, 2,59) vs.32.18 (DS 1.02), $p = 0,06$ – fără a atinge nivelul de semnificație statistică.

4.3. STUDIUL III Prevalența tulburărilor cognitive la pacienții cu SM

Acest studiu a inclus un număr de 92 de pacienți (61 femei și 31 bărbați) care au fost evaluați în Clinica de Neurologie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara din octombrie 2015 până în iulie 2016.

84 pacienți (92%) au fost tratați în cadrul Programului Național pentru tratamentul sclerozei multiple. Durata medie a tratamentului a fost de 7,12 ani (DS 3,47) ani, 4 pacienți fiind diagnosticați recent și 2 pacienți fiind în afara ferestrei terapeutice fiind în prezent, fără nici o terapie de modificare a bolii.

Vârsta medie a pacienților a fost de 41,83 (DS 10,84), variind de la 21 la 67 de ani și cu o durată de boală variind de la 3 luni la 15 ani.

39 pacienți (58,97% femei) au avut mai puțin de 12 ani de studii în timp ce 53 de pacienți (71,7% femei) au avut mai mult de 12 de educație.

Așa cum am avut nici un grup de control sănătos pentru acest studiu (studiul a fost menit să fie doar preliminar) ne-am decis să utilizeze ca un grup de control (grupul de referință), grupul cu un EDSS sub 1,5 și să-l compare cu celelalte trei grupuri (EDSS 2.0-3.5; 4.0-5.5; ≥ 6).

Dintre cei 27 de pacienți din grupul de referință, 13 nu a reușit să finalizeze evaluarea computerizată și, prin urmare, nu au fost incluși pentru analize ulterioară. Vârsta medie a pacienților a fost de 37,48 în grupul de referință (DS 7,42, din care 51,8% femei, cu vârsta

medie de 36,37). 14 pacienți (4 femei) ale grupului de referință (51%) au avut mai puțin de 12 ani de studii în timp ce 13 pacienți (10 femei) ale grupului (49%) au avut mai mult de 12 ani de studii.

În funcție de scorul obținut la testul SDMT, disfuncția cognitivă a fost definită ca mai puțin - 1,5 DS sub valoarea medie a grupului de referință. Conform definiției noastre, 14 pacienți cu mai puțin de 12 ani de studii și a 21 dintre cei cu mai mult de 12 ani de studii au fost clasificați ca având un deficit cognitiv (reprezentând 39.13% din cohorta nostru).

Rezultatele SDMT au fost clasificate în funcție de nivelul de studii, evidențiind o asocieră semnificativă statistic cu următorii parametri analizați: MOT (test de evaluare motorie – parametrii de latență și de eroare) - corelație negativă, DMS (procentul de potrivire corectă a imaginilor) -corelație pozitivă, SWM (procentul erorilor în testarea memoriei spațiale) - asocieră negativă. Semnificația generală a modelului a fost $p = 0.002$, $F(11,24)$, R^2 -pătrat - 0.64. Asocierea cu RTI și PAL nu a atins semnificație statistică.

5. DISCUTII

5.1. STUDIUL I Epidemiologia SM în regiunea de Vest a României

Rolul datelor epidemiologice în cercetarea SM este bine cunoscut, studiile epidemiologice fiind o sursă sigură de informații prin cuantificarea a diferiți parametri, geografici, de mediu, clinici, etc.

Cele mai multe dintre studiile epidemiologice au fost efectuate în Europa de Nord, în special în țările scandinave.

Unii autori au încercat să explice (prin studii epidemiologice seriate), creșterea constantă a atât a incidenței SM și cât și a prevalenței, independent de cadrul geografic și de mediu.

În 1975, Kurtzke a apreciat România ca țară o "prevalență medie" variind între 5 - 30/100000, rezultat re-confirmat de către Morariu și colab. în 1974. El a determinat valori ale prevalenței ca variind de la 14.5 (județul Satu Mare) – 28.8 (județul Mureș), în timp ce Verdeș și colab. în 1978 au constatat o prevalența SM de 41,3 / 1,000,000 a așa-numitelor "cazuri probabile", fapt care a plasat România (Bucureștiul de fapt, care, a fost comparat cu alte orașe mari, la acel moment) în intervalul ridicat al prevalenței în Europa. Este de remarcat că acuratețea datelor la momentul respectiv a fost influențată probabil precizia în stabilirea diagnosticului pozitiv de SM.

Rezultatele noastre sunt similare cu valorile obținute în țările învecinate care corespund geografic "bandei" de prevalență medie (valori variind de la 30 la mai puțin de 80), astfel cum sunt definite de Marrie et al., în 2004. Există o anumită discrepanță în valori ale prevalenței obținute în județul Timiș, comparativ cu celelalte trei județe (Arad, Caras-Severin și Hunedoara), care nu respectă distribuția geografică. Totuși mărimea grupului ar putea afecta parțial rezoluția definitivă a acestei probleme.

Factorii care ar putea explica cel puțin parțial, numărul mai mare de pacienți cu SM din județul Timiș sunt legați de gradul de urbanizare mai ridicat comparativ cu indicele rural, un acces mai bun la îngrijiri medicale și migrația internă a persoanelor în funcție de gradientul economic, spre această regiune.

Ne așteptăm că rezultatele noastre vor avea o relevanță mai mare în cazul în care Registrul național pentru pacienții cu SM (un proiect permanent al Societății Române de Neurologie) va fi completat și comparat cu valorile naționale și a altor regiuni.

5.2. STUDIUL II Factori asociați cu răspunsul clinic suboptimal în tratamentul cu interferon al pacienților cu SM

Rezultatele studiului nostru observațional au confirmat menținerea frecvenței anticorpilor neutralizanți (Nabs) pozitivi în intervalul găsit și în alte studii, chiar dacă acest interval este destul de larg 2 - 46%. O particularitate a grupului nostru a fost că prezența Nabs a fost determinată numai la pacienții cu forma recurent remisivă de boală.

Un procent mic de pacienți din lotul nostru au depășit pragul de referință de 20 TRU/ml.

Faptul că 83% din pacienții cu anticorpi negativi au răspuns suboptimal (intermediar) (56 pacienți - 53,8%) sau nu au răspuns (31 de pacienți - 29,8%) la tratament, sugerează existența altor explicații pentru eficacitatea scăzută, legată în special limitele mecanismului de acțiune al IFN vs statusul imun al pacientului și față de complexitatea mecanismelor patogenice ale bolii. (7).

Datele noastre privind variația procentului de anticorpi neutralizanți serici pozitivi în funcție de calea de administrare a IFN i.m. vs s.c, este concordant cu estimările altor studii.

Acest rezultat a demonstrat că IFN beta 1a i.m, este cea mai puțin imunogenă formă de tratament, frecvența statusului pozitiv pentru Nabs variind între 2 și 6% în timp ce pentru IFN-beta 1a s.c și pentru IFN-beta 1b s.c. frecvența statusului pozitiv pentru Nabs a variat între 12 și 30%, respectiv, 28 la 45%.

În grupul nostru de pacienți cu status pozitiv pentru Nabs, răspunsul clinic suboptimal a fost confirmat la șase (85,72%) dintre pacienții care au urmat tratament cu IFN-beta 1a sc, comparativ cu un pacient (7,18%) tratat cu IFN-beta 1a i.m. și patru (66,67%) dintre pacienții tratați cu IFN-beta 1b sc. Cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți evaluați (dimensiunea mică a eșantionului) corelația între forma de IFN administrată și progresia clinică în prezența Nabs, nu a fost semnificativ statistic, $p = 0.15$.

Analizând rezultatele în funcție de frecvența și titrul anticorpilor induși, unele studii argumentat un efect imunogen dependent de forma de tratament cu IFN urmată indicând IFN beta 1b s.c. ca fiind cel mai imunogenic, urmat de IFN-beta 1a s.c .

5.3. STUDIUL III Prevalența declinului cognitiv la pacienții cu SM

Rezultatul acestei analize evidențiază existența unei corelații semnificative statistic între cele două tipuri de teste neuropsihologice utilizate în acest studiu (SDMT și bateria CANTAB).

Pacienții cu un deficit al memoriei de lucru au obținut la evaluarea SDMT scoruri mai mici care s-au corelat semnificativ statistic cu scorurile obținute la testele incluse în bateria CANTAB și anume, testele MOT, DMS, RTI și PAL. Aceasta sugerează fiabilitatea ambelor tipuri de teste care ar putea fi utilizate în evaluarea cognitivă ale pacienților cu SM.

Testul RVP de evaluare a vitezei de procesare a informației (numărul total de accesări corecte) este un indicator independent față de indicii testului PAL pentru evaluarea deficitului memoriei episodice (numărul erori totale) și testelor care evaluează capacitatea de învățarea a noi informații (testul SWM - numărul total de erori și rezultatele testului BVMT-R) reprezentând astfel aspecte independente implicate în deprecierea cognitivă a pacienților cu SM.

Un scor mai bun la testarea RVP (probabilitate de succes) și la testările pentru o atenție vizuală susținută s-au corelat pozitiv cu scorurile mai bune la testele care vizează același parametru: testul PAL (numărul de etape finalizate) și testul DMS (procentul imaginilor identificate corect).

Pacienții care au demonstrat o funcție a memoriei bună, au avut scoruri mai mari la testele de evaluare a percepției vizuale (PAL procentul de identificări corecte) și, prin urmare, o corelație pozitivă.

La evaluarea memoriei vizuale spațiale, pacienții care au avut dificultăți cu memoria episodică și de lucru, au avut de asemenea dificultăți în a învăța informații noi (atunci când au efectuat sarcini repetitive și pentru perioade mai lungi).

Cu toate acestea, ambele tipuri de teste (SDMT și BVMT-R) au demonstrat o bună corelație (scoruri mai bune) cu testele care au evaluat memoria de lungă durată (din cadrul Bateriei CANTAB). Aceste rezultate care au fost mai bune la pacienții cu un grad diminuat de invaliditate și scoruri cerebeloase funcționale mai mici. Deci, există o corelație între performanța cognitivă, capacitatea și parametrii de bază non-cognitive, în special în ceea ce privește amplexarea afectării motorii și în particular, afectarea cerebeloasă.

Chiar dacă rezultatele testelor noastre ar putea fi influențate (în principal, de mărimea grupului) bateria CANTAB poate fi folosită pe parcursul bolii ca un instrument eficient pentru

a cuantifica atât rata de declinului cognitiv și cât și pentru a identifica ariile cerebrale implicate.

Astfel, rezultatele se pot corela cu încărcarea lezională, topografia și atrofia zonelor specifice (de exemplu, zona frontală pentru planificarea și funcția executivă), obținându-se o imagine mai clară a evoluției clinice și a ritmului declinului cognitiv precum și a impactul său per ansamblu asupra gradului de invaliditate cauzat de boală

6. CONCLUZII

Studiul reprezintă o primă încercare de a defini mai multe aspecte ale acestei boli: al factorilor de risc, caracteristicile clinice și impactul sclerozei multiple asupra persoanelor care locuiesc în regiunea de vest a României.

Analiza oferă informații obiective care să permită o estimare mai corectă care să poată fi utilizată pentru îmbunătățirea și pentru justificarea politicilor și deciziilor vizavi de managementului bolii.

Datele privind prevalența plasează zona ca o zonă de prevalență mediu spre mare, în conformitate cu statutul general european.

Datele noastre, chiar dacă nu certifică existența unui gradient crescător sud - nord a prevalenței, nu exclude această posibilitate, (limitările sunt consecința mărimii eșantionului și a numărului de cazuri pierdute la evaluarea prezentă și care prezintă probabil un grad avansat de dizabilitate). Dovezi suplimentare, precum și completarea Registrului National pentru pacienții ar putea rezolva această problemă.

În ceea ce privește inițierea precoce a tratamentului, aceasta reprezintă cu siguranță principala cale, care ne permite să modificăm progresia bolii.

Formele de interferon sunt considerate ca fiind una dintre cele mai importante opțiuni terapeutice de prima intenție în tratamentul SM, fiind încadrate ca tratament de modificare a cursului bolii - gradul de eficiență al acestora în a influența pozitiv evoluția bolii necesită evaluare constantă sub aspect clinic și imagistic.

Pentru un management clinic bun al pacientului cu SM este extrem de important să fie conștientizați și recunoscuți factorii care afectează eficacitatea terapiei cu interferon.

Apariția anticorpilor neutralizanți poate modifica eficacitatea tratamentului, încadrându-se ca un marker și un factor de progresie a bolii.

Cu toate ca afectarea cognitivă este foarte frecventă în SM, fiind rezultatul disfuncției diferitelor procese cerebrale (de exemplu atenția, viteza și eficiența de procesare a informației, funcția executivă și/sau de învățare, memoria vizuo-spațială de scurtă și de lungă durată), aceasta este încă insuficient diagnosticată și insuficient tratată.

Declinul cognitiv secundar SM este subevaluat în ceea ce privește impactul asupra calității vieții pacienților și contribuția la dizabilitatea determinată de boală.

Scleroza multiplă, este o boală complexă, care determină dizabilitate severă și de aceea necesită o abordare complexă, multimodală, a tuturor aspectelor care influențează și interferează cu managementul eficient al acesteia.