



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**MIASTENIA GRAVIS – INDIVIDUALIZAREA ȘI EFICIENTIZAREA
TRANSDISCIPLINARĂ A TRATAMENTULUI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. RIGA SORIN**

**Student-doctorand:
MIHALACHE OANA ANTONIA**

2024

Mulțumiri

Încheierea acestei lucrări de doctorat reprezintă rezultatul unui efort colectiv și al unei îndrumări valoroase, iar pentru aceasta doresc să-mi exprim recunoștința tuturor celor care au contribuit la realizarea ei.

În primul rând, aș dori să aduc un omagiu Acad. Prof. Habil. Dr. Dan Riga, a cărui încredere și călăuzire au fost fundamentale în dezvoltarea acestei lucrări. Deși nu mai este printre noi, am avut privilegiul de a beneficia de înțelepciunea și experiența sa vastă, care au lăsat o amprentă deosebită asupra parcursului meu profesional.

Sincere mulțumiri Acad. Prof. Habil. Dr. Sorin Riga, care, cu bunăvoință și deschidere, a preluat îndrumarea lucrării mele și a continuat cercetarea începută. Contribuția sa neprețuită a fost esențială pentru completarea acestei lucrări.

De asemenea, îmi exprim aprecierea deosebită față de Doamna Prof. Dr. Adela Ciobanu și Doamna Prof. Dr. Mirela Manea pentru sfaturile prețioase și îndrumarea atentă, care au avut un impact semnificativ asupra dezvoltării și îmbunătățirii acestei lucrări.

Un rol esențial în acest demers l-a avut mentorul meu, Dr. Crisanda Vîlcu, căruia îi sunt profund recunoscătoare pentru călăuzirea sa constantă în domeniul miasteniei gravis. Învățăturile și sfaturile sale nu doar că au modelat parcursul științific al lucrării, dar m-au ajutat să devin un om și un medic mai bun.

În final, doresc să adresez mulțumiri speciale colegilor medici rezidenți Dr. Diana Petrescu și Dr. Cristian Petrescu pentru asistența valoroasă în colectarea datelor și în redactarea lucrării. Sprijinul lor a fost esențial în realizarea acestui proiect, iar dedicația și profesionalismul de care au dat dovadă sunt profund apreciate.

Cuprins

Introducere.....	pagina 1
I. Partea generală.....	pagina 5
1. Miastenia Gravis	pagina 5
1.1. Definiție.....	pagina 5
1.2. Epidemiologie	pagina 5
1.3. Clasificări.....	pagina 5
1.3.1. Miastenia Gravis – forma oculară.....	pagina 6
1.3.2. Miastenia Gravis cu debut precoce și ac. anti-AChR pozitivi.....	pagina 7
1.3.3. Miastenia Gravis cu debut tardiv și ac. anti-AChR pozitivi.....	pagina 7
1.3.4. Miastenia Gravis asociată cu ac. anti-MuSK.....	pagina 8
1.3.5. Miastenia Gravis asociată cu Timom.....	pagina 9
1.3.6. Miastenia Gravis seronegativă.....	pagina 9
1.3.7. Miastenia Gravis asociată cu LRP 4.....	pagina 10
1.4. Diagnostic.....	pagina 11
1.4.1. Caracteristici Clinice.....	pagina 11
1.4.2. Teste serologice.....	pagina 13
1.4.3. Teste electrofiziologice.....	pagina 14
1.4.4. Teste farmacologice.....	pagina 15
1.4.5. Teste radiologice.....	pagina 16
1.5. Tratament.....	pagina 16
1.5.1. Tratamentul simptomatic.....	pagina 16
1.5.2. Tratamentul imunosupresor.....	pagina 16
1.5.3. Timectomia.....	pagina 18
1.5.4. Tratamentul în criza miastenică.....	pagina 18
2. Depresia.....	pagina 19
2.1. Epidemiologie.....	pagina 19
2.2. Fiziopatologia depresiei.....	pagina 20

2.2.1. Rolul neurotransmițătorilor.....	pagina 21
2.2.2. Neuroplasticitatea și neurogeneza.....	pagina 21
2.2.3. Impactul Inflamației asupra Depresiei.....	pagina 22
2.2.4. Axa hipotalamo-hipofizo-adrenală.....	pagina 23
2.2.5. Factorii Genetici.....	pagina 23
2.2.6. Factorii de mediu.....	pagina 24
2.2.7. Axa creier-intestin-microbiotă.....	pagina 24
3. Miastenia Gravis și depresia –O conexiune complexă.....	pagina 25
3.1. Depresia și Bolile Cronice.....	pagina 25
3.2. Depresia și Bolile Autoimune.....	pagina 26
3.3. Depresia și Miastenia Gravis.....	pagina 29
II. Contribuții personale.....	pagina 34
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 34
5. Metodologia generală a cercetării.....	pagina 36
5.1. Designul Studiului.....	pagina 36
5.2. Criteriile de screening pentru selecția pacienților.....	pagina 40
5.3. Metode statistice.....	pagina 41
6. Contribuții personale privind depresia ca factor care contribuie la evoluția clinică a pacienților cu MG.....	pagina 42
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 42
6.2. Pacienți și metode.....	pagina 42
6.3. Rezultate.....	pagina 43
6.3.1. Descrierea lotului de pacienți.....	pagina 43
6.3.2. Analiza comparativă între cele două loturi de pacienți.....	pagina 43
6.3.3. Analiza Comparativă a Scorurilor Scalelor MG-ADL și QMG.....	pagina 46
6.3.4. Corelația dintre Scalele MG-ADL și QMG.....	pagina 51
6.4. Discuții	pagina 57
7. Asocierea dintre tulburările depresive și severitatea MG.....	pagina 64

7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 64
7.2. Pacienți și metode.....	pagina 64
7.3. Rezultate.....	pagina 65
7.3.1. Analiza Predictorilor pentru severitatea MG - Număr Pusee.....	pagina 65
7.3.2. Predictorii Semnificativi – Număr Pusee.....	pagina 79
7.3.3. Analiza Predictorilor pentru severitatea MG - Număr Zile	
Puseu.....	pagina 82
7.3.4 . Predictorii Semnificativi - Număr Zile Puseu.....	pagina 97
7.4. Discuții.....	pagina 100
8. Explorarea relației bidirecționale dintre MG și comorbiditățile	
psihiatrice.....	pagina 106
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 106
8.2. Pacienți și metode.....	pagina 106
8.3. Rezultate.....	pagina 107
8.3.1 Descrierea lotului de pacienți.....	pagina 107
8.3.2 Corelațiile temporale între QMG, HAM-D și HAM-A.....	pagina 107
8.3.3 Impactul depresiei, anxietății și a factorilor clinico-demografici asupra	
evoluției MG.....	pagina 108
8.4. Discuții.....	pagina 111
9. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 115
9.1. Concluzii	pagina 115
9.2. Contribuții personale.....	pagina 117
9.3. Avantaje și dezavantaje.....	pagina 118
Bibliografie.....	pagina 120
Anexe.....	pagina 158

Introducere

Asocierea comorbidităților psihiatrice cu afecțiunile neurologice reprezintă o provocare clinică frecvent întâlnită, și totodată complexă, putând afecta până la 50% dintre pacienții cu tulburări neurologice [1,2]. Pacienții care prezintă atât o boală neurologică, cât și o suferință psihiatrică, pot avea durate mai lungi de spitalizare, fie din cauza autonomiei reduse și a complianței scăzute la tratament, fie din cauza prezenței simptomelor suplimentare care pot întârzia externarea [3].

Studiile recente indică o prevalență ridicată a tulburărilor psihiatrice, cum ar fi depresia și anxietatea, în rândul pacienților cu Miastenia Gravis (MG) [4–6], aceasta fiind mai mare chiar și în comparație cu alte boli autoimune [7]. Prezența acestor comorbidități poate complica semnificativ tabloul clinic, influențând negativ atât prognosticul, cât mai ales calitatea vieții pacienților [8–10]. Din păcate, patologiiile psihiatrice sunt adesea subdiagnosticate și netratate corespunzător, ceea ce determină agravări ale simptomatologiei ambelor comorbidități [11,12].

Riscul crescut de tulburări depresive la pacienții cu MG poate fi pus pe seama unei diversități de factori, precum gestionarea dificilă a unei boli cronice, imprevizibile și debilitante, care impune multiple restricții în viața cotidiană, sau stresul creat de simptomele variabile și de nesiguranță resimțită trăind cu o afecțiune cronică, precum și opțiunile de tratament pentru boală, care pot cauza morbiditate psihiatrică, toate acestea fiind asociate cu prezența mediatorilor proinflamatori în MG, specifici bolilor autoimune.

Gestionarea MG devine cu atât mai dificilă prin prisma variabilității considerabile a severității bolii interindividual și chiar la nivelul aceluiași individ [13,14].

Studierea relației dintre MG și simptomele psihiatrice reprezintă o abordare integrată și holistică a acestor două condiții medicale, care până în prezent au fost studiate separat. Coroborarea cunoștințelor din domenii diferite și analizarea corelației dintre MG și sănătatea mintală, constituie elementul de noutate al cercetării doctorale propuse.

Motivația personală de a investiga relația dintre depresie și MG a luat naștere din experiența mea profesională în cadrul Compartimentului de MG al Secției de Neurologie din Institutul Clinic Fundeni, unde am avut ocazia să monitorizez îndeaproape evoluția pacienților și am observat influența pe care starea psihică o poate avea asupra progresiei bolii și răspunsului la tratament. Aceste constatări m-au determinat să explorez mai profund această interacțiune.

I. Partea Generală

1. Miastenia Gravis

MG este o boală cronică rară și este considerată cea mai cunoscută afecțiune autoimună a joncțiunii neuromusculare (JNM) [15–20]. Aceasta se caracterizează prin slăbiciune musculară fluctuantă, cauzată de autoanticorpi patogeni de tip imunoglobulina de tip G (IgG) și de sistemul complement care se leagă de proteinele funcționale și structurale esențiale ale JNM [14,21].

2. Depresia

În contextul actual, în care prevalența depresiei continuă să crească și să afecteze un segment vast al populației globale, diagnosticarea și tratamentul depresiei reprezintă o prioritate majoră în domeniul sănătății mintale [22,23]. Această afecțiune psihică nu doar că afectează bunăstarea emoțională și calitatea vieții celor suferinzi, dar are și repercursiuni asupra sănătății fizice, performanței profesionale și relațiilor interpersonale [24,25].

2.1. Impactul Inflamației asupra Depresiei

Studiile psihiatrice din ultimii ani au emis ipoteza că interacțiunile dintre căile inflamatorii, circuitele neuronale și neurotransmițători, sunt implicate în patogeneza și procesele fiziopatologice ale depresiei. Deși inflamația nu poate explica întreaga fiziopatologie a depresiei, ea reprezintă un mecanism patogen important al acesteia [26–29].

Cercetările clinice și epidemiologice au arătat că pacienții care suferă de depresie prezintă niveluri mai mari de biomarkeri inflamatori, cum ar fi proteina C-reactivă (CRP), interleukina-6 (IL-6) și factorul α de necroză tumorală (TNF- α), aceștia putând modula activitatea neurotransmițătorilor, inhiba neurogeneza și reduce plasticitatea sinaptică [30–33].

Inflamația cronică activează, de asemenea, axa hipotalamo-hipofizo-adrenală (HPA), responsabilă pentru producerea cortizolului, ceea ce poate exacerba simptomele depresive. Citokinele periferice pot acționa direct asupra neuronilor și a celulelor de susținere, cum ar fi astrocitele și microglia, după ce traversează bariera hematoencefalică, sau prin semnale mediate de căi aferente, cum ar fi cele din nervul vag [29,34,35].

Unele studii au relevat că depresia este considerabil mai frecventă la pacienții cu boli autoimune sau infecțioase decât în populația generală [26]. Aceste afecțiuni sunt asociate cu

niveluri crescute de inflamație sistemică, care determină o producție continuă de citokine proinflamatorii. Aceste molecule traversează bariera hematoencefalică și pot influența funcția neuronală și sinaptică, afectând negativ neurotransmisia și plasticitatea sinaptică în creier, contribuind astfel la dezvoltarea simptomelor depresive [28,36].

Aceste descoperiri subliniază legătura strânsă dintre sistemul imunitar și sănătatea mintală. Datele evidențiază o relație bidirecțională între depresie și inflamație, indicând faptul că depresia poate induce inflamație, iar aceasta la rândul ei, poate constitui un factor de risc pentru dezvoltarea depresiei [37,38]. Această interdependență subliniază importanța unei abordări integrate în tratamentul și gestionarea bolilor autoimune și infecțioase, cu scopul de a reduce riscul de apariție a depresiei și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Implementarea unor strategii terapeutice care abordează simultan inflamația și simptomele depresive poate conduce la rezultate clinice mai favorabile și la o mai bună sănătate mintală pe termen lung.

3. Miastenia Gravis și Depresia - O conexiune complexă

Depresia este o comorbiditate frecvent întâlnită la persoanele cu boli cronice autoimune, iar MG nu constituie o excepție [39]. Cercetările arată că există o prevalență ridicată a tulburărilor depresive și anxioase în rândul pacienților diagnosticați cu MG. Această asociere între MG și tulburările de sănătate mintală, nu doar că accentuează suferința pacienților, dar complică și managementul general al bolii. Înțelegerea acestei interrelații este esențială pentru dezvoltarea strategii de tratament eficiente și pentru a oferi suport psihologic adecvat [40].

Deși depresia și MG par două maladii distincte, cercetările recente sugerează ca aceste patologii împărtășesc mecanisme inflamatorii comune care pot contribui la menținerea interrelației [39]. Inflamația cauzată de răspunsul autoimun, joacă un rol central în fiziopatologia MG [41,42], iar asocierea dintre inflamația sistemică și depresie este tot mai mult descrisă în literatura de specialitate [43–45]. Atât MG, cât și depresia sunt asociate cu niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii; răspunsul autoimun declanșează eliberarea de citokine care întrețin inflamația și favorizează deteriorarea musculară [46–48], în timp ce în depresie, nivelurile ridicate de interleukine, cum ar fi IL-6, pot influența diferite funcții cerebrale, fiind asociate cu variații diurne ale dispoziției și tulburări de somn [49,50].

MG poate prezenta provocări semnificative în ceea ce privește diagnosticul timpuriu, chiar de multe ori acesta este întârziat, deoarece simptomele miastenice, cum ar fi tulburările de

respirație, afectarea musculaturii mimicii cu hipomimie, pierderea tonusului și fatigabilitatea [21,51,52] se suprapun adesea cu cele ale unor afecțiuni psihice, precum schimbările de dispoziție, tahipneea, retragerea socială, anxietatea, ceea ce poate duce la erori de diagnostic și implicit, la tratamente necorespunzătoare sau întârziate [39,53]. Un număr semnificativ de pacienți pot fi inițial diagnosticați cu depresie din cauza simptomelor comune pentru ca ulterior să li se stabilească diagnosticul de MG, pe măsură ce manifestările clinice devin mai evidente și specifice bolii autoimune [54,55].

Depresia în cazul pacienților cu MG, este adesea insuficient tratată și subestimată, deoarece simptomele miastenice ușoare se pot suprapune cu cele somatice ale depresiei [10,56]. În plus, simptomele psihiatrice care apar în timpul evoluției MG sunt frecvent confundate cu semne ale bolii, mimând o exacerbare a MG și afectând negativ evoluția pacienților [53].

Un alt aspect esențial în gestionarea afecțiunilor psihiatrice asociate cu MG este selecția tratamentului psihiatric. Tratamentul simptomelor de depresie și anxietate în acest context necesită o atenție deosebită din cauza posibilelor interacțiuni între medicația psihiatrică și manifestările clinice ale MG. Pentru a gestiona eficient aceste afecțiuni, alegerea atentă a medicamentelor și monitorizarea îndeaproape a efectelor acestora este esențială. Alegerea de strategii personalizate au scopul de a ameliora simptomele psihiatrice fără a agrava slăbiciunea musculară specifică MG [40,57,58].

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Această cercetare își propune să investigheze și să elaboreze relația complexă dintre MG și depresie și are ca obiectiv să evidențieze existența unei legături bidirecționale între cele două condiții medicale. De asemenea, ipoteza acestei cercetări constă în faptul că există posibile asocieri între severitatea MG și prezența simptomelor depresive și anxioase, iar abordarea integrativă și individualizată a acestora poate duce la îmbunătățirea prognosticului pacienților.

Obiectivele generale ale studiului sunt:

1. Identificarea factorilor socio-demografici și clinici care se pot asocia cu tulburările depresive la pacienții cu MG.
2. Comparația evoluției simptomelor miastenice între pacienții cu MG diagnosticați și tratați pentru depresie și cei fără diagnostic de depresie, prin evaluarea scorurilor: scala de evaluare a activităților vieții zilnice pentru MG (MG-ADL) și scorul cantitativ al MG (QMG).
3. Investigarea posibilelor asocieri dintre severitatea simptomelor miasteniei și diferiți parametri clinici și demografici.
4. Analizarea relației dintre simptomele anxios-depresive, cuantificate prin scorurile obținute la: scala de depresie Hamilton (HAM-D) și scala de anxietate Hamilton (HAM-A), și severitatea MG, utilizând ca indicatori numărul de exacerbări ale bolii și durata acestora (în zile).
5. Identificarea modului în care variabilele specifice ale MG pot influența sănătatea mintală și, invers, cum sănătatea mintală afectează evoluția clinică a MG.

Această cercetare este structurată în trei studii distincte, fiecare abordând aspecte specifice și complementare ale problematicii investigate, oferind astfel o perspectivă comprehensivă și complexă asupra interacțiunii dintre MG și tulburările psihiatrice.

1. Primul studiu: "Contribuții personale privind depresia ca factor care contribuie la evoluția clinică a pacienților cu MG"- acest studiu a realizat inițial o analiză comparativă între cele două grupuri de pacienți, examinând factorii socio-demografici, variabilele clinice și schemele de tratament, și ulterior a investigat evoluția MG prin măsurarea scorurilor de evaluare - MG-ADL și QMG, la momentul inițial și la șase luni după aceea, individual la ambele loturi de pacienți și comparativ între cele două loturi.
2. Al doilea studiu: „Asocierea dintre tulburările depresive și severitatea MG.” – acest studiu a explorat asocierile posibile între severitatea MG și diferiți predictorii în ambele grupuri de pacienți. Predictorii utilizați au fost: parametri clinici, demografici și scorurile QMG, MG-ADL, HAM-D și HAM-A, urmărite la două momente diferite în evoluție.
3. Al treilea studiu: "Explorarea relației bidirecționale dintre MG și comorbiditățile psihiatrice." - acest studiu a investigat posibilele asocieri între progresia MG, depresie

și anxietate în grupul A de pacienți și a investigat răspunsul la tratament în acest grup de pacienți, comparând valorile scalelor QMG, HAM-D și HAM-A la momentul intrării în studiu și la 6 luni după aceea.

5. Metodologia generală a cercetării

5.1. Design-ul Studiului

Studiul **Miastenia Gravis - Individualizarea și eficientizarea transdisciplinară a tratamentului** este realizat printr-o cercetare observațională prospectivă longitudinală.

Studiul a fost avizat de Consiliu Etic al Institutului Clinic Fundeni, conform procedurilor și reglementărilor specifice - Nr - 57523.

Lotul de studiu a inclus pacienți diagnosticați cu MG, internați în cadrul Clinicii de Neurologie II- Compartimentul de Miastenia Gravis, a Institutului Clinic Fundeni în perioada ianuarie 2019 - decembrie 2020, și au fost selectați prin eșantionare consecutivă pe baza criteriilor de includere și excludere.

Cercetarea a cuprins două examinări pe parcursul studiului. Pacienții au fost evaluați inițial pe parcursul internării, la momentul includerii în studiu (T0), și ulterior după o perioadă de 6 luni (T1), acest interval fiind ales, deoarece reprezintă perioada medie la care pacienții cu MG sunt reevaluați în clinica noastră.

Evaluările au fost realizate de o echipă multidisciplinară, formată dintr-un medic neurolog și un medic psihiatru.

Evaluarea neurologică a inclus următoarele componente:

- Anamneză și examen clinic neurologic
- Confirmarea diagnosticului de MG
- Scale specifice pentru evaluarea MG
- Documentarea tratamentului specific MG

Evaluarea psihiatrică a inclus următoarele componente:

- Interviu semi-structurat pentru evaluarea abuzului de alcool/substanțe, retard mental, demență, schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburare bipolară
- Diagnostic sau confirmare a tulburării depresive conform criteriilor Manualului de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mintale, a cincea ediție (DSM-5)

- Documentarea tratamentului psihiatric urmat de pacient și complianța la acesta
- Scale specifice pentru evaluare psihiatrică.
- După evaluarea psihiatrică, pacienților care necesitau tratament psihiatric le-a fost prescris un regim terapeutic. Pacienții au fost monitorizați periodic, pentru a evalua eficacitatea tratamentului și a ajusta intervențiile terapeutice.

După evaluare, pacienții au fost împărțiți în două grupuri distincte:

- Grupul A, care a inclus 49 de pacienți cu MG diagnosticați cu tulburare depresivă și care urmau tratament antidepresiv și/sau tratament anxiolitic și/sau inductor de somn.
- Grupul B, care a cuprins 73 de pacienți care nu prezentau criterii de diagnostic pentru tulburarea depresivă.

5.2. Criteriile de screening pentru selecția pacienților au fost următoarele:

Criterii de Includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat de MG autoimună
- Completarea formularului de consimțământ informat

Criterii de Excludere:

- Date anamnestice incomplete
- Pacienții în aflați în clasa V MGFA
- Istoric de tulburări psihiatrice (exceptând depresia și anxietatea)
- Istoric de abuz sau dependență de substanțe
- Istoric de psihoză indusă de corticosteroizi
- Întreruperea tratamentului psihiatric sau neurologic recomandat pe parcursul celor 6 luni

6. Contribuții personale privind depresia ca factor care contribuie la evoluția clinică a pacienților cu MG

6.1. Introducere (ipoteze de lucru și obiective specifice)

Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de cercetarea posibilelor diferențe de evoluție a MG între grupul A și grupul B de pacienți.

Obiective specifice:

1. Realizarea unei analize comparative între cele două loturi de pacienți
2. Investigarea reducerii scorurilor celor două scale de evaluare, MG-ADL și QMG, după 6 luni de tratament pentru ambele loturi de pacienți
3. Compararea diferențelor dintre cele două scoruri, MG-ADL și QMG, la cele două loturi de pacienți

Ipoteza de Lucru:

Pacienții cu MG și tulburări depresive, prezintă o evoluție diferită a bolii față de pacienții cu MG fără tulburări depresive, iar prezența depresiei este asociată cu forme mai severe de MG. Diagnosticarea și tratarea corectă a tulburărilor depresive contribuie la ameliorarea simptomatologiei specifice MG.

6.2. Pacienți și metode

Selecția pacienților și metodologia utilizată în acest studiu au fost prezentate în detaliu, anterior, în capitolul 5 "Metodologia Generală a Cercetării".

Endpoint-urile principale ale studiului au fost valorile MG-ADL și QMG, măsurate la T0 și la T1. S-a investigat dacă, la momentul T1 a existat o reducere a celor două scoruri separat la ambele loturi de pacienți, folosindu-se teste de tip paired T test bidirecțional.

S-au comparat diferențele dintre cele două scoruri între cele două loturi de pacienți, folosindu-se un test Welch bidirecțional.

A fost efectuată o analiză comparativă între cele două loturi de pacienți.

Au fost folosite teste Welch t pentru variabilele continue și teste chi-square sau Fisher exact pentru cele categoriale.

Valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

6.3. Rezultate

Comparând caracteristicile socio-demografice ale pacienților din cele două grupuri, observăm că vârsta medie a pacienților din grupul A este semnificativ mai mică (47.27 ani, SD = 14.88) comparativ cu cea din grupul B (58.97 ani, SD = 14.67), cu o valoare $p < 0.001$. Distribuția pe sexe nu arată o diferență semnificativă statistic ($p = 0.081$), deși grupul A are un procent mai mare de femei (76%) față de grupul B (60%). În ceea ce privește nivelul de educație, nu există diferențe semnificative între grupuri ($p = 0.56$), cu proporții similare de pacienți cu educație medie și superioară în ambele grupuri. Mediul de proveniență, de asemenea, nu diferă semnificativ între grupuri ($p = 0.19$), deși un procent mai mare de pacienți din grupul B provin din mediul urban (63%) comparativ cu grupul A (51%). Aceste date sugerează că, în ciuda diferențelor semnificative de vârstă, cele două grupuri sunt comparabile în termeni de distribuție pe sexe, nivel de educație și mediu de proveniență.

Comparând cele două grupuri de pacienți din punctul de vedere al caracteristicilor clinice, observăm că în ceea ce privește debutul bolii nu există diferență semnificativă statistic. ($p = 0.24$). Totuși, durata medie a bolii este semnificativ mai mare în grupul B (95.03 ani, SD = 102.64) comparativ cu grupul A (59.55 ani, SD = 66.98) ($p = 0.023$). De asemenea, grupul A prezintă un număr mediu de spitalizări mai mare (1.55, SD = 1.08) decât grupul B (1.12, SD = 0.37) ($p = 0.01$). În ceea ce privește crizele miastenice, acestea sunt mult mai frecvente în grupul A (37%) față de grupul B (5.5%) ($p < 0.001$). Distribuția claselor MGFA arată diferențe semnificative, cu mai mulți pacienți din grupul A în clasele IIb și IIIb, iar din grupul B în clasele IIa și IIb ($p < 0.001$). Proporția pacienților care au efectuat timentomie este mai mare în grupul A (55%), comparativ cu grupul B (30%) ($p = 0.006$), iar incidența timomului este de asemenea, mai mare în grupul A (31%) față de grupul B (11%) ($p = 0.007$). Prezența ac. anti-AChR nu diferă semnificativ între grupuri ($p = 0.99$). Aceste diferențe sugerează variații semnificative în evoluția și managementul bolii raportat la cele două grupuri de pacienți.

În graficul din figura 6.1. de tip boxplot se compară diferențele MG-ADL între cele două grupuri de pacienți, acestea sunt semnificative statistic (Lotul A vs Lotul B), testul Welch T bidirecțional arată că diferența mediilor = 2.54, statistica T = 3.83, grade libertate = 80.79, $p = 0.0002$, 95% interval de încredere (CI) = (1.22 la 3.86). Se evidențiază că mediana scorurilor MG-ADL este considerabil mai mare în grupul A, fiind aproximativ 6, comparativ cu grupul B, unde este aproximativ 1. Variabilitatea scorurilor este, de asemenea, mai mare în grupul A, cu

un interval intercuartilic (IQR) mai larg, sugerând o dispersie mai mare a datelor. În contrast, grupul B prezintă mai multe valori aberante, dar o variabilitate generală mai mică. Aceste observații indică faptul că depresia are un impact semnificativ asupra activităților zilnice și funcționării generale a indivizilor, conducând la scoruri MG-ADL mai mari și mai variabile.

În graficul din figura 6.2. se compară mediile diferențelor ale scorului QMG între cele două grupuri, acestea sunt semnificative statistic (lot A vs lot B), testul Welch T bidirecțional arată că diferența mediilor = 4.68, statistica T = 4.07, grade libertate = 88.82, $p < 0.0001$, 95% CI = (2.39 la 6.96). Pentru pacienții din grupul A, mediana diferenței scorurilor QMG este în jur de 10, indicând o reducere mediană semnificativă a simptomelor, cu un IQR larg, de la aproximativ 0 la 20, sugerând o variabilitate considerabilă a răspunsurilor la tratament. În schimb, pentru pacienții din grupul B, mediana diferenței scorurilor QMG este aproape de 0, indicând o reducere mai modestă a simptomelor, cu un IQR strâns între -5 și 5, sugerând o îmbunătățire generală mai uniformă și mai mică. Prezența valorilor outlier în ambele grupuri indică existența unor pacienți cu răspunsuri atipice la tratament. În concluzie, pacienții din grupul A au beneficiat de o reducere mai semnificativă a scorurilor QMG, deși cu o variabilitate mai mare a răspunsurilor, evidențiind necesitatea unor abordări personalizate în gestionarea tratamentului la acești pacienți.

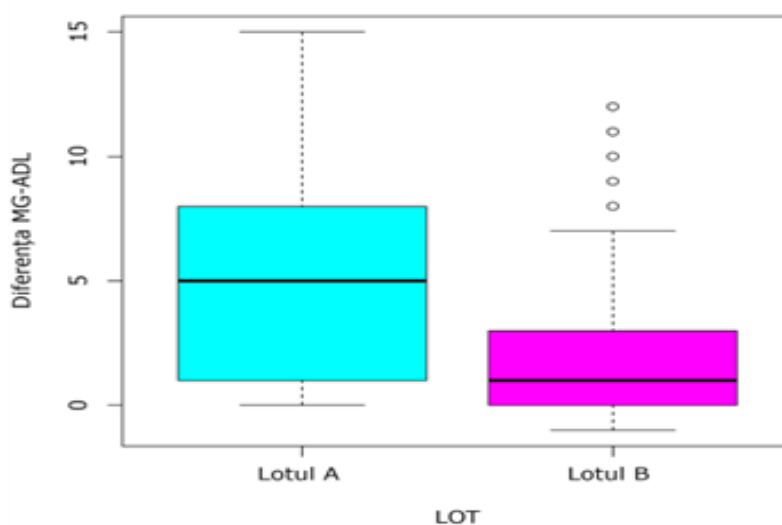


Fig. 6.1. Comparație diferențe MG-ADL

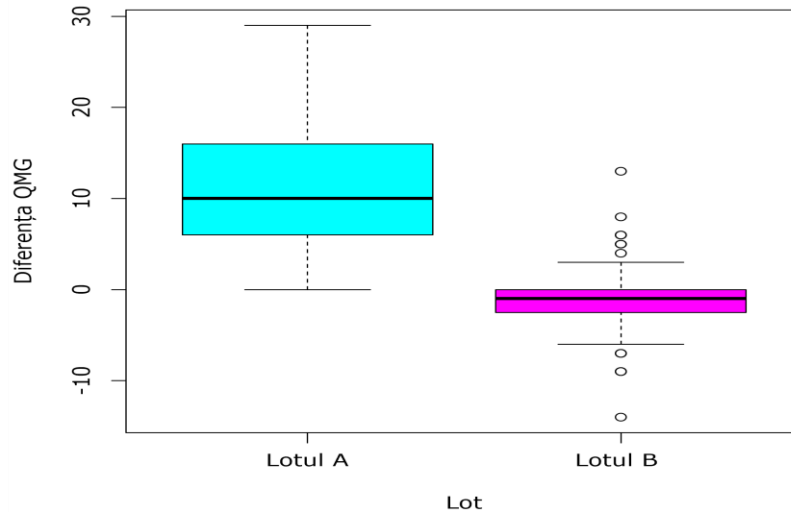


Fig. 6.2. Comparație Diferențe QMG

7. Asocierea dintre tulburările depresive și severitatea MG

7.1. Introducere (ipoteze de lucru și obiective specifice)

Obiectivul principal al acestui studiu a fost investigarea asocierilor dintre tulburarea anxios-depresivă și severitatea simptomelor miastenice.

Severitatea MG a fost cuantificată prin două variabile:

- numărul de pusee de boala (număr mediu de pusee/an)
- durata (în zile) a puseelor (durata medie în zile a ultimului puseu)

Obiectivele specifice:

- Investigarea posibilelor asocieri dintre severitatea miasteniei și diferiți parametri clinici și demografici, utilizând un model liniar generalizat cu funcția de link Poisson.
- Evaluarea evoluției scorurilor QMG, MG-ADL, HAM-D și HAM-A la două momente în timp și analiza acestora ca predictori.

7.2. Pacienți și metode

Selecția pacienților și metodologia utilizată în acest studiu au fost prezentate în detaliu, anterior, în capitolul 5 "Metodologia Generală a Cercetării".

Primul outcome este o variabilă care aparține numerelor naturale extinse cu 0, media acesteia (1.4) este aproximativ egală cu deviația standard (0.9), astfel că se poate considera că distribuția variabilei în eșantion este aproximativ Poisson.

Pentru a investiga posibilele asocieri descrise anterior, a fost utilizat un model liniar generalizat cu funcția de link Poisson (regresie Poisson). Variabila dependentă a fost numărul de pusee, iar variabilele independente au fost diferiți parametri clinici și demografici urmăriți în studiu.

Analiza pentru numărul total de zile de puseu, a fost asemănătoare cu cea pentru outcome-ul anterior, însă a fost folosită o regresie liniară.

Variabilele QMG, MG-ADL, scorul HAM-D, și scorul HAM-A au fost urmărite la două momente în timp, pentru a cuantifica acest lucru a fost creată o variabilă după formula: (Valoare Inițială – Valoare Finală) / Valoare Inițială care cuantifică evoluția respectivelor scoruri și de asemenea a fost folosită ca predictor valoarea inițială a variabilei.

7.3. Rezultate

Analiza impactului factorilor demografici și clinici asupra numărului mediu de pusee a relevat că vârsta și forma de debut a bolii sunt cei mai influenți factori. S-a observat că, pe măsură ce vârsta crește cu un an, media numărului de pusee scade cu 1%. De asemenea, pacienții care au avut un debut ocular al bolii au prezentat o reducere cu 36% a mediei numărului de pusee, comparativ cu cei care au avut un debut bulbar. Pe de altă parte, factori precum sexul, nivelul de educație, mediul de proveniență, durata bolii și tratamentul anterior nu au avut un impact semnificativ statistic asupra numărului mediu de pusee.

Analiza factorilor predictivi asupra numărului mediu de pusee la pacienții din studiu a inclus în continuare, clasificarea MGFA și scorurile QMG, MG-ADL, HAM-D și HAM-A, evaluate la două momente în timp. Din analiza datelor, s-a constatat că următorii predictorii au avut influențe semnificative statistic asupra numărului mediu de pusee: pacienții din clasa IIa MGFA au avut o reducere de aproape 50% a numărului mediu de pusee comparativ cu cei din clasa III MGFA. O creștere cu 1 punct a scorului QMG la momentul inițial a fost legată de o creștere de 2% a numărului mediu de pusee. În plus, scorul MG-ADL la momentul inițial

sugerează o creștere de 4% a numărului mediu de pusee pentru fiecare punct suplimentar, deși acest rezultat a fost marginal nesemnificativ. Similar, scorul HAM-D la momentul inițial indică o creștere de 3% a numărului mediu de pusee pentru fiecare punct suplimentar. Totodată, o creștere cu 1 punct a scorului HAM-A la momentul inițial este asociată cu o creștere de 1% a numărului mediu de pusee, deși acest efect a fost, de asemenea, marginal nesemnificativ.

Graficul din figura 7.1. ilustrează relația dintre scorul HAM-D la T0 și numărul mediu de pusee. Pe axa orizontală este reprezentat scorul HAM-D la T0, iar pe axa verticală este prezentat numărul mediu de pusee. Linia roșie din grafic arată o tendință clar ascendentă, indicând că pe măsură ce scorul HAM-D la T0 crește, numărul mediu de pusee crește și el. Această relație este susținută de zona de încredere umbrită în roșu, care se lărgeste pe măsură ce scorul HAM-D crește, sugerând o variabilitate mai mare în estimările numărului de pusee pentru scoruri mai mari. Concluzionăm că un scor la T0, HAM-D mai mare este asociat cu un număr mediu mai mare de pusee, indicând că severitatea depresiei la momentul T0 este corelată cu o frecvență crescută a puseelor.

Analiza regresiei liniare a numărului total de zile de puseu a relevat că mediul de proveniență și durata bolii sunt predictorii semnificativi. Pacienții din mediul urban au avut, în medie, cu 3.1 zile mai puține zile de pusee comparativ cu cei din mediul rural, iar fiecare zi suplimentară de boală a fost asociată cu o scădere medie de 0.02 zile de puseu.

Graficul din figura 7.2. ilustrează efectul scorului HAM-D de la T0 asupra numărului de zile de puseu. Pe axa verticală este reprezentat numărul de zile de puseu, iar pe axa orizontală se află scorul HAM-D de la T0. Linia roșie indică o relație pozitivă între scorul HAM-D de la T0 și numărul de zile de puseu, arătând că pe măsură ce scorul HAM-D crește, numărul de zile de puseu de asemenea crește. Zona umbrită în roșu reprezintă intervalul de încredere, indicând variabilitatea estimărilor. Observăm că la un scor HAM-D inițial mic (aproximativ 0-10), numărul mediu de zile de puseu este de aproximativ 15 zile, în timp ce la un scor HAM-D inițial mare (aproximativ 40), numărul mediu de zile de puseu poate depăși 25 zile. Aceasta sugerează că un scor inițial HAM-D mai mare, indicând un nivel mai ridicat de depresie la debut, este asociat cu un număr mai mare de zile de puseu, reflectând o corelație între severitatea depresiei inițiale și severitatea și durata puseelor.

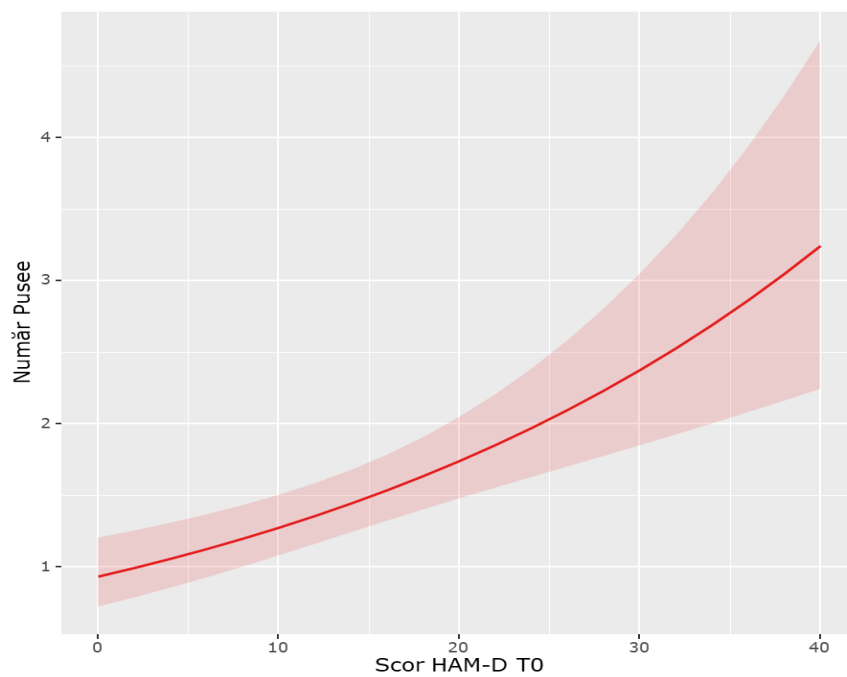


Fig. 7.1. Efectul Scorului HAM-D la T0 asupra Numărului Mediu de Pusee

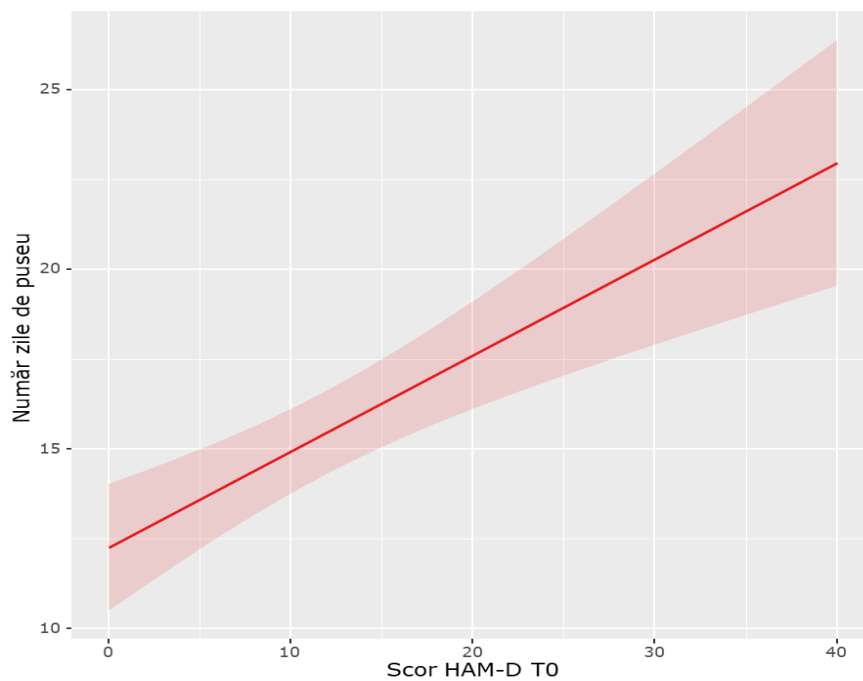


Fig. 7.2. Efectul scorului HAM-D la T0 asupra Numărului de Zile de Puseu

8. Explorarea relației bidirecționale dintre MG și comorbiditățile psihiatrice

8.1. Introducere (ipoteze de lucru și obiective specifice)

Studiul a avut ca obiectiv investigarea asocierilor posibile între progresia MG, depresie și anxietate, prin analiza interacțiunii complexe între aceste condiții și identificarea impactului reciproc al acestora.

Obiectivul secundar a fost investigarea răspunsului la terapie al pacienților cu MG și depresie, comparând valorile scalelor QMG, HAM-D și HAM-A la momentul T0 și la T1.

8.2. Pacienți și Metode

Selecția pacienților și metodologia utilizată în acest studiu au fost prezentate în detaliu, anterior, în capitolul 5 "Metodologia Generală a Cercetării".

Populația inclusă în acest studiu este alcătuită doar din grupul A, care a cuprins 49 de pacienți cu MG diagnosticați cu tulburare depresivă și care urmau în prezent tratament antidepressiv și/sau tratament anxiolitic și/sau hipnoinductor.

Endpoint-urile principale ale studiului au fost valorile scalelor QMG, HAM-D și HAM-A, măsurate la momentul T0 și la momentul T1.

Pentru a realiza obiectivul principal, având în vedere că sunt investigate posibile asocieri între variabile măsurate la același pacient în două momente distincte, mai precis investigarea posibilelor asocieri dintre scorul QMG și scalele HAM-D și HAM-A, a fost folosit un model liniar cu efecte mixte (linear mixed model) cu termen de interceptare aleatorie, folosind `r packages`, variabila dependentă fiind valoarea QMG măsurată la T0 și la T1, în vreme ce variabilele independente au fost valorile HAM-D și HAM-A măsurate la T0 și la T1, precum și alte variabile demografice și clinice măsurate la începutul studiului. Pentru realizarea obiectivului secundar, au fost folosite teste de tip Paired T pentru a compara valorile scalelor QMG, HAM-D, HAM-A la momentul T0, respectiv T1.

Nivelul de semnificație α al studiului a fost 0.05, valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

8.3. Rezultate

Studiul a inclus o cohortă de 49 de pacienți diagnosticați cu MG și tulburare depresivă, cu o vârstă medie de 42.27 ani, dintre care majoritatea au fost femei (76%). Aproape jumătate dintre pacienți proveneau din mediul rural, iar 59% aveau un nivel mediu de educație. Durata medie a bolii MG a fost de 59.55 luni. Majoritatea pacienților (90%) au prezentat anticorpi anti-AChR pozitivi, iar 55% au suferit o timectomie.

La începutul studiului, 53% dintre pacienți erau deja în tratament cu antidepresive, anxiolitice sau inductoare de somn. După evaluarea inițială, alți 20 de pacienți au început tratamentul antidepresiv pe parcursul celor 6 luni de studiu. Cele mai frecvent utilizate antidepresive au fost escitalopram (51%) și sertralina (14%), iar 65% dintre pacienți au primit și anxiolitice, în principal buspironă. Insomnia a fost tratată la 24 de pacienți, utilizându-se mirtazapină sau trazodonă.

Analiza scorurilor QMG, HAM-D și HAM-A între momentul inițial (T0) și după 6 luni (T1) a arătat o îmbunătățire semnificativă a stării fizice și psihice a pacienților, toate scorurile scăzând semnificativ ($p < 0.001$).

Studiul a identificat o corelație pozitivă între ameliorarea simptomelor depresive (HAM-D) și reducerea severității MG (QMG), precum și între ameliorarea anxietății (HAM-A) și îmbunătățirea simptomelor MG. Modelul liniar mixt simplu a evidențiat că o reducere cu 1 punct a scorului HAM-D este asociată cu o scădere de 0.58 puncte în scorul QMG, iar o reducere cu 1 punct în HAM-A este asociată cu o scădere de 0.40 puncte în QMG. Prezența anticorpilor anti-AChR a fost asociată cu o scădere mai mare a scorului QMG.

Analiza multivariată a confirmat semnificația predictivă a scorurilor HAM-D și HAM-A asupra evoluției MG, cu o reducere de 0.50 puncte în scorul QMG pentru fiecare punct scăzut în HAM-D. Deși asocierea între HAM-A și QMG a fost pozitivă, aceasta nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

9. Concluzii și contribuții personale

9.1. Concluzii

Studiul confirmă că simptomele depresive sunt frecvent întâlnite în rândul persoanelor diagnosticate cu MG, cu o prevalență a depresiei de 40.16% în cadrul cohorței de pacienți studiate.

Cercetarea a evidențiat importanța unei abordări transdisciplinare în tratamentul MG, subliniind necesitatea integrării tratamentelor psihiatrice în managementul pacienților cu MG. Rezultatele sugerează că tratamentul depresiei poate îmbunătăți semnificativ evoluția clinică a MG, oferind o direcție nouă pentru optimizarea strategiilor terapeutice.

Obiectivele generale ale studiului au fost îndeplinite astfel:

1. Identificarea factorilor socio-demografici și clinici care se pot asocia cu tulburările depresive la pacienții cu MG:

Pacienții din grupul A, diagnosticați și tratați pentru tulburare depresivă, sunt mai tineri și prezintă caracteristici clinice mai severe comparativ cu cei din grupul B.

În ciuda unei durate mai scurte a bolii, pacienții din grupul A au necesitat mai multe spitalizări și au prezentat crize miastenice mai frecvent.

De asemenea grupul A de pacienți a prezentat o incidență mai mare a timomului.

În grupul A de pacienți, a fost un număr mai mare de femei și un procent mai mare de pacienți care locuiau în mediul rural, însă aceste diferențe nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Studiul nostru a evidențiat diferențe semnificative în tratamentul pacienților cu MG între grupurile A și B, pacienții din grupul A având nevoie de doze mai mari de corticosteroizi și piridostigmină la momentul inițial și menținând o nevoie crescută de piridostigmină și la evaluarea de la 6 luni.

2. Compararea evoluției simptomelor miastenice între pacienții cu MG diagnosticați și tratați pentru depresie și cei fără diagnostic de depresie, prin evaluarea scorurilor MG-ADL și QMG:

Pacienții din grupul A au avut la T0 scoruri mai mari de severitate a bolii pe scalele de evaluare MG-ADL și QMG.

Analiza scorurile MG-ADL și QMG, relevă o îmbunătățire generală a stării pacienților, cu o reducere semnificativă a scorurilor la ambele grupuri de pacienți.

Pacienții cu depresie au înregistrat o scădere mediană mai mare a scorurilor, deși cu o variabilitate mai mare, indicând răspunsuri eterogene la tratament.

Pacienții fără depresie au prezentat o îmbunătățire mai uniformă, dar mai modestă a scorurilor, ei plecând la T0 de la scoruri mai mici de severitate a bolii față de cei din grupul B de pacienți.

3. Investigarea posibilelor asocieri dintre severitatea miasteniei și diferiți parametri clinici și demografici.

Următoarele efecte legate de severitatea MG, evaluată prin numărul mediu de pusee de boală pe an, au fost observate:

Debutul bolii: Comparativ cu debutul spinal, debutul bulbar este asociat cu o creștere medie de 13% în numărul de pusee. În contrast, debutul ocular este asociat cu o scădere medie de 17% în numărul de pusee.

Clasificarea MGFA: Comparativ cu stadiul IIb MGFA, stadiul III MGFA al bolii este asociat cu o creștere medie de 13% în numărul de pusee, în timp ce stadiul IIa MGFA este asociat cu o scădere medie de 6% în numărul de pusee.

Scorul MG-ADL: Nu a fost identificat un impact semnificativ al scorului MG-ADL asupra numărului de pusee.

Tumora timică: Pacienții cu timom au avut o creștere medie de 9% în numărul de pusee.

Cortizonul: Doza de cortizon nu a avut un efect semnificativ asupra numărului de pusee.

Hipnoinductor: Pacienții care au primit hipnoinductor au prezentat o creștere medie de 20% în numărul de pusee.

Următoarele efecte legate de severitatea MG, măsurată prin durata medie a ultimului puseu (în zile) au fost evidențiate:

Mediul de proveniență: Pacienții din mediul rural au prezentat o durată medie a puseelor cu 2 zile mai lungă comparativ cu pacienții din mediul urban.

Clasificarea MGFA: Comparativ cu stadiul IIb MGFA, în stadiul IIa MGFA durata medie a puseelor a fost cu 0.90 zile mai scurtă, în timp ce în stadiul III MGFA a fost cu 0.90 zile mai lungă.

Scorul QMG inițial: O creștere cu 1 unitate a scorului QMG inițial este asociată cu o creștere medie de 0.1 zile în durata puseelor.

Scorul MG-ADL inițial: O creștere cu 1 unitate a scorului MG-ADL inițial este asociată cu o creștere medie de 0.2 zile în durata puseelor.

Administrarea de hipnoinductor: La pacienții care au primit hipnoinductor, durata medie a puseelor a fost cu 0.02 zile mai lungă.

4. Analiza relației dintre simptomele anxios-depresive, evaluate prin scorurile HAM-D și HAM-A, și severitatea MG, măsurată prin numărul și durata puseelor, a relevat următoarele concluzii:

Scorul HAM-D: O creștere cu 1 unitate a scorului HAM-D inițial este asociată cu o creștere medie de 3% în numărul de pusee de boală. În plus, o creștere cu 1 unitate a scorului HAM-D inițial este asociată cu o creștere medie de 0.12 zile în durata puseelor.

Scorul HAM-A: Scorul HAM-A inițial nu a avut un impact semnificativ asupra numărului de pusee sau asupra duratei puseelor.

5. Identificarea influențelor reciproce între variabilele specifice ale MG și sănătatea mintală:

Asocierea între scorurile QMG și HAM-D: Analiza a evidențiat o asociere pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic între scorurile QMG și HAM-D. Mai precis, o reducere cu 1 punct a scorului HAM-D este corelată cu o scădere de 0.50 puncte a scorului QMG, sugerând că ameliorarea simptomelor depresive poate avea un efect benefic asupra simptomelor fizice ale MG.

Asocierea între scorurile QMG și HAM-A: A fost observată o asociere pozitivă între scorurile QMG și HAM-A, însă acest efect nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic. În mod specific, o reducere cu 1 punct a scorului HAM-A este asociată cu o scădere de 0.21 puncte a scorului QMG, dar această corelație nu a atins semnificația statistică.

9.2. Contribuții personale

Acest studiu original evaluează diverse aspecte ale pacienților cu MG, care de cele mai multe ori sunt subestimate, dar care au implicații directe în practica clinică. Această cercetare analizează multiple rezultate relevante pentru pacienți, incluzând numeroase variabile și scale clinice pentru a evalua interrelațiile potențiale.

Contribuțiile personale ale acestui studiu constau în clarificarea relațiilor complexe dintre severitatea MG și simptomele anxios-depresive:

- Cercetarea evidențiază impactul semnificativ al depresiei asupra evoluției clinice a pacienților cu MG, demonstrând că pacienții depresivi prezintă o severitate mai mare a simptomelor și o calitate a vieții redusă. Printr-o analiză comparativă a celor două grupuri distincte de pacienți, s-a constatat că depresia agravează scorurile MG-ADL și QMG. (Capitolul 6.3.3.)

- Cercetarea sugerează că scorurile inițiale ale scalelor de evaluare a depresiei (HAM-D) și anxietății (HAM-A) sunt puternic corelate cu severitatea ulterioară a simptomelor MG, fiind asociate cu o frecvență și o durată mai mare a puseurilor. (Capitolul 7.3.1., Capitolul 7.3.2.)

- Rezultatele cercetării au confirmat că nu doar MG influențează starea psihică a pacienților, dar și depresia poate exacerba simptomele MG, sugerând că ameliorarea depresiei, evaluată prin scorurile HAM-D, este asociată cu o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a simptomelor fizice ale MG, măsurate prin scorul QMG. (Capitolul 8.3.2.)

- Cercetarea a contribuit, de asemenea, cu clarificări asupra influenței debutului bulbar și a claselor avansate MGFA asupra numărului de pusee, comparativ cu debutul ocular și clasele incipiente MGFA. (Capitolul 7.3.1)

În urma analizelor, s-a evidențiat necesitatea personalizării tratamentului pentru pacienții cu MG și depresie, sugerând că includerea tratamentelor antidepressive și anxiolitice în schema terapeutică a pacienților cu MG poate ameliora semnificativ evoluția bolii. Această contribuție subliniază necesitatea unei abordări personalizate și interdisciplinare pentru gestionarea acestei afecțiuni complexe și oferă o nouă direcție pentru optimizarea strategiilor de tratament, adaptate nevoilor individuale ale pacienților.

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea unor planuri de tratament holistic care să implice colaborarea între neurologi, psihiatri, psihologi, asistenți sociali și alți specialiști din domeniul sănătății. Aceste planuri ar trebui să ofere sprijin emoțional și să abordeze adaptarea la condițiile de muncă și de viață ale pacienților.

De asemenea, este important să se acorde o atenție deosebită educației continue a pacienților și a familiilor acestora, pentru a asigura o gestionare eficientă și completă a bolii. Scopul final este îmbunătățirea calității vieții și a bunăstării emoționale a celor afectați de MG.

Bibliografie selectivă

1. MOREIRA DG, OLIVEIRA EML de, COELHO FM dos S, FERRAZ HB, FRANCISCO S, BORGES V, et al. What can be expected to be seen in a Neurology ward? Eleven-year experience in a Brazilian university hospital. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Jun;79(6):478–82.
2. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*. 2021;17(2):176.
3. Gonçalves-Pinho M, Martins B, Costa A, Ribeiro JP, Freitas A, Azevedo E, et al. Psychiatric Comorbidities in Neurologic Hospitalizations in Portugal: A Nationwide Retrospective Observational Study. *Acta Med Port*. 2024 Jun 3;37(6):455–66.
4. Chu HT, Tseng CC, Liang CS, Yeh TC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of Depressive Disorders Following Myasthenia Gravis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 9;10.
5. Marbin D, Piper SK, Lehnerer S, Harms U, Meisel A. Mental health in myasthenia gravis patients and its impact on caregiver burden. *Sci Rep*. 2022 Nov 11;12(1):19275.
6. Dewilde S, Phillips G, Paci S, De Ruyck F, Tollenaar NH, Janssen MF. The Burden Patients with Myasthenia Gravis Experience in Terms of Breathing, Fatigue, Sleep, Mental Health, Discomfort and Usual Activities in Comparison to the General Population. *Adv Ther*. 2024 Jan 3;41(1):271–91.
7. Nadali J, Ghavampour N, Beiranvand F, Maleki Takhtegahi M, Heidari ME, Salarvand S, et al. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 Jan 10;13(1).
8. Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *International Journal of Neuroscience*. 2016 May 3;126(5):455–62.

9. Braz NFT, Rocha NP, Vieira ÉLM, Barbosa IG, Gomez RS, Kakehasi AM, et al. Muscle strength and psychiatric symptoms influence health-related quality of life in patients with myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018 Apr;50:41–4.
10. Gavrillov Y V., Alekseeva TM, Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. *J Neurol*. 2020 Jun 5;267(6):1802–11.
11. Vitturi BK, Kim AIH, Mitre LP, Pellegrinelli A, Valerio BCO. Social, professional and neuropsychiatric outcomes in patients with myasthenia gravis. *Neurological Sciences*. 2021 Jan 26;42(1):167–73.
12. Dawood S, Poole N, Fung R, Agrawal N. Neurologists' detection and recognition of mental disorder in a tertiary in-patient neurological unit. *BJPsych Bull*. 2018 Feb 30;42(1):19–23.
13. Estephan E de P, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5 suppl 1):257–65.
14. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:143–8.
15. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):253–60.
16. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):1023–36.
17. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 2;5(1):30.
18. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol*. 2020 Feb 14;11.

19. Pascuzzi RM, Bodkin CL. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: New Developments in Diagnosis and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Dec;Volume 18:3001–22.
20. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Dec;25(6):1767–84.
21. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 29;375(26):2570–81.
22. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10161):2299–312.
23. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Feb 7;21(2):10.
24. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety*. 2018 Mar;35(3):195–208.
25. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019 May 7;15(1):399–423.
26. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol*. 2017 Dec;313:92–8.
27. Suneson K, Lindahl J, Chamli Hårsmar S, Söderberg G, Lindqvist D. Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 6;22(4):1640.
28. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull*. 2021 Jun 13;37(6):863–80.

29. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan 29;16(1):22–34.
30. Pryce CR, Fontana A. Depression in Autoimmune Diseases. In 2016. p. 139–54.
31. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017 Jun 13;
32. Kim Y, Pang Y, Park H, Kim O, Lee H. Cytokine associated with severity of depressive symptoms in female nurses in Korea. *Front Public Health.* 2023 Aug 10;11.
33. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Feb;76:197–205.
34. Li B, Yang W, Ge T, Wang Y, Cui R. Stress induced microglial activation contributes to depression. *Pharmacol Res.* 2022 May;179:106145.
35. Innes S, Pariante CM, Borsini A. Microglial-driven changes in synaptic plasticity: A possible role in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Apr;102:236–47.
36. Serafini G, Costanza A, Aguglia A, Amerio A, Trabucco A, Escelsior A, et al. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Depression and Suicidal Behavior. *Medical Clinics of North America.* 2023 Jan;107(1):1–29.
37. Bica T, Castelló R, Toussaint LL, Montesó-Curto P. Depression as a Risk Factor of Organic Diseases: An International Integrative Review. *Journal of Nursing Scholarship.* 2017 Jul 10;49(4):389–99.

38. Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Lau CS, Yeung WWY, Peng K, et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study. *Transl Psychiatry*. 2023 Mar 3;13(1):76.
39. Liu Y, Tang X. Depressive Syndromes in Autoimmune Disorders of the Nervous System: Prevalence, Etiology, and Influence. *Front Psychiatry*. 2018 Sep 25;9.
40. **Mihalache OA**, Vilciu C, Petrescu DM, Petrescu C, Manea MC, Ciobanu AM, et al. Depression: A Contributing Factor to the Clinical Course in Myasthenia Gravis Patients. *Medicina (B Aires)*. 2023 Dec 28;60(1):56.
41. Duan L, Rao X, Sigdel KR. Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease. *J Immunol Res*. 2019 Feb 28;2019:1–2.
42. Huda R. Inflammation and autoimmune myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2023 Jan 30;14.
43. Patil CR, Suryakant Gawli C, Bhatt S. Targeting inflammatory pathways for treatment of the major depressive disorder. *Drug Discov Today*. 2023 Sep;28(9):103697.
44. Wijaya MT, Jin RR, Liu X, Zhang R, Lee TMC. Towards a multidimensional model of inflamed depression. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Dec;26:100564.
45. Kitzbichler MG, Aruldass AR, Barker GJ, Wood TC, Dowell NG, Hurley SA, et al. Peripheral inflammation is associated with micro-structural and functional connectivity changes in depression-related brain networks. *Mol Psychiatry*. 2021 Dec 17;26(12):7346–54.
46. Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, Oda F, Himuro K, Kuwabara S. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep*. 2016 May 13;6(1):25886.

47. Bahauddin A, Ivannikov M, Wang Z, Jamaluddin M, Curtis K, Ibtehaj N, et al. Histone Deacetylase Isoforms Differentially Modulate Inflammatory and Autoantibody Responses in a Mouse Model of Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2022 Feb 10;12.
48. Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Imai T, Murai H, Ozawa Y, et al. Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol.* 2021 Feb 10;203(3):366–74.
49. Chu AL, Stochl J, Lewis G, Zammit S, Jones PB, Khandaker GM. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort. *Brain Behav Immun.* 2019 Feb;76:74–81.
50. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Different cytokine patterns associate with melancholia severity among inpatients with major depressive disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020 Jan 1;10:204512532093792.
51. Ruitter AM, Wang Z, Yin Z, Naber WC, Simons J, Blom JT, et al. Assessing facial weakness in myasthenia gravis with facial recognition software and deep learning. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Aug 9;10(8):1314–25.
52. Claytor B, Cho S, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve.* 2023 Jul 28;68(1):8–19.
53. Cherukupally KR, Kodjo K, Ogunsakin O, Olayinka O, Fouron P. Comorbid Depressive and Anxiety Symptoms in a Patient with Myasthenia Gravis. *Case Rep Psychiatry.* 2020 Jan 8;2020:1–3.
54. Law C, Flaherty C V, Bandyopadhyay S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus.* 2020 Jul 14;
55. Lázaro E, Amayra I, López-Paz JF, Jometón A, Martín N, Caballero P, et al. Facial Affect Recognition in Myasthenia Gravis. *Span J Psychol.* 2013 Jul 10;16:E52.
56. Alekseeva TM, Gavrilov Y V., Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2018 Oct 11;265(10):2312–21.

57. **Mihalache OA**, Vilciu C, Petrescu DM, Petrescu C, Ciobanu AM, Ciobanu CA, et al. Exploring the bidirectional relationship between myasthenia gravis and psychiatric comorbidities. *Psihiatru.ro*. 2024;2(77):23.

58. Jordan H, Ortiz N. Management of Insomnia and Anxiety in Myasthenia Gravis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Oct;31(4):386–91.

Lista cu lucrările științifice publicate:

1. **Mihalache OA**, Vilciu C, Petrescu D-M, Petrescu C, Manea MC, Ciobanu AM, Ciobanu CA, Popa-Velea O, Riga S. Depression: A Contributing Factor to the Clinical Course in Myasthenia Gravis Patients. *Medicina*. 2024; 60(1):56. <https://doi.org/10.3390/medicina60010056>
<https://www.mdpi.com/1648-9144/60/1/56>

Capitolul 6.

2. **Mihalache Oana-Antonia**, Vilciu Crisanda, Petrescu Diana, Petrescu Cristian, Ciobanu Adela, Ciobanu Constantin, Riga Sorin. (2024). Exploring the bidirectional relationship between myasthenia gravis and psychiatric comorbidities. *Psihiatru.ro*. 2. 23. 10.26416/Psih.77.2.2024.9742.

<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/psihiatru-ro/exploring-the-bidirectional-relationship-between-myasthenia-gravis-and-psychiatric-comorbidities-id-9742-cmsid-66>

Capitolul 8.