الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

التواتر الفصلي لهجمات (انتكاسات)التصلب اللويحي

The seasonal periodicity in relapses of MS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في الأمراض العصبية

بإشراف
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
ميسون قدسي

إعداد طالبة الدراسات العليا

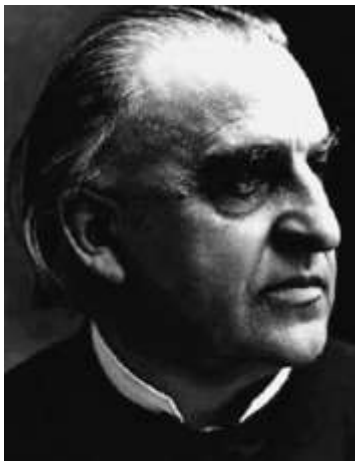
د. وسام محمد هشام الشلق

٢٠١٥ م

المقدمة النظرية:

التصلب اللويحي (MS) داء التهابي مناعي ذاتي مزمن مزيل للنخاعين يصيب الجملة العصبية لسبب غير معروف،يحدث فيه بشكل أساسي أذية في غمد النخاعين ،ذلك الغلاف الواقي الذي يحيط بالخلايا العصبية مما يؤدي إلى بطء أو توقف النقل العصبي.

أول من وصف المرض Jean-Martin Charcot (1825–1893).[1]



فقد كانت سنة ١٨٥٥ هي السنة التي ميز فيها التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي لأول مرة، أما دراسته سنة ١٨٦٨ كانت من جزأين: الأول ميز به الفرق بين التصلب اللويحي وداء باركنسون والجزء الثاني درس فيه: أسباب، أعراض ،تطور وعلاج التصلب اللويحي.[1]

يختلف سير المرض من مريض إلى مريض بشكل كبير لكن يحدث لدى أغلب المرضى في أول المرض هجمات مع تراجع تام أو شبه تام للأعراض، يتخلل الهجمات فترات هجوع للمرض.

على الرغم من أن الأعراض قد تكون طفيفة عند بعض المرضى إلا أن الأغلبية يعانون من العجز مع الوقت وذلك إما نتيجة الشفاء غير التام للهجمات أو تحول المرض إلى النمط المترقي. [1]

الوبائيات:

يصيب التصلب اللويحي ما يقارب ٤٠٠ ألف شخص في الولايات المتحدة و٢,٥ مليون شخص حول العالم، وهو السبب الرئيسي للعجز غير الرضي عند البالغين الشباب. [1]

يشخص المرض عادة بعمر بين (٢٠ و٣٠) سنة ونادراً ما تحدث الهجمة الأولى قبل سن العاشرة أو بعد سن الستين من العمر.[١]

تختلف نسبة حدوث المرض حسب الجنس حيث أن نسبة إصابة الإناث تصل إلى ضعف إصابة الذكور فيما عدا النمط المترقي منذ البدء الذي لا تختلف نسبة الإصابة به بين الجنسين.[١]

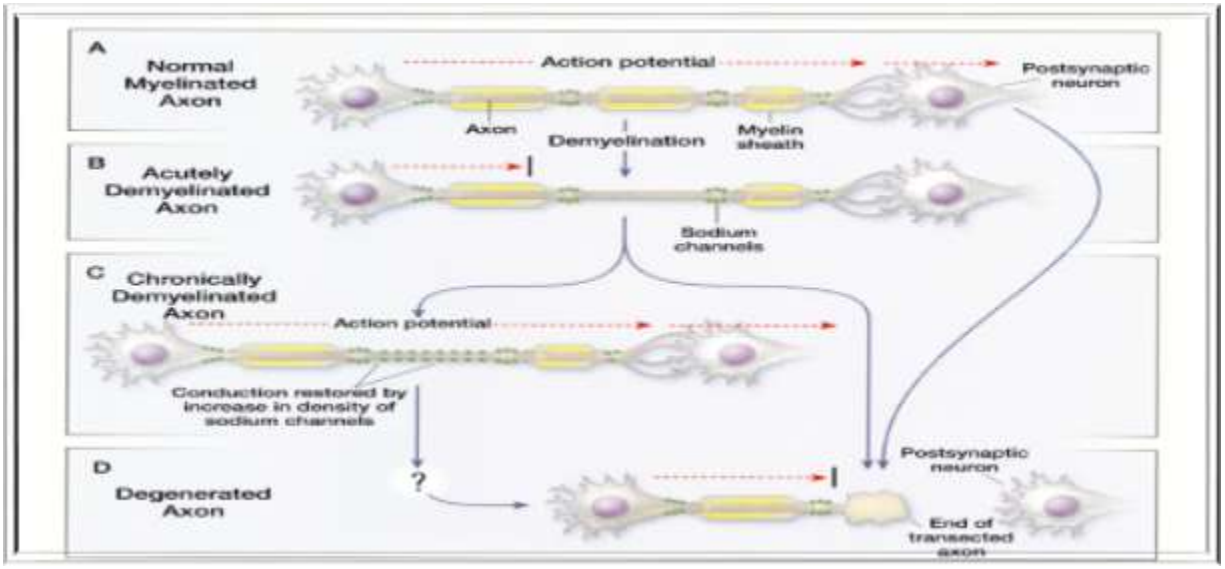
أظهرت الدراسات أن عمر البدء أيضا قد يختلف بين الجنسين حيث يكون عند الإناث أبكر بخمس سنوات منه عند الذكور.[2]

كما أن عمر البدء يختلف حسب نمط المرض حيث أن النمط الهاجع الناكس يميل للبدء باكرا (بين ٢٥ و٢٩ سنة) لذلك قد ينقلب إلى النمط المترقي بشكل ثانوي بعمر بين ال ٤٠ و٤٤.

أما النمط المترقي منذ البدء فإنه يشخص عادة بعمر بين ال٣٥ و٣٩.[3]

الآلية الإمراضية وعوامل الخطورة:

التصلب اللويحي هو مرض ذو تظاهرات سريرية متغايرة ومختلفة بشكل كبير مما يعكس السبل المختلفة للأذية النسيجية[٤] :التهابية – مزيلة للنخاعين- منكسة للمحاور (الخطوط العريضة في الآليات الإمراضية التي تسبب التظاهرات السريرية.[٥]



مع كل ذلك يبقى سبب المرض غير معروف بشكل دقيق إلا أن النظرية الأكثر توقعاً هي أن التصلب اللويحي يبدأ بكونه داء التهابي مناعي ذاتي متواسط بالخلايا اللمفاوية التائية[4,6]، لاحقاً يسيطر عليه تفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة والتنكس العصبي المزمن. [5]

والأدلة الداعمة لذلك تتضمن الملاحظات التالية :

١) تزامن الالتهاب مع خلل في الحاجز الوعائي الدماغي يتظاهر بتعزيز الغادولينيوم على الرنين المغناطيسي في أكثر الآفات المزيلة للنخاعين بمراحلها الباكرة. [7]
٢) ارتفاع مستويات ال IgG وال IgM قليل النسيلة في السائل الدماغي الشوكي عند مريض التصلب اللويحي. [8-9]
٣) تواجد الخلايا التائية الميالينية في لويحات التصلب اللويحي والسائل الدماغي الشوكي والدوران المحيطي. [10]
٤) إن تفعيل الخلايا التائية المساعدة نمط (١٧) المتواسط جزئياً بالانترلوكين٢٣ ،يترافق مع آفات التصلب اللويحي الفعالة. [11-12]
٥) تترافق خطورة تطور التصلب اللويحي مع وجود أليلات معينة في الصفI و II من معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) في المواضع المساهمة بتفعيل وتنظيم الخلايا التائية . [13] إضافة لذلك، فإنه يوجد دلائل تقترح ترافق خطورة تطور التصلب اللويحي مع جينات غير متعلقة بمعقد التوافق النسيجي مثل:
(IL2RA, IL7R, IRF8, TNFRSF1A ,CD6 و CLEC16A)[14]
٦) لوحظ تراجع في فعالية التصلب اللويحي بعد استخدام الأدوية المعدلة للمناعة، كالتي تنقص الاستجابة المناعية المتعلقة بالخلايا التائية المساعدة Th1 (مثل الانترفيرون بيتا interferon beta)أو التي تزيد الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا التائية المساعدة Th3-Th2 (Glatiramer acetat) أو التي تحصر حركة الخلايا التائية من الدم إلى الجهاز العصبي المركزي (مثل Natalizumab).

٧) يمكن إحداث نمط التصلب اللويحي عند الحيوانات (التهاب دماغ ونخاع أرجي تجريبي)بواسطة مستضدات الميالين [15] من ضمنها:

Myelin basic protein (MBP)

Myelin associated glycoprotein (MAG)

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)

Proteolipid protein (PLP).

قد تحدث الحدثية الالتهابية وتتكرر في أي مكان من العصب البصري ،الدماغ،أو النخاع الشوكي. إلا أن الأبحاث لم تؤكد حتى الآن ما هو محرض الالتهاب هل هو فيروسي أم خلل جيني أم كلاهما ،كما أن الدراسات الجغرافية والمناخية أشارت إلى احتمالية وجود عوامل مناخية مشاركة . [١]

فقد لوحظ بشكل عام اختلاف انتشار التصلب اللويحي حسب خطوط العرض حيث يزيد كلما ابتعدنا عن خط الاستواء في نصفي الكرة الأرضية ،على أنه قد تكون مناطق موجودة على نفس خط العرض إلا أن نسبة انتشار المرض تختلف فيما بينها بشكل كبير مما يفسر تأثير العرق أيضا عليها.

مثلاً بريطانيا العظمى واليابان تقعان على نفس خط العرض لكن حدوث التصلب اللويحي في بريطانيا يصل إلى ٦٠ ضعف حدوثه في اليابان. [١]

هناك دليل آخر على تأثير البيئة المحيطية في نسبة الحدوث حيث أن المهاجرين من مكان إلى آخر قبل سن الخامسة عشر يكتسبون نسبة انتشار التصلب اللويحي في المكان الجديد، كما أن الخطر المتغير حسب المكان يتطور بشكل تدريجي وقد لا يظهر على المهاجرين أنفسهم إنما

يكتسبه أبناؤهم ،لكن هناك استثناء ملحوظ لهذه القاعدة في مواليد اليهود المهاجرين من أوروبا وأمريكا إلى فلسطين حيث كانت نسبة حدوث التصلب اللويحي عندهم مشابهة لآبائهم، لذلك قد تكون العوامل الوراثية أحياناً أكثر أهمية من العوامل البيئية.

أما الهجرة بعد سن الخامسة عشر لا تغير من خطورة الإصابة بالتصلب اللويحي.[١]

إن العوامل البيئية التي تؤثر في خطورة حدوث التصلب اللويحي عديدة ومنها فيتامين د حيث أن الشكل الفعال من فيتامين د (١- ٢٥ هيدروكسي فيتامين D_3) لديه خصائص معدلة للمناعة،فقد ثبت في عدة دراسات أن زيادة تركيز فيتامين د بشكله الفعال يترافق مع تغير واضح في تركيب الخلايا التائية المحيطية مع تبدل في تمايزها بحيث يحدث زيادة في الخلايا الساذجة (Naive)ونقص في الخلايا الذاكرة (Memory).[16]

كما أن للفيتامين د تأثير ملحوظ على مكونات المناعة المكتسبة حيث أنه يثبط السيتوكينات الالتهابية مثل INF_Y , IL_{17} وIL_2 .[16] وكنتيجة لهذا الدور المعدل للمناعة لفيتامين د تبين وجود علاقة عكسية بين التعرض للشمس أو الأشعة فوق البنفسجية (وهي المصادر الرئيسية لفيتامين د) وبين خطورة حدوث التصلب اللويحي .[17]

وهذا التأثير للتعرض للشمس هو الذي قد يفسر اختلاف نسبة حدوث التصلب اللويحي حسب خطوط العرض،حيث يعتبر عوز فيتامين د في المناطق المتوضعة على خطوط العرض المرتفعة هو أحد العوامل المتهمة في تطور الأمراض المناعية مثل التصلب اللويحي والداء السكري المعتمد على الأنسولين.[17]

وكدليل آخر على دور فيتامين د وجد أن الوارد الغذائي منه له نفس التأثير فقد أظهرت دراسة

Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II

أن خطورة تطور التصلب اللويحي تناقصت بشكل واضح عند النساء اللواتي أخذن ٤٠٠ وحدة دولية يوميا من فيتامين د.[18]

أنماط المرض: [١٩]

للتصلب اللويحي أنماط حسب سير وتطور المرض وهي:

١) *النمط الهاجع الناكس:(Relapsing–remitting MS (RR-MS*

تحدث خلال سير المرض انتكاسات مع شفاء تام أو غير تام ،و تتميز الفترات فيما بينها بعدم تطور المرض.

٢)*النمط المترقي بشكل ثانوي :(Secondary progressive MS (SP-MS*

يبدأ المرض بالنمط الهاجع الناكس ثم يتطور مع أو بدون انتكاسات، الهدأة تكون قاصرة مع هضبات لتطور المرض.

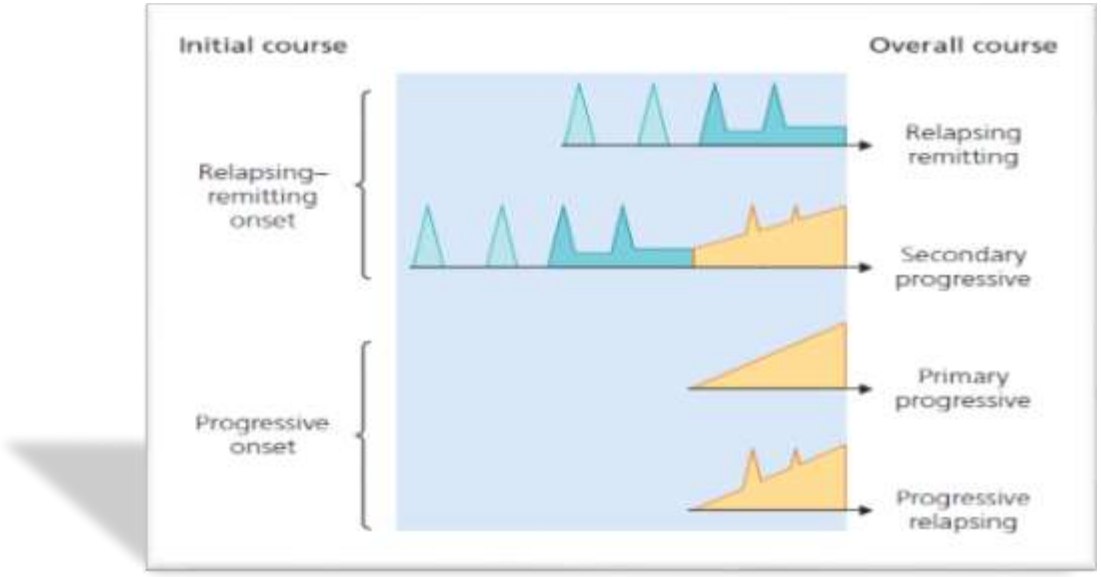
٣) *النمط المترقي البدئي :(Primary progressive MS (PP-MS*

تطور المرض مترقي منذ بداية تشخيص المرض.

٤) *النمط المترقي الناكس:(Progressive relapsing MS (PR-MS*

يكون المرض مترقي منذ البدء مع حدوث انتكاسات حادة واضحة تتراجع بعدها الأعراض أو لا، وتتميزالفترات بين الانتكاسات باستمرار ترقي المرض.

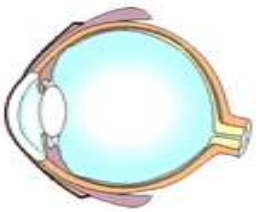
وبشكل عام فإن المرض يأخذ النمط الهاجع الناكس غالباً،(بنسبة ٨٥-٩٠%) والنمط المترقي البدئي (بنسبة ١٠-١٥%).[19]



التظاهرات السريرية : (1-19)

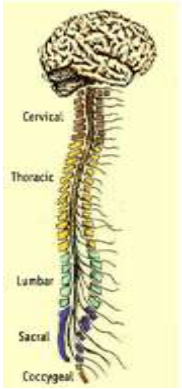
بما أن أي عصب في أي جزء من الدماغ أو النخاع الشوكي ممكن أن يصاب لذلك فإن الأعراض التي يتظاهر بها المرض عديدة وتختلف حسب مكان الإصابة :

- العصب البصري (التهاب العصب البصري optic neuritis):



- فقد رؤية أحادي العين .
- عتمات .

- النخاع الشوكي :



- ضعف في الأطراف .
- شناج واشتداد منعكسات .
- علامة ليرميت (Lhermitte's sign):

ألم كهربائي ينزل عبر الظهر إلى الأطراف وذلك عند ثني المريض لرقبته.

- إلحاح وسلس بولي .

- ألم أسفل الظهر مستمر وثابت.

- حس حارق .

- <u>جذع الدماغ :</u>

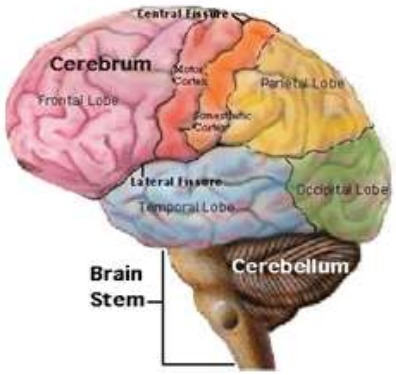
- شفع (رؤية مضاعفة).

- ألم العصب مثلث التوائم .

- تنميل في الوجه و اللسان .

- دوار.

- رأرأة .



- <u>المخيخ:</u>

- عدم التناسق بين الأطراف.
- مشية رنحية .

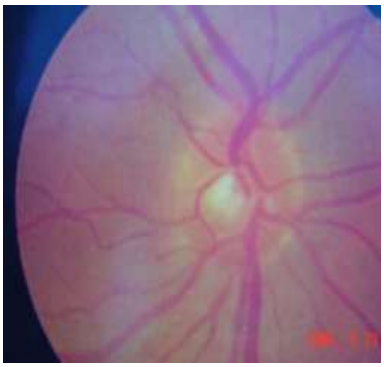
- <u>الدماغ :</u>

- خلل في التركيز واضطراب في الذاكرة.
- خزل شقي .
- فقد حسي شقي .
- عيب في الساحة .
-

التظاهرات السريرية التي توحي بالإصابة بالتصلب اللويحي :

* البدء بعمر بين ١٥ و٥٠ سنة .
* تشوش رؤية أو شفع .
* علامة ليرميت .
* التعب .
* حساسية من الحرارة .
* أعراض بولية .

المتلازمات العصبية التي توحي بالإصابة بالتصلب اللويحي :



*** التهاب عصب بصري :**

- إصابة عينية أحادية الجانب .
- ألم عيني خلف المقلة .
- فقد بصري جزئي مع شفاء جزئي على الأقل .

*** التهاب نخاع معترض:**

- غير متكامل.
- الإصابة حسية أكثر منها حركية .
- مترافقة مع علامة ليرميت .
- ألم في الصدر والبطن يأخذ شكل حزام ضاغط .

*** شلل حركات العين بين النوى .**

*** ألم عصب مثلث التوائم .**

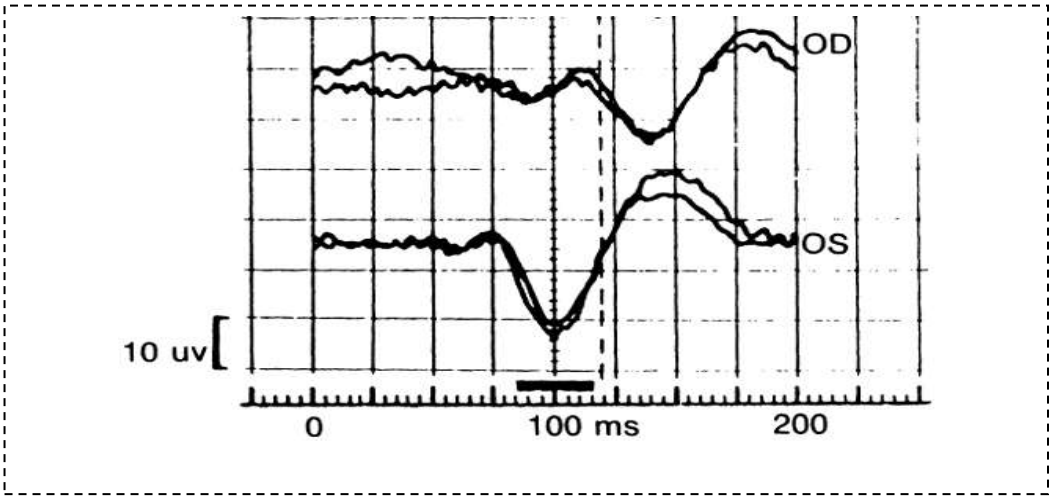
تشخيص التصلب اللويحي : [1-19]

❖ *الكمونات المحرضة البصرية:*

تكون غير طبيعية لدى ٩٠%من مرضى التصلب اللويحي .

تعتبر مرضية في حال كان P100 >١١٠،

أو إذا كان الفرق بين الطرفين >٧ميللي ثانية.



❖ *السائل الدماغي الشوكي (CSF):*

- مفيد لكنه غير مشخص.

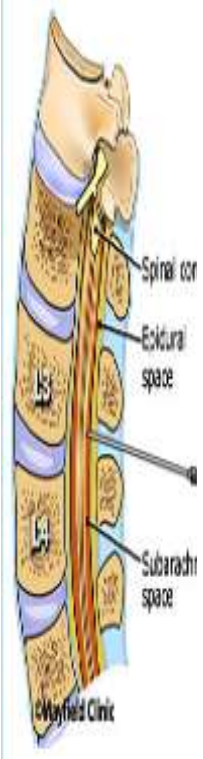
- يفيد في تمييز التصلب اللويحي عن حالات عصبية أخرى مثل:

انتانات الجملة العصبية المزمنة ،المتلازمات الفيروسية ،

الاعتلالات العصبية.

- يحدث في التصلب اللويحي شذوذات في إنتاج الغلوبولينات المناعية الذي يكون في البلاسما أو من الخلايا البائية في الجملة العصبية المركزية .

* **Oligo clonal bands**:



نجدها في السائل الدماغي الشوكي وليس البلاسما.

التقنية المستخدمة لكشفها: Isoelectric focusing technique

(التمركز متساوي الكهربائية).

إيجابية في ٩٠-٩٥% من حالات التصلب اللويحي .

*** ارتفاع مشعر IgG Index : IgG** :

تحسب على الشكل التالي:

$$\text{Index} = \frac{\text{(csf IgG/csf albumin)}}{\text{(serum IgG/serum albumin)}}$$

مرتفعة في ٧٠% من حالات التصلب اللويحي .

- كما رأينا لا يوجد فحص أو تحليل مخبري نوعي في تشخيص التصلب اللويحي، لذلك فإن الصورة السريرية لوحدها قد تكون مشخصة بموثوقية كبيرة وقد تجرى الاستقصاءات المخبرية للاستئناس بها .
- إن أول معايير وضعت لتشخيص التصلب اللويحي كانت عام ١٩٦٣ (Poser criteria)[19] ،

أما أهم المعايير التي وضعت كانت (McDonald 2001).[20]

وبالرغم من التعديلات التي أجريت عليها في ٢٠٠٥ و٢٠١٠،إلا إن الاعتبارات التالية بقيت ثابتة :

- الافتراق الزماني للمرض.

- الافتراق المكاني للمرض.

- لا يوجد تفسير أفضل للأعراض.

Table 7.3 McDonald criteria for multiple sclerosis: MRI evidence for dissemination in space

Three of the following:

- one or more gadolinium enhancing lesions or nine or more T_2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion
- one or more infratentorial lesions
- one or more juxtacortical lesions
- three or more periventricular lesions

Notes: (i) one spinal cord lesion can substitute for one brain lesion; (ii) two T_2 lesions plus cerebrospinal fluid oligoclonal bands also constitute evidence for dissemination in space.
From W.I. McDonald et al (2001) with permission.

Dissemination In Space

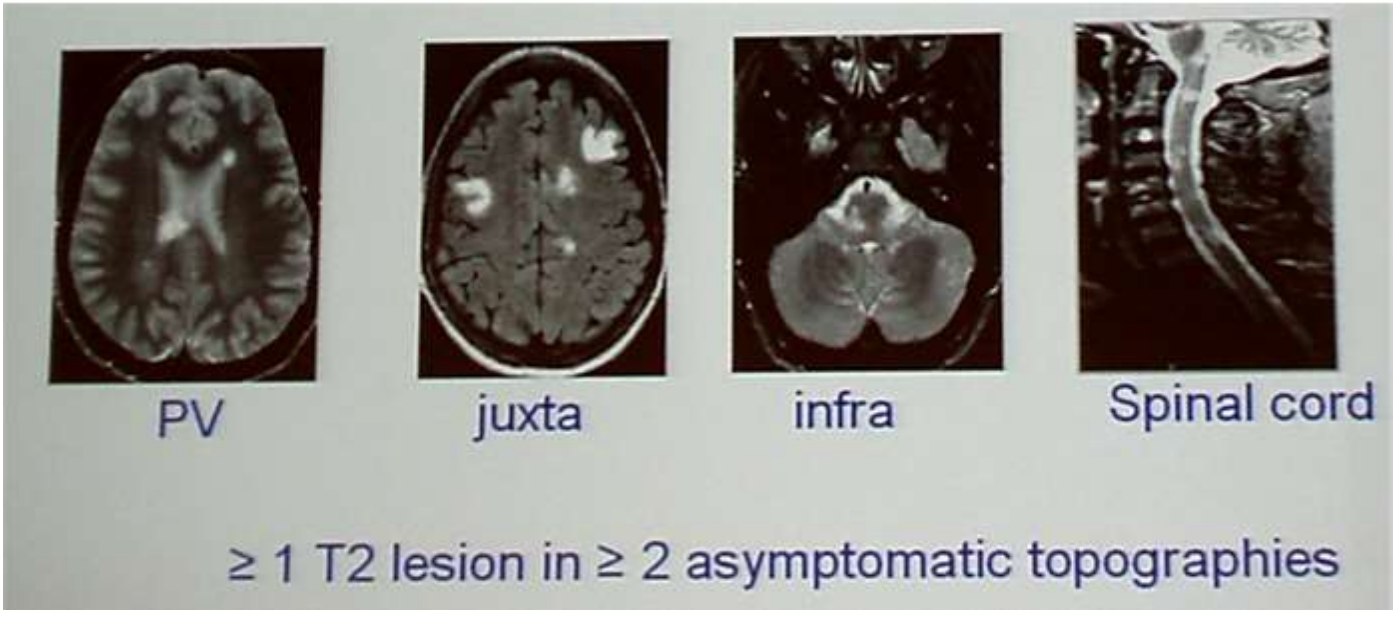


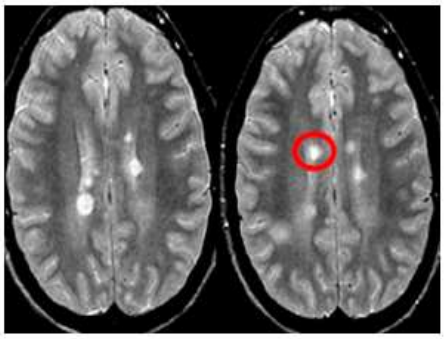
Table 7.4 McDonald criteria for multiple sclerosis: MRI evidence for dissemination in time.

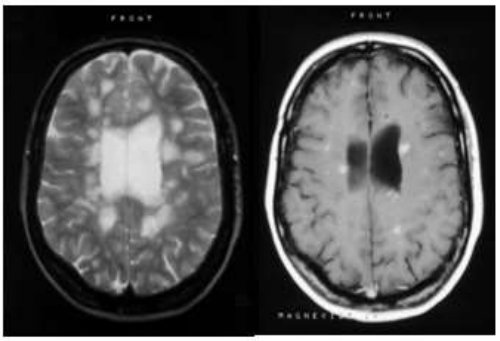
1. If a first scan is >3 months after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T_2 or gadolinium enhancing scan at this time then fulfils the criterion for dissemination in time.

2. If the first scan is performed <3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or more after the clinical event showing a new gadolinium enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan ≥3 months after the first scan that shows a new T_2 or gadolinium enhancing lesion will suffice.

From W.I. McDonald et al *(2001) with permission.*

Dissemination In Time





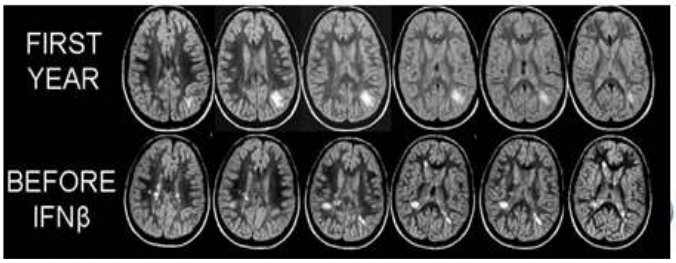
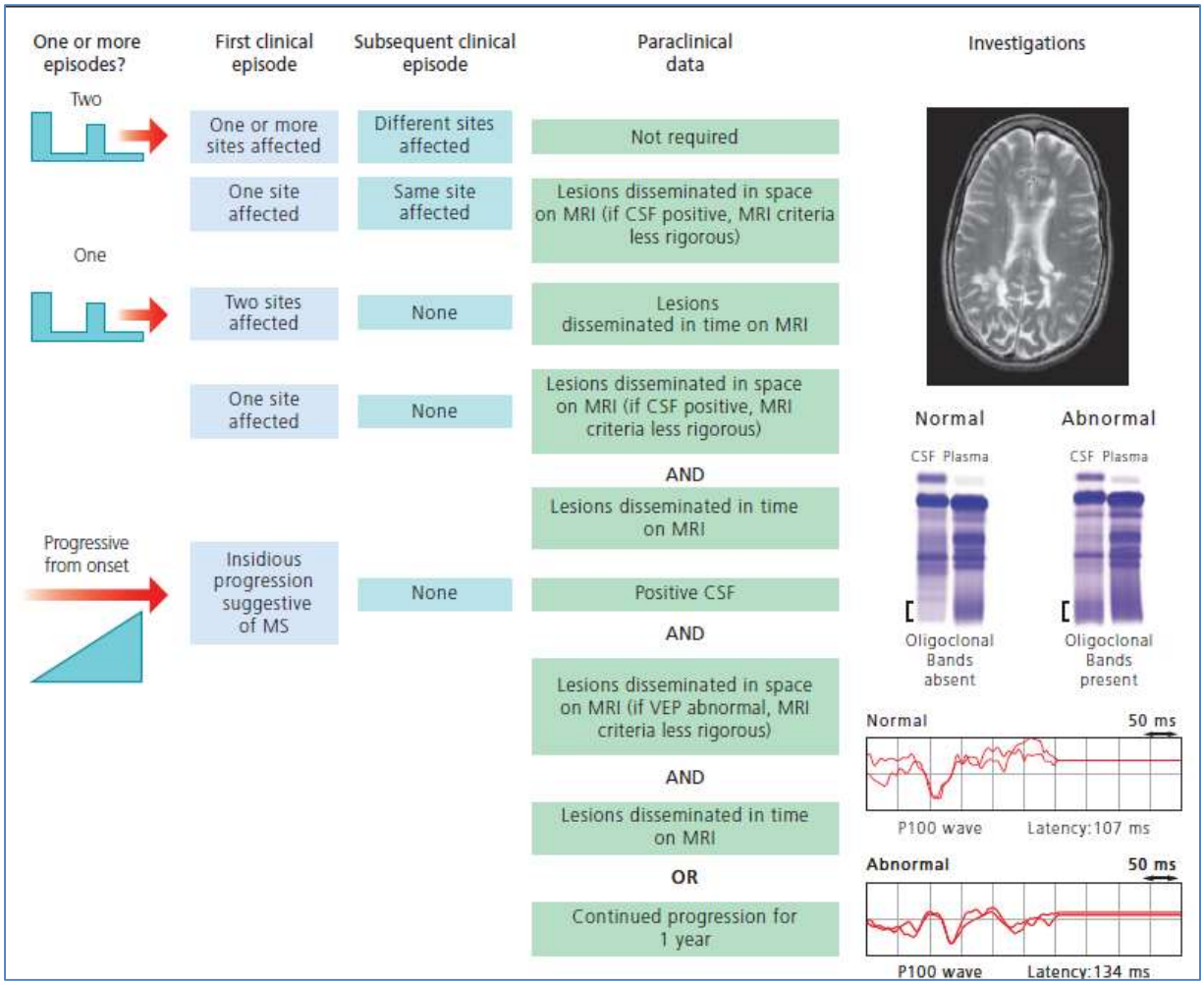


Table 7.2 McDonald criteria for multiple sclerosis: categories of multiple sclerosis

Clinical presentation	Additional data needed for diagnosis of multiple sclerosis
Two or more attacks; objective clinical evidence of two or more lesions	None[a]
Two or more attacks; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space demonstrated by MRI[b] or Up to two MRI detected lesions consistent with multiple sclerosis plus positive cerebrospinal fluid[c] or Await further clinical attack implicating a different site
One attack; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time demonstrated by MRI[d] or Second clinical attack

One attack; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space demonstrated by MRI[b] or Up to two MRI detected lesions consistent with multiple sclerosis plus positive cerebrospinal fluid[c] and Dissemination in time demonstrated by MRI[d] or Second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of multiple sclerosis	Positive cerebrospinal fluid[c] and Dissemination in space demonstrated by: (i) nine or more T_2 lesions in the brain or (ii) two or more lesions in the spinal cord or (iii) four to eight brain lesions plus one spinal cord lesion or Abnormal visual evoked potential[e] associated with four to eight brain lesions, or with fewer than four brain lesions plus one spinal cord lesion demonstrated by MRI and Dissemination in time demonstrated by MRI[d] or Continued progression for 1 year

a No additional tests are required (however, if MRI and cerebrospinal fluid are undertaken and are negative extreme caution should be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis. Alternative diagnoses must be considered and there must be no better explanation for the clinical picture).
b Must fulfil the Barkhof/Tintoré criteria (Table 7.3).
c Positive cerebrospinal fluid established by oligoclonal bands detected by established methods (preferably isoelectric focusing) different from any such bands in serum or by a raised immunoglobulin G index.
d Must fulfil the criteria in Table 7.4.
e Abnormal visual evoked potential of the type seen in multiple sclerosis (delay with well-preserved wave form).
From W.I. McDonald et al *(2001) with permission.*



I

العلاجات في التصلب اللويحي:

إن المعالجة عند مرضى التصلب اللويحي تقسم إلى :

١) معالجة الهجمات الحادة .
٢) الأدوية المعدلة للمرض .
٣) المعالجة العرضية .

التواتر الفصلي لهجمات (انتكاسات) التصلب اللويحي :

هناك حالات طبية عديدة تأخذ نمطاً زمنياً بارزاً للتفاقم والحدوث مثلاً في ساعة معينة خلال ال ٢٤ ساعة أو نمط أسبوعي أو فصلي.

فمثلا الداء القلبي الوعائي أظهر في دراسات مختلفة أن له قمة حدوث في الشتاء والخريف وانخفاض في الصيف حتى من حيث الوفيات ،سواءً في الدول شمال أو جنوب خط الاستواء. (21-22-23)

وهذا يعكس على الأرجح تغير فصلي في عوامل الخطورة.

كما تظهر حالات الاكتئاب بشكل أكبر في الشتاء وأقل في الصيف،

والدراسات في هذا المجال أظهرت أن التغيرات الفصلية في حدوث الاكتئاب تختلف بين الإناث والذكور،فتأثر الإناث بالفصول كان واضحا أكثر.[٢٤]

أما فيما يتعلق بالأمراض العصبية فلوحظ أن الحوادث الوعائية الدماغية بكافة أنماطها لها قمة حدوث في الشتاء في الأشهر بين تشرين الأول ونيسان بينما ينقص حدوثها في نهاية الصيف في شهري تموز وآب. [٢٥]

وكما ذكرنا سابقاً أن انتشار التصلب اللويحي يختلف حسب التوزع الجغرافي مما يدل على تأثير العوامل البيئية والمناخية كذلك يظهر تأثيرها أيضا في فعالية المرض ،فقد أشارت العديد من الدراسات إلى العلاقة بين فصول السنة وبين ظهور الهجمات عند مرضى التصلب اللويحي ، كانت أغلب هذه الدراسات في الولايات المتحدة وأوروبا. [٢٦]

ففي دراسة أجريت في إيطاليا على ٩٦ مريض حدث لديهم خلال سنة الدراسة ١٦٤ هجمة أخذت الهجمات نمط ثنائي الطور في التوزع ، الأول في أيار وحزيران والثاني في تشرين الثاني وكانون الأول. [٢٧]

كما أجريت دراسة في جامعتي واشنطن وبوسطن في الولايات المتحدة الأميركية على مجموعة مرانين مغناطيسية لمرضى التصلب اللويحي خلال عامين وقورنت مع حالات الطقس بنفس الوقت فأظهرت النتائج زيادة في عدد الآفات على ال T2 بين آذار وآب حيث

ارتفاع درجات الحرارة وزيادة التعرض لأشعة الشمس أي أن فعالية المرض زادت وأخذت أعراض التصلب اللويحي نمطاً فصلياً .[٢٨]

توزعت في البرازيل ٨٢٠ هجمة عند ١٦٧ مريض بحدوث أكبر في كانون الأول والثاني والتي هي الأشهر الأكثر دفئاً وحدوث أقل في تشرين الأول والثاني .[٢٩]

بينما في اليابان الأشهر الأكثر دفئاً هي تموز وآب وأيضاً كانت الهجمات أكثر تواتراً فيها أما كانون الثاني وشباط الأشهر الأبرد سجلت أقل تواتر للهجمات فيها.[٣٠]

إن هذه الدراسات بعد أن أثبتت وجود تغير فصلي في فعالية المرض بحثت في الأسباب المحتملة لهذا التغير و بالمحصلة تبين أنه ينتج عن عاملين أساسيين:

الأول هو التغير الدوري للفعالية المناعية في جسم الإنسان وبالتالي تغير التأهب لحدوث المرض.

والثاني هو التغير في التعرض للفيروسات الإمراضية المحتملة ونسبة الإصابة بها خلال السنة.

وببعض التفاصيل لهذين العاملين :

فقد وجدت بعض الدراسات أن هناك نظماً سنوياً لإفراز السيتوكينات الالتهابية وهو يلعب دوراً في تغيير فعالية المرض خلال أشهر السنة ،فمعدل إنتاج الانترفيرون INF_{γ} يأخذ تغيراً فصلياً بحيث ينقص في وقت الصيف ويسجل حداً أعلى له في فصل الخريف.

وعلى ذلك لاحظ البعض زيادة إنتاج الإنترفيرون قبل حدوث الهجمات السريرية واعتبر العلاقة طردية بين هذه الزيادة وبين فعالية المرض ،

أما البعض الآخر فلم يجد أي علاقة واضحة بين هذه الزيادة الفصلية وبين التغير الفصلي لحدوث الهجمات .[٣١]

أما بالنسبة للإصابة الفيروسية فقد أظهرت بعض الدراسات أنها تكون أكثر حدوثاً في فصول معينة من السنة حيث يزيد فيها نسبة الخطورة لحدوث الهجمات ،لذلك اقترحت التغيرات الفصلية للإصابة الفيروسية كتفسير محتمل للتأرجح الملحوظ في التبدلات المناعية وتواتر الهجمات عند مرضى التصلب اللويحي.[٣٠]

أجريت أغلب هذه الدراسات في مناطق فوق خط العرض ٤٠ حيث انتشار ال MS كبير بينما التقارير غير كافية من المناطق تحت خط عرض ٤٠.[٣٠]

(علماً أن سورية تقع على خط عرض ٣٣,٥٠ وخط طول ٣٦,٣٠) .

القسم العملى

هدف البحث:

- التحقق من وجود تغيرات فصلية لوتيرة هجمات التصلب اللويحي عند مرضى من النمط الهاجع الناكس RR ،ودراسة علاقتها في حال وجودها مع تغير معدلات درجات الحرارة خلال السنة كعامل مسبب لهذه التغيرات.
- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

طريقة البحث:

تصميم الدراسة: دراسة وصفية,مقطعية عرضية.

مكان الدراسة: مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي.

زمان الدراسة: سنتين

من بداية كانون الثاني ٢٠١٣ إلى نهاية كانون الأول ٢٠١٤.

مجموعة الدراسة:

المرضى المشخص لديهم التصلب اللويحي المراجعون للشعبة العصبية بالمشفيين بأعراض تدل على هجمة جديدة.

يتم تقييمهم خلال يومين للتأكد من الهجمة.

طرق الدراسة:

١) تقييم جميع الحالات المتتالية من نكسات التصلب اللويحي التي تتطلب استشفاء أو حتى زيارة مركز مختص عند مرضى التصلب اللويحي المؤكد تشخيصهم بالاعتماد على معايير ماكدونالد McDonald [٢٠] المقبولين في المشفيين خلال سنتي الدراسة حيث يتم استجوابهم عن الهجمات السابقة ، فالأعراض التي يصفها مريض لديه خبرة بمرضه بالسرد الراجع تعتبر هجمة وتدخل في الدراسة على أن يتم توثيقها بفحص

وتقرير طبيب مختص من خلال إضبارة المريض أو تقرير خروج من المشفى أو المركز الذي راجعه المريض بتاريخ الهجمة.

٢) يحدد تاريخ الهجمات وتوزع على ٦ فترات حسب الشهر الذي بدأت فيه الأعراض حيث يقسم مجموع الأشهر في السنتين إلى ٦ أقسام (كانون الثاني وشباط ، آذار ونيسان ، أيار وحزيران، تموز وآب ، أيلول وتشرين الأول ،تشرين الثاني وكانون الأول)،أي أن كل قسم هو عبارة عن أربع أشهر هم كل شهرين متعاقبين مع مثيلهما في السنة التالية.

٣) جمع بيانات عن درجة الحرارة المحيطية (C) خلال الأشهر في سنتي الدراسة وحساب متوسط درجة الحرارة في كل فترة من فترات الدراسة.[٣٢]

معايير الاشتمال:

المرضى المشخص لديهم مرض التصلب اللويحي حسب معايير ماكدونالد ويصفون أعراض عصبية تدل على هجمات جديدة (نكسات للمرض)،على أن تعريف النكس (Relapse): [٣٤]هو ظهور أعراض عصبية جديدة أو تفاقم لأعراض سابقة سببتها هجمات للمرض بشروط:

١)تستمر أكثر من ٢٤ ساعة.

2)غير متعلقة بأسباب طبية أخرى.

٣)ألا تكون هجمات كاذبة محرضة بالحرارة.

٤)يسبقها استقرار أو تحسن على الأقل ٣٠ يوم.

معايير الاستبعاد:

كل مالا يحقق الشروط السابقة.

الفرضية البحثية:

وجود توزع شهري معين لهجمات ونكسات التصلب اللويحي.

السؤال البحثي:

هل تتبع هجمات التصلب اللويحي وتيرة معينة خلال أشهر السنة.

النتائج المتوقعة:

وجود ذروات وانخفاض حدوث لهجمات التصلب اللويحي خلال أشهر السنة .

التحليل الإحصائي:

تم تبويب بيانات المرضى أفراد عينة الدراسة وهم ٧٤ مريض سجل لديهم حدوث ١٠٤هجمات خلال سنتي الدراسة ٢٠١٣ - ٢٠١٤، وإجراء التحليل الوصفي بدراسة النسب المئوية (percentage) لتوزع أفراد العينة حسب المتغيرات المدروسة، كما تم حساب معاملات (Goodness of fit , Pearson) لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة، وذلك على مستوى الدلالة الإحصائية ٠,٠٥، وتم إجراء ذلك من خلال البرنامج الإحصائي SPSS20.

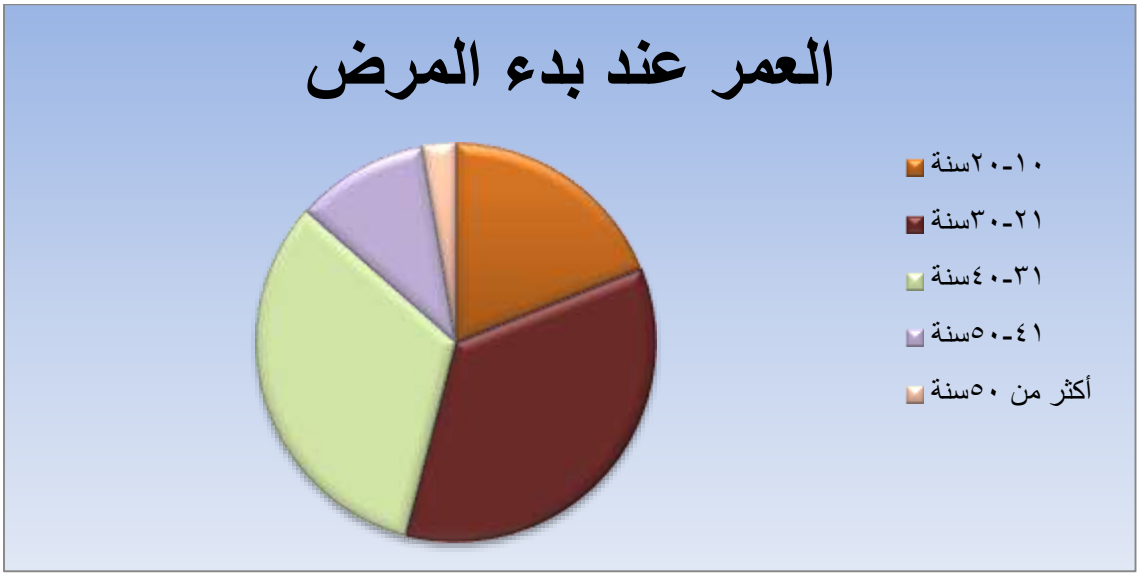
أولاً: التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب الجنس :

	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٢٤	32.4%
إناث	50	67.6%
المجموع	74	100%

يبين جدول التوزيع التكراري لمتغير جنس المرضى أن نسبة الذكور المصابين بهجمات التصلب اللويحي في عينة الدراسة بلغت % 32 ، ونسبة الإناث كانت % 67.6 وهذا يتوافق مع ما ذكرناه سابقاً أن إصابة الإناث ضعف إصابة الذكور.

ثانياً: التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب العمر عند حدوث أول هجمة:

العمر عند حدوث أول هجمة	عدد الحالات	النسبة المئوية
١٠-٢٠ سنة	١٤	%١٩,٥
٢١-٣٠ سنة	٢٦	%٣٤,٦
٣١-٤٠ سنة	٢٤	%٣٢,٩
٤١-٥٠	٨	%١٠,٨
أكثر من ٥٠ سنة	٢	%٢,٢



يبين جدول التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب العمر عند حدوث أول هجمة أن ٦٧,٥% من المرضى قد بدأ المرض لديهم بعمر بين ٢١ و٤٠ سنة وهذا يتوافق مع ما ذكرناه في الجانب النظري من الدراسة بأن التصلب اللويحي غالباً ما يشخص في هذه الفئة العمرية.

ثالثا : التوزيع التكراري لهجمات التصلب اللويحي التي سجلت في سنتي الدراسة عند أفراد عينة البحث وذلك حسب التقسيم المفترض لفترة الدراسة:

الأشهر	عدد الهجمات	عدد المرضى المصابين	عدد المرضى الذكور	عدد المرضى الإناث	النسبة المئوية للهجمات حسب الأشهر	النسبة المئوية للهجمات حسب التقسيم المفترض لفترة الدراسة
كانون الثاني	6	٦	1	5	5.7%	14.3%
شباط	9	٩	5	4	8.6%	
آذار	14	١٣	3	***10***	13.5%	24.1%
نيسان	11	١٠	***6***	4	10.6%	
أيار	9	٩	6	3	8.6%	13.4%
حزيران	5	٥	2	3	4.8%	
تموز	16	١٥	4	***11***	15.4%	24%
آب	9	٩		9	8.6%	
أيلول	7	٧	3	4	6.7%	12.4%
تشرين الأول	6	٦	3	3	5.7%	
تشرين الثاني	5	٥	3	2	4.8%	11.5%
كانون الأول	7	٦	2	***4***	6.7%	
Total	١٠٤	٧٤	٢٤	٥٠	100.0	100%

يبين جدول التوزيع التكراري للهجمات خلال أشهر السنة أنها أخذت نمط ثنائي الطور في التوزع ، الأول في شهري آذار ونيسان بنسبة ٢٤,١% والثاني في شهري تموز وآب بنسبة ٢٤% ، أما بقية الأشهر فكان توزع الهجمات خلالها بنسب متقاربة وأقل من نسب الذروتين .

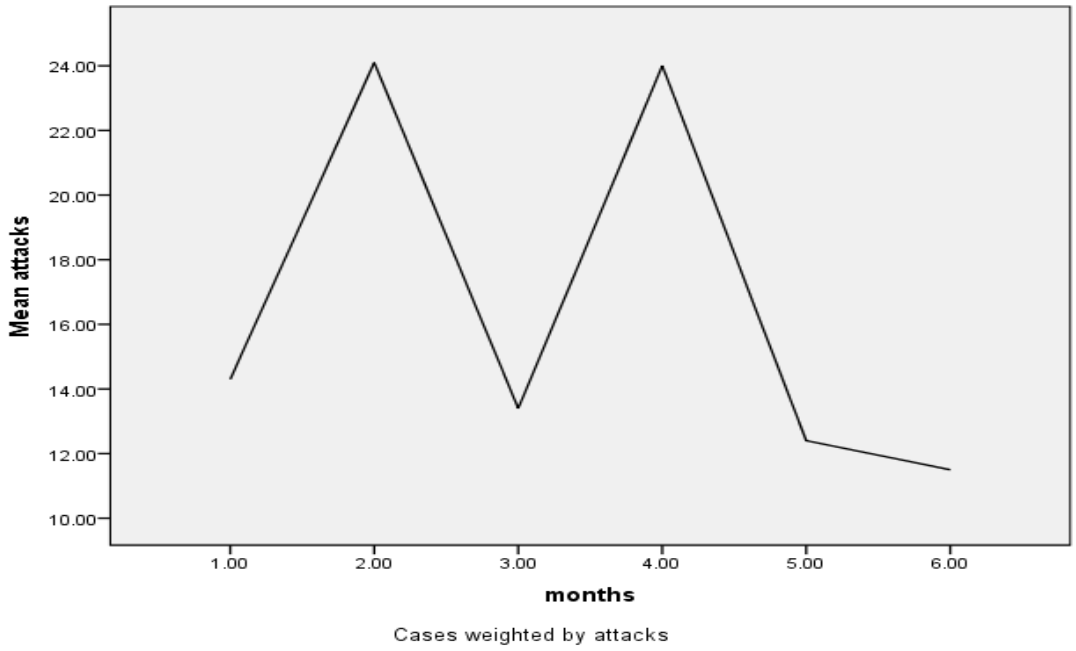
ولدعم النتيجة تم الافتراض أن الهجمات توزعت بنسبة متساوية خلال الأقسام الستة المعتمدة لفترة الدراسة (أي بنسبة ١٦,٦% لكل شهرين) ، وتم الاعتماد على اختبار (Goodness of fit) للإجابة عن السؤال التالي:

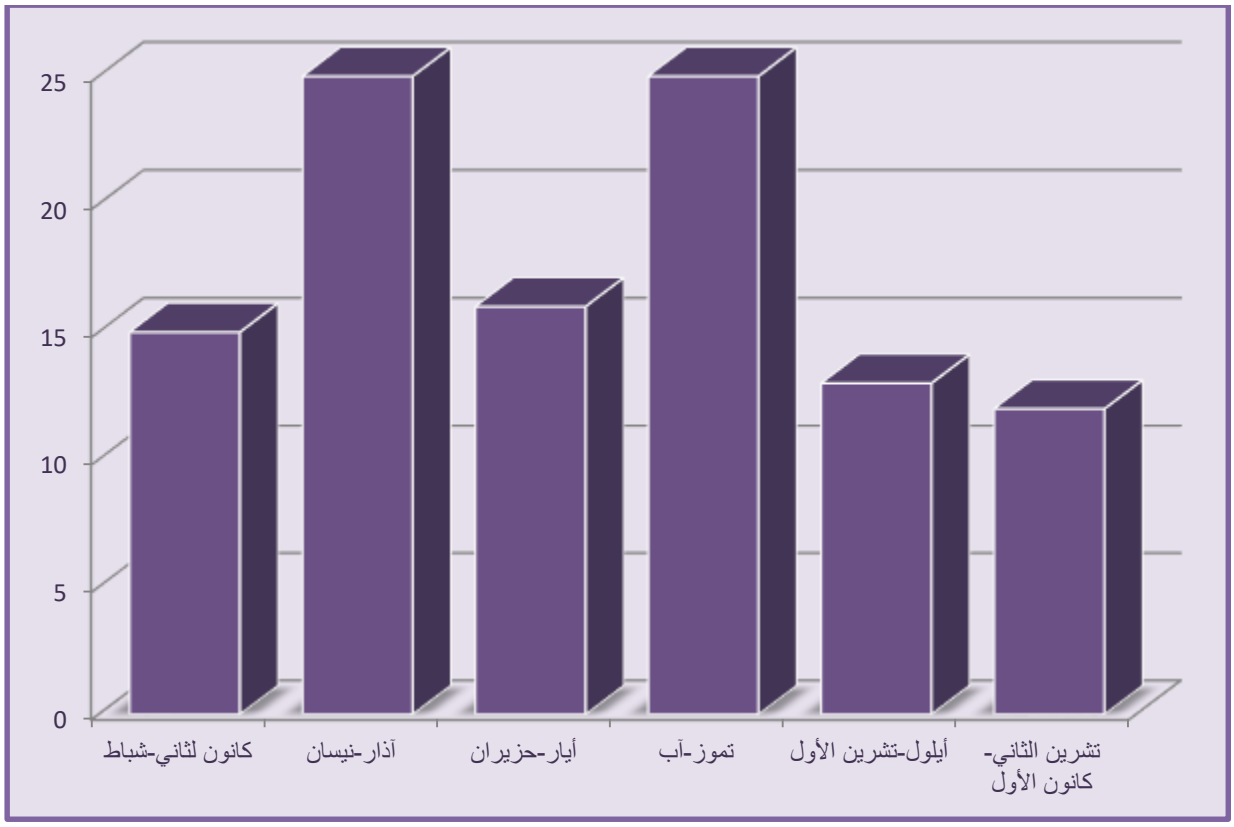
هل يوجد توافق بين النسبة المفترضة (١٦,٦٦%)مع نسب توزع الهجمات الناتجة في دراستنا ؟

وجدنا أنه لا دلالة إحصائية على وجود توافق بين النسبة المفترضة ونسب الدراسة حيث أن (p-value = 0.02)

أي أن توزع الهجمات خلال السنتين اختلف بين الأقسام المفترضة لفترة الدراسة وأخذ النمط ثنائي الطور الذي نتج من دراستنا .

مما يعني أنه هناك ذروات وانخفاض حدوث لهجمات التصلب اللويحي خلال أشهر السنة .





أي أن أغلب المرضى ظهرت لديهم الهجمات في شهري آذار ونيسان أكثر من باقي الأشهر ، ويليهما شهري تموز وآب .

كما نلاحظ من الجدول أن عدد الهجمات في أغلب الأشهر مماثل لعدد المرضى الذين حدثت لديهم هذه الهجمات فيما عدا آذار ونيسان وتموز والتي هي من أشهر الذرى حيث يلاحظ فيها أن ثلاث حالات تكررت فيها الهجمة بنفس الشهر من السنة التالية عند نفس المريض .

ومن جهة أخرى فإن عدد الهجمات عند نفس المريض لم تتجاوز الخمس هجمات خلال سنتي الدراسة حيث توزع عدد الهجمات بين المرضى على الشكل التالي :

	عدد المرضى الذكور	مجموع الهجمات	عدد المرضى الإناث	مجموع الهجمات
هجمة واحدة خلال السنتين	١٦	١٦	٤١	٤١
هجمتين	٤	٨	٤	٨
ثلاث هجمات	٢	٦	٤	١٢
أربع هجمات	١	٤	١	٤
خمس هجمات	١	٥	-	-
المجموع	**٢٤**	**٣٩**	**٥٠**	**٦٥**

يتبين من الجدول السابق أن ٣٩ هجمة توزعت على الذكور وعددهم ٢٤ مريض ، ١٦ مريض منهم سجلت لديه هجمة واحدة خلال السنتين ومريض واحد تكررت لديه خمس هجمات خلال فترة الدراسة .

أما الإناث وعددهم ٥٠ مريضة ظهرت لديهم ٦٥ هجمة خلال السنتين ،الأغلب سجلت لديهن هجمة وحيدة ومريضة واحدة تكررت لديها أربع هجمات خلال السنتين .

على ذلك فإن أياً من المرضى لم يغير من مصداقية النتيجة حيث أنه لو ظهر عند أي مريض هجمة كل شهرين أي ٦ هجمات أو أكثر خلال أي سنة من سنتي الدراسة لاعتبرت حالته شديدة الفوعة ولما أخذ النمط ثنائي الطور الذي ظهر في نتيجة الدراسة .

رابعاً : معدل درجات الحرارة خلال فترات الدراسة :

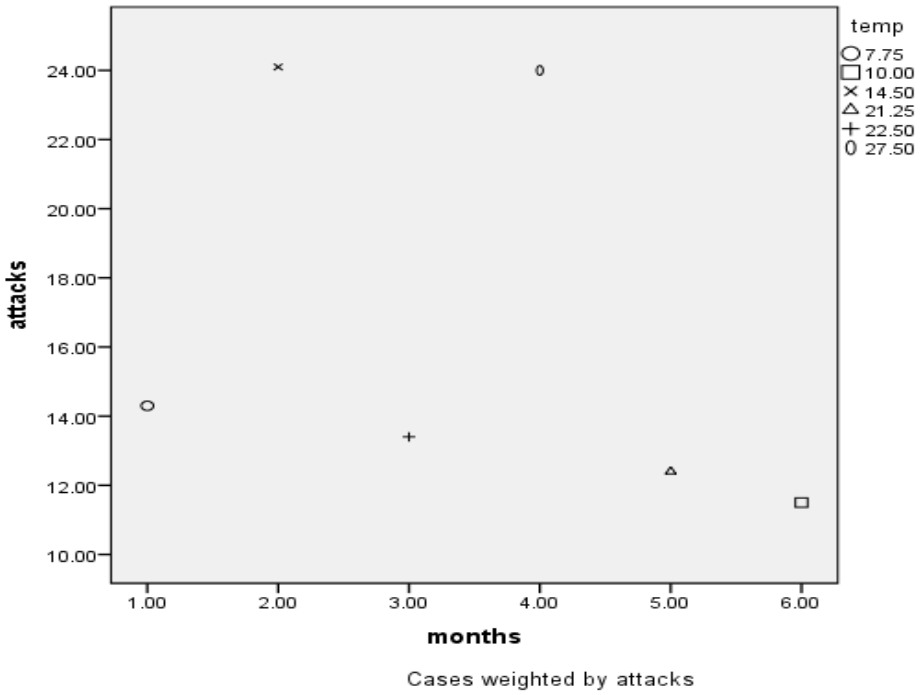
حصلنا على معدل درجات الحرارة في سوريا خلال أشهر سنتي الدراسة من الموقع الالكتروني WEATHER UNDERGROUND [٣٢].وقمنا بحساب وسطي درجات الحرارة حسب الفترات التي اعتمدناها في دراستنا وحاولنا بذلك الجواب عن السؤال التالي :

هل يوجد علاقة بين تواتر هجمات التصلب اللويحي ومعدل درجات الحرارة خلال أشهر السنة ؟

كانت النتائج كما يظهر الجدول التالي:

الأشهر	النسبة المئوية للهجمات		وسطي معدل درجات الحرارة خلال فترات الدراسة
كانون الثاني	5.7%	**14.3%**	**7.75 ℃**
شباط	8.6%		
آذار	13.5%	**24.1%**	**14.5 ℃**
نيسان	10.6%		
أيار	8.6%	**13.4%**	**22.5 ℃**
حزيران	4.8%		
تموز	15.4%	**24%**	**27.5 ℃**
آب	8.6%		
أيلول	6.7%	**12.4%**	**21.25 ℃**
تشرين الأول	5.7%		
تشرين الثاني	4.8%	**11.5%**	**10 ℃**
كانون الأول	6.7%		

ولدراسة العلاقة بين تواتر الهجمات ومعدل درجات الحرارة خلال أشهر السنة تم استخدام معامل الارتباط (Pearson)عند مستوى أهمية قيمتها ٠,٠٥ لتحديد فيما إذا ذروتي حدوث الهجمات خلال سنتي الدراسة ترافق مع تغير معين في معدلات درجات الحرارة ، فكانت النتيجة ألا دلالة إحصائية على وجود ارتباط بين عدد الهجمات ودرجات الحرارة خلال أشهر السنة (حيث أن p value: 0.488) وبالتالي لم يكن العامل الذي أدى إلى زيادة تواتر الهجمات في الأشهر الأربعة عن غيرها هو ارتفاع أو حتى انخفاض درجات الحرارة .


temp
7.75
10.00
14.50
21.25
22.50
27.50
attacks
24.00
22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
months
Cases weighted by attacks

المناقشة :

تم اختيار موضوع الدراسة بناءً على الملاحظة السريرية لمرضى التصلب اللويحي بأن أغلبهم يأتون بهجمات جديدة في نفس الفترة من السنة ، فبمجرد بدء هذه الفترة يزداد عدد المرضى المراجعين للمراكز الصحية أو العيادات الخاصة بأعراض تدل على هجمة جديدة غالبا ما تحتاج استشفاء وتلقي العلاج المناسب.

وتأتي أهمية البحث من أهمية النقاط التالية:

١) انتشار التصلب اللويحي و إصابته للفئة العمرية الشابة كما ذكرنا .
٢) أهمية متابعة المرضى والتقييم المستمر لحالتهم ولسير المرض لديهم.
٣) ضرورة تمييز الهجمات الحادة والبدء بعلاجها فوراً ليستفيد المريض وتزيد احتمالية تراجع الأعراض الحادة .
٤) إن تأكيد وجود تغير فصلي لتواتر هجمات التصلب اللويحي هام من ناحيتين :
الناحية الأولى وقائية في حال ارتبط هذا التغير بعامل معين سواء درجات الحرارة والتعرض لأشعة الشمس أو عوامل بيئية و فيروسية أخرى.
والناحية الثانية علاجية،حيث أن المريض يكون على استعداد لتلقي العلاج المناسب في الوقت المناسب بمركز صحي جاهز مسبقاً لاستقباله.
٥) لا توجد دراسات كافية في بلاد الشرق الأوسط بهذا الخصوص رغم أهمية مرض التصلب اللويحي وانتشاره فيها مقارنة بالدراسات العالمية العديدة خاصة في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية .

مناقشة نتائج الدراسة :

كانت عينة الدراسة عبارة عن ٧٤ مريض حدث لديهم ١٠٤ هجمات خلال سنتي 2013 و٢٠١٤.

- نسبة الإناث للذكور 2:1 تقريباً وهو مشابه للنسب العالمية لتوزع المرض بين الجنسين،

- ٧٠% من المرضى بدأ لديهم المرض بعمر بين ٢١ و٤٠ سنة وهذه النسبة عالمية أيضاً خاصة للنمط الناكس الهاجع.

أما بالنسبة لموضوع البحث فقد أخذ توزع الهجمات الحادة (١٠٤ هجمة) في السنتين النمط ثنائي الطور حيث وجدنا ذروتي حدوث للهجمات الأولى في آذار ونيسان والثانية في تموز وآب ، وبالمقارنة مع الدراسات العالمية وجدنا :

	مدة الدراسة	عدد المرضى	عدد الهجمات	نتيجة الدراسة (التوزع والتواتر الفصلي للهجمات)
دراستنا	سنتين	٧٤	١٠٤	ذروتي حدوث :الأولى في آذار ونيسان والثانية في تموز وآب .
في إيطاليا [٢٧]	سنتين	٩٦	١٦٤	ذروتي حدوث الأولى في أيار وحزيران والثانية في تشرين الثاني وكانون الأول.
في اليابان [٣٠]	سنة	٣٤	١٧٢	أكثر تواتراً في الأشهر الأكثر دفئاً تموز وآب والأشهر الأشد برداً كانون الثاني وشباط .
في إسبانيا [٣٤]	٥ سنوات	٣١	-	الحدوث الأكبر في أشهر الصيف وخاصةً حزيران وحدوث أقل في الشتاء وخاصة كانون الأول .
في البرازيل [٢٩]	سنة	١٦٧	٨٢٠	الحدوث الأكبر في الأشهر الأكثر دفئاً وهي كانون الأول والثاني والحدوث الأقل في تشرين الأول والثاني.
في بغداد [٣٥]	٥ سنوات	١٠٠	٢٧٨	ذروتي حدوث للهجمات في كانون الثاني ونيسان.

على أن أغلب الدراسات بحثت في ترافق هذا التوزع مع معدلات درجات الحرارة خلال أشهر وفصول السنة وذكرت النتائج في تقارير الدراسات كما ذكرناها إلا أن أياً من الدراسات لم تؤكد أن ارتفاع أو انخفاض درجات الحرارة هي العامل المسبب في هذا التوزع ولا حتى التعرض لأشعة الشمس لأنه كما رأينا أن البعض كانت لديه الذرى في أشهر الصيف والبعض الآخر في الشتاء.

وذلك مشابه لما وجدناه في دراستنا من أنه لا ارتباط بين عدد الهجمات وتوزعها خلال أشهر السنة وبين التغير في معدلات درجات الحرارة زيادةً أو نقصاناً.

أما الدراسات التي بحثت في تأثير فيتامين د عند مرضى التصلب اللويحي لم يتبين فيها بشكل واضح أن التغيرات الفصلية في عيار فيتامين د تؤثر على الوظيفة المناعية للخلايا التائية بنفس التغير .

إلا أنه من المحتمل سريرياً أن يكون الانخفاض في عيار فيتامين د في المرحلة التي تسبق أشهر الذرى هو الذي يلعب دوراً في زيادة عدد الهجمات فيها.

كما أن بعض الدراسات بحثت في احتمال تورط عوامل فيروسية ولم تصل إلى نتائج تفصيلية مؤكدة إلا أنها كما ذكرنا سابقاً لاحظت تغيراً فصلياً في الإصابة الفيروسية ترافق مع تأرجح ملحوظ في التبدلات المناعية عند مرضى التصلب اللويحي .

وفي دراستنا لم يتم البحث بشكل منتظم حول حدوث إصابة فيروسية أو خمجية أخرى عند المرضى خلال سنتي الدراسة إلا أننا اشترطنا لاعتبار الهجمة عدم وجود أسباب طبية أخرى تفسر الأعراض واستبعدنا الهجمات الكاذبة المحرضة بالترفع الحروري ولكننا لم نبحث في وجود أضداد فيروسية تدل على إصابة معينة خلال الهجمات .

و بالنسبة للعامل الآخر الذي ذكرناه سابقا وهو التغير الفصلي لإفراز السيتوكينات الالتهابية فبالمقارنة مع النتائج التي وصلنا إليها قد لا يفسر هذا العامل زيادة الهجمات عند مرضانا لأنه إذا كان إنتاجها ينقص صيفاً والعلاقة طردية بين زيادتها وبين حدوث الهجمات ، فإن ذلك لايتوافق مع دراستنا وبالتالي فإنه لا علاقة واضحة بين فعالية المرض وبين إفراز الانترفيرون طبعاً إذا كان نظمه السنوي لا يختلف لدينا عما وجد في الدراسات العالمية التي اهتمت بهذا المجال ،الأمر الذي لم نثبته طبعاً في دراستنا.

كل ذلك يعيدنا إلى ما ذكرنا في بداية البحث حول وجود عدة عوامل مؤهبة لبدء الحدثية الالتهابية عند مرضى التصلب اللويحي ، فقد تكون بيئية أو جغرافية أو فيروسية أو جينية تلعب دوراً في حدوث المرض بدايةً ثم لها دور في تكرر هجمات وانتكاسات المرض خلال سيره.

الخلاصة:

يوجد ذروات وانخفاض لحدوث هجمات التصلب اللويحي خلال السنة عند المرضى المشخصين في بلدنا.

التوصيات:

١) وضع برامج مراقبة صحية لمرضى التصلب اللويحي حسب الأشهر المتوقعة للهجمات،مما يمكن من كشف الهجمات باكراً وعلاجها في الوقت المناسب .
٢) دعم نتائج هذه الدراسة بدراسات أخرى أوسع وأطول مدة تساعد في تحري عوامل أخرى مرتبطة بالهجمات (مثل الجنس ،الإصابة الفيروسية ،عيار فيتامين د،الوظيفة المناعية .....).

٣) إجراء دراسات تداخلية لبحث فائدة إعطاء فيتامين د وقائياً [٣٦] أو تلقي لقاحات معينة تقي من الإصابة الفيروسية خلال الفترات الذروية للهجمات أو حتى إمكانية الوقاية بالستيروئيدات قبل حدوث الهجمات وظهور الأعراض فقد تبين في دراسة أنه إذا أعطي السولميدرول بجرعة ١غ بشكل دوري كل أربع أو خمس أسابيع فإن ذلك قد يحمي من الإصابة ويخفف من تواتر الهجمات وقد تكون هذه المعالجة الوقائية بديلة عن الانترفيرون خاصة عند المرضى الذين لا يتمكنون من أخذه لأي سبب.

المراجع :

1. Rowland, Lewis P.; Pedley, Timothy A.: *Merritt's Neurology, 12th Edition.* Copyright ©2010 Lippincott Williams & Wilkins.

2. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129.

3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. Lancet Neurol* 2010; 9 :520.

4. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T- cell-mediated autoimmune disease*. Arch Neurol* 2004; 61:1613.

5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis*. Lancet* 2008; 372 : 1502.

6. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61: 1615.

7. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation*. Nat Med* 2007; 13: 1173.

8. Rudick RA, Whitaker JN. Cerebrospinal fluid tests for multiple sclerosis. *Neurology/Neurosurgery Update Series, Scheinberg P (Ed), CPEC, Princeton, NJ* 1987. Vol 7, p.1.

9. Mclean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patient with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic application*. Brain* 1990; 113 (pt 5) :1269.

10. Zhang J, Marcovic- Plese S, Lacet B, et al. Increased frequency of interleukin 2- responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of

patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 179: 973.

11. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201:233.

12. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in Central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis .*Am J Pathol* 2008;172:146.

13. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple Sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.

14. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al .Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357:851

.

15. Steinman L. Multiple sclerosis. Presenting an odd autoantigen. *Nature* 1995; 375: 739.

16. Jorge Correale, María Célica Ysrraelit, María Inés Gaitán. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *OXFORD Journals.2009: 1146-1160.*

17. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol2010; 9: 599–612.*

18. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.

19. Christian Confavreux,Hans Lassmann,Ian McDonald,David Miller, John Noseworthy,Kenneth Smith,Hartmut Wekerle : *McAlpine's Multiple Sclerosis* ,Fourth Edition . Copyright ©2006.

20. Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria

for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "**McDonald criteria**". *Ann Neurol 2005;* 58:840. Copyright© 2005 American Neurological Association .

21. Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Bergami E, Mari E, Gamberini S, Salmi R ،Gallerani M: Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2009,27(9):1097-1103.

22. Manfredini R, Boari B, Manfredini F, Salmi R, Bossone E, Fabbri D, Contato E,Mascoli F, Gallerani M:Seasonal variation in occurrence of aortic diseases: the database of hospital discharge data of the Emilia-Romagna region,Italy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 135(2):442-444.

23. Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Malagoni AM, Gamberini S, Salmi R,Gallerani M: Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack. A retrospective population-based study in the Emilia- Romagna region of Italy*. Clin Appl Thromb Hemost* 2010, 16(2):153-160.

24. Harmatz MG,Well AD,Overtree CE,Kawamura KY,Rosal M, Ockene IS: Seasonal variation of depression and other moods:a longitudinal approach . Department of Psychology, University of Massachusetts at Amherst, 01003, USA. *J Biol Rhythms.* 2000 Aug;15(4):344-50.

25 . Tsementzis, S. A.; Kennet, R. P.; Hitchcock, E. R.; Gill, J. S.; Beevers, D. G.; (1991). "Seasonal variation of cerebrovascular diseases." *Acta Neurochirurgica* 111 (3-4): 80-83. http://hdl.handle.net/2027.42/41646.

26. Spelman T1, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugaresi A, Hupperts R, Bergamaschi R, Duquette P, Grammond P, Giuliani G, Boz C, Verheul F, Oreja-Guevara C, Barnett M, Grand'Maison F, Edite Rio M, Lechner-Scott J, Van Pesch V, Fernandez Bolanos R, Flechter S, Den Braber-Moerland L, Iuliano G, Amato MP, Slee M, Cristiano E, Saladino ML, Paine M, Vella N, Kasa K, Deri N, Herbert J, Moore F, Petkovska-Boskova T, Alroughani R, Savino A, Shaw C, Vucic S, Santiago V, Bacile EA, Skromne E, Poehlau D, Cabrera-Gomez JA, Lucas R, Butzkueven H.
Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol.* 2014 Dec;76(6):880-90

27. Fabrizio Salvi, Ilaria Bartolomei, Michael H Smolensky, Angelo Lorusso, Elena Barbarossa,Anna Maria Malagoni, Paolo Zamboni, Roberto Manfredini . A seasonal periodicity in relapses of multiple Sclerosis. A single-center, population-based,preliminary study conducted in Bologna, Italy. Salvi et al*. BMC Neurology* 2010, 10:105 http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/105.

28. Meier, PhD, K.E. Balashov, MD, B. Healy, PhD, H.L. Weiner, MD and C.R.G. Guttmann, MD.
From the Center for Neurological Imaging (D.S.M., C.R.G.G.), Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; Robert Wood Johnson Medical School (K.E.B.), New Brunswick, NJ; and Partners Multiple Sclerosis Center (B.H., H.L.W.), Brigham & Women's and Massachusetts General Hospitals, Boston, MA. Seasonal Pattern Is Seen in MS Patients. Study Shows Increase in Brain Lesions in Spring and Summer.*Neurology* August 31, 2010 vol. 75 no. 9 799-806*.*

29. A. Damasceno, L. Deus-Silva, B. Damasceno (Campinas, BR).
Seasonal variation of multiple sclerosis relapses in Brazil.
26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)&
15th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS). October 14, 2010

30. G. Ogawa. H.Mochizuki . M. Kanzaki . K. Kaida . K. Motoyoshi . K. Kamakura.Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. Received: 27 July 2003 / Accepted in revised form:
30 October 2003.

31. J. Killestein, MD; M.H.G. Rep, PhD; J.F. Meilof, MD, PhD; H.J. Adèr, PhD; B.M.J. Uitdehaag, MD, PhD; F. Barkhof, MD, PhD; R.A.W. van Lier, MD, PhD; and C.H. Polman, MD, PhD.
Seasonal variation in immune measurements and MRI markers of disease activity in MS. *NEUROLOGY* 2002;58:1077–1080

۳۲. {WEATHER UNDERGROUND} . http://www.wunderground.com.

۳۳. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-

Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol*. 2001, 50(1):121-127.

٣٤: Abelia-Corral J**,** Prieto JM , Danena-Bolano D, Iglesias-Gomez S, Nova-Garcia M**,** Lema M. Seasonal variations in the outbreaks in patients with multiple sclerosis**.**Servicio de Neurologia, Hospital Clinico Univeitario de Santiago de Compostela, A coruna, Spain. *Rey Neurol*. 2005 Apr 1-15;40(7):394-6.

٣٥. Kawther M Jabur 3. Maral F. Thabit 1, Dr.Akram M. Al Mahdawi. Seasonal Variation Effect on Multiple Sclerosis Activity in Patients Attending Multiple Sclerosis Clinic in Baghdad Teaching Hospital. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p- ISSN: 2279-0861. Volume 7 Issue 3 (May.- Jun. 2013), PP 26-31.

٣٦. Kassandra l Munger, Alberto Ascherio. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. Multiple Sclerosis Journal.2011,vol.17, no.12 1405-1411.