

مطالعه آتروفی مغز و اختلالات شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس در دو سال اول شروع بیماری

دکتر علی اکبر طاهرآقدم^{۱*}، دکتر محسن پورکاکرودی^۲، دکتر مهدی فرهودی^۳، دکتر رضا خندقی^۴، دکتر فاطمه رنجبر^۵،
دکتر مسعود پورعیسی^۶، رباب مهدیزاده^۷

تاریخ دریافت ۹۰/۰۲/۲۷ تاریخ پذیرش ۹۰/۰۴/۰۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: بیماری MS توسط یک پروسه دمیالینیزان التهابی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. هدف از این مطالعه، تعیین آتروفی مغزی و اختلالات شناختی در بیماران MS در طی دو سال اول شروع بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه موردی - شاهدی، ۵۰ بیمار MS که از نظر بالینی و پاراکلینیک تشخیص آن‌ها قطعی و از نوع RRMS بوده و سن ۱۵ تا ۳۵ سال داشتند و حداکثر دو سال از شروع بیماری آن‌ها گذشته بود، در مدت ۱۵ ماه تحت بررسی از نظر EDSS و MMSE قرار گرفتند. MRI بیماران از نظر ICR بررسی شد و همزمان ۵۰ نمونه MRI نرمال افراد سنین ۱۵ تا ۳۵ سال از نظر ICR بررسی شد تا ICR نرمال نیز مشخص گردد. **یافته‌ها:** ۵۰ بیمار به عنوان گروه مطالعه و ۵۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. ۱۲ بیمار مذکر (۲۴ درصد) و ۳۸ بیمار (۷۶ درصد) مونث بودند. میانگین ICR در گروه مطالعه ۰/۱۰۷±۰/۲۳ و در گروه شاهد ۰/۰۹۹±۰/۲۱ بود که با P=۰/۰۸۴ نشان داده شد که بیماران در دو سال اول شروع بیماری خود آتروفی مغزی نداشته‌اند. ارتباط معنی‌دار معکوس بین MMSE بیماران و EDSS آن‌ها مشاهده گردید یعنی با بالا رفتن نمره MMSE، نمره EDSS کاهش می‌یابد و برعکس.

بحث و نتیجه گیری: در مطالعه ما، آتروفی مغزی در طی دو سال اول شروع بیماری RRMS تایید نشد. اختلال شناختی در ۴۶ درصد بیماران مورد بررسی وجود داشت که تایید کننده شروع زودرس اختلال شناختی بود.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، کورپوس کالوزوم، آتروفی مغزی، اختلالات شناختی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره سوم، ص ۲۱۱-۲۰۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: تبریز، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه اعصاب، تلفن تماس: ۰۹۱۴۳۱۱۷۰۵۹

Email: taheerghdam@yahoo.com

مقدمه

افراد جوان بالغ می‌باشد. پاتولوژی آن با نواحی متعدد دمیالینیزاسیون با حفظ نسبی آکسون و کاهش الیگودندروسیت (سلول‌های تولید کننده میلین) مشخص می‌شود (۱).

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) شایع‌ترین بیماری است که به وسیله یک پروسه دمیالینیزان التهابی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. این بیماری علت اصلی ناتوانی در

^۱ استادیار گروه اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

^۳ دانشیار گروه اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ متخصص مغز و اعصاب، تبریز

^۵ دانشیار گروه روانپزشکی، تیم تحقیقاتی روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۶ دانشیار گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۷ دانشجوی کارشناسی ارشد آمار، گروه آمار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

علایم متفاوت و فرم‌های متفاوتی دارد. این تفاوت شامل سن شروع بیماری، تظاهرات اولیه بیماری، فرکانس، شدت و عوارض عودهای دوره‌ای، وسعت پیشرفت و نقایصی که در طول سیر بیماری ایجاد می‌شود، است. تظاهرات کلینیکی مختلف ناشی از تخریب میلین CNS در نواحی مختلف می‌باشد. البته بین وسعت یافته‌های کلینیکی و یافته‌های پاتولوژیک تفاوت‌هایی هم وجود دارد (۱). یکی از نشانه‌های بالینی نسبتاً شایع، اختلالات شناختی است. دمانس از تظاهرات ناشایع MS است و در کم‌تر از ۵ درصد بیماران ایجاد می‌شود و معمولاً در بیمارانی که شدیداً مبتلا هستند دیده می‌شود. اگرچه بیماران معمولاً از حافظه ضعیف و کاهش توانایی برای تلاش‌های فکری و از عدم تمرکز حواس شاکی هستند، چنین شکایاتی در MS اختصاصی نیستند و یافته‌هایی که از بررسی‌های رسمی نوروفیزیولوژیک بدست آمده، این موضوع را مطرح می‌کند که اشکالات شناختی در MS کم‌تر از حد گزارش شده است. نتایج تست نوروفیزیولوژیک نشان داده است که ۶۵-۳۴ درصد بیماران MS اختلال شناختی دارند. شایع‌ترین این‌رمالیتهی در این موارد اختلال از حافظه اخیر و توجه و سرعت تحلیل اطلاعات است. میزان کلی ضایعات موجود در MRI با میزان اختلال شناختی مرتبط است (۱). در مطالعات دیگر اختلالات شناختی در MS، ۶۵-۵۴ درصد تخمین زده شده است. اگرچه بیماران MS در بررسی نوروسایکولوژیک نتایج بدتری نسبت به افراد طبیعی دارند، این نتایج یکسان نیستند. اختلال شناختی سمپتوم غیر اختصاصی است و ممکن است در مراحل ابتدایی بیماری رخ دهد و اغلب تشخیص داده نمی‌شود (۱۰). مطالعات مقطعی نشان داده‌اند که درجاتی از اختلالات عاطفی (affective) در حداکثر دو سوم بیماران MS دیده می‌شود. شایع‌ترین تظاهر، افسردگی است. بعضی مطالعات نشان می‌دهد که افسردگی در بیماران MS شایع‌تر از دیگر بیماری‌های مزمن طبی است. در مطالعه ۲۲۱ بیمار MS، ریسک افسردگی ۳۴ درصد گزارش شده است (۱). مشخص‌ترین سیر بالینی MS، عود - بهبود است. عود را می‌توانیم به صورت شروع حاد یا تحت حاد اختلال عملکرد توصیف کنیم که در طی روزها یا هفته‌ها به حداکثر خود می‌رسد و به دنبال آن (بهبودی) Remitting ایجاد می‌شود که در آن علایم و نشانه‌ها به میزان‌های متفاوتی بهبود می‌یابند. عودهای MS بسته به محل درگیری CNS متفاوت است و همچنین با توجه به موارد زیر عودها متفاوت است:

۱- فرکانس حملات

۲- نحوه شروع (حاد یا تحت حاد)

۳- طول دوره، شدت و کیفیت بهبود

فرکانس عودها بسیار متفاوت است.

به نظر می‌رسد کاهش پیشرونده بافت مغز و نخاع در آغاز بیماری شروع می‌شود (۲). این احتمال به‌وسیله گزارشات اخیر افزایش سائز بطن‌های مغزی و کاهش ناحیه کورپوس کالوزوم و پهنای مغز در فواصل یک و دو سال، در بیماران MS با عود - بهبود^۱ حمایت می‌شود. این یافته‌ها نیاز به یک مارکر (نشانه) حساس از پروسه تخریبی زمینه‌ای را نشان می‌دهد، که باید در طول مراحل اولیه MS جهت پیگیری گروه بیماران استفاده شود و اثرات داروهای دریافتی در مراحل اولیه را مشخص نماید (۳). اطلاعات بدست آمده از مطالعات نوروسایکولوژیک بیانگر این مسأله است که اختلالات شناختی در بیماران MS، در درصد کم‌تر از حد واقعی گزارش شده است (۴). نتایج تست‌های نوروسایکولوژیک نشان داده است که میزان اختلال شناختی در حدود ۶۵-۳۴ درصد می‌باشد. شایع‌ترین این‌رمالیتهی اختلال در حافظه نزدیک و توجه است. اختلال تکلم و کوری نادر هستند (۱). با توجه به این‌که اتروفی مغزی در آغاز بیماری شروع می‌شود و می‌تواند به عنوان مارکر مناسب جهت بررسی تأثیر دارو در ادامه بیماری در نظر گرفته شده و به عنوان کرایتریای تشخیصی نیز در نظر گرفته شود. در افراد نرمال در سطوح پایین، T-cell و B-cell های اتوراکتیو وجود دارند. احتمالاً این سلول‌ها در طی پروسه پیشرفت ایمنی، از حذف کلونال خارج می‌شوند و هنگامی که این سلول‌ها تولرانس خود را از دست می‌دهند، یک پروسه پیچیده ایمنی در بدن و در بافت‌های هدف ایجاد می‌شود. یک راه بالقوه‌ای که وجود دارد و باعث از بین رفتن این تولرانس می‌شود شباهت مولکولی بین آنتی ژن‌های خودی و بیگانه است، مانند اجزاء ویروسی و پپتیدهای باکتریال و ویروسی که شباهت ساختمانی با پروتئین‌های میلین دارند. راه دیگری که در تولرانس ایجاد اشکال می‌کند، عفونت‌های CNS است که باعث آسیب بافتی و آزاد شدن آنتی ژن‌ها به جریان خون محیطی می‌شود که این آنتی ژن‌ها ممکن است با T-cell اتوراکتیو برخورد پیدا کنند. یک نقش احتمالی برای عفونت‌های ویرال در ایجاد MS، موضوعی است که چند دهه مورد بحث است و همچنان ویروس خاصی به عنوان عامل MS مشخص نشده است (۱). اغلب مطالعات توافق دارند که میانه سن شروع ۲۳/۵ سال و میانگین سن شروع ۳۰ سال می‌باشد. فرم عود - بهبود در سنین پایین‌تری (۲۹-۲۵ سالگی) شروع می‌شود و میانگین سنی تبدیل به فرم Progressive، ۴۴-۴۰ سالگی است (۱).

کلاً بیماری‌های اتوایمیون و از جمله MS زنان را بیشتر از مردان مبتلا می‌کند (۱). به‌طور کلی این بیماری از نظر بالینی

^۱ Relapsing-Remitting (RR)

کورس بیماری را می‌دهد. ارزیابی کمی آتروفی مغزی در بیماران MS یک یافته مهم در ارزیابی اثرات درمانی در Clinical trial است (۹).

مواد و روش کار

در یک مطالعه از نوع مورد - شاهدی، ۵۰ بیمار که از نظر بالینی و پاراکلینیک تشخیص مولتیپل اسکلروزیس آن‌ها قطعی بود و سن بین ۱۵ تا ۳۵ سال داشتند و حداکثر از شروع بیماری دو سال گذشته بود، از نظر EDSS^۳، ICR^۴ و MMSE^۴ بررسی شدند و برای بررسی MRI مغزی ۵۰ نمونه شاهد نرمال نیز از نظر ICR بررسی شدند تا مقایسه‌ای بین ICR بیماران و گروه شاهد به عمل آید.

محل و مدت انجام مطالعه:

مدت انجام مطالعه ۱۵ ماه در انجمن MS شهرستان تبریز بود که از ابتدای فروردین سال ۱۳۸۵ لغایت اردیبهشت سال ۱۳۸۶ جمع آوری اطلاعات اولیه، تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. در طول این مدت ۵۰ بیمار MS و ۵۰ نمونه شاهد نرمال وارد مطالعه شدند.

روش انجام مطالعه:

در MRI به عمل آمده از بیماران و نمونه شاهد، که با کیفیت ۰/۳ تسلا انجام شده بود، در نوع T₁ فاصله بین قسمت داخلی بین دو هسته دم دار در پایین‌ترین برش اگزیمال که بطن‌های طرفی نیز قابل رویت هستند، اندازه‌گیری شد و نسبت آن به فاصله عرضی تابل داخلی جمجمه در خط هم عرض اندازه‌گیری شد که این نسبت ICR می‌باشد. برای بررسی ICR بیماران، MRI ۵۰ نمونه شاهد نرمال از نظر ICR بررسی شد. نمونه شاهد از نظر سنی و جنسی معادل گروه بیمار بود. میانگین ICR بیماران با ICR گروه شاهد جهت بررسی آتروفی مغزی مقایسه شد. اختلافات شناختی نیز بر اساس MMSE اندازه‌گیری شد. نمره کلی MMSE ۳۰ می‌باشد که عدد نرمال بر اساس میزان تحصیلات، معین شده است. عدد نرمال در افراد بی سواد ۱۹، زیر دیپلم ۲۳، دیپلم ۲۷ و لیسانس ۲۹ می‌باشد (ضمیمه ۲).

EDSS براساس معیارهای Kurtzke (ضمیمه ۳) ارزیابی شد. در بیماران دچار آتروفی مغزی با توجه به چروکیده شدن بافت مغز و گشادی بطن‌ها و متعاقب آن افزایش فاصله بین قسمت داخلی دو هسته دم دار و ثابت بودن فاصله بین تابل داخلی جمجمه ICR افزایش می‌یابد (۲). با مقایسه ICR بیماران با ICR نرمال که از بررسی MRI نمونه شاهد بدست می‌آید، آتروفی در

چند فرم مورد توافق برای تعیین شکل سیر بیماری به کار می‌رود. چهار گروه بیماری توصیف شده است.

۱- Relapsing- Remitting (RR): شامل عودهایی است که بهبود کامل یا نسبی دارد و در بین عودها هیچ پیشرفتی در بیماری وجود ندارد.

۲- Primary-Progressive (PP): از شروع بیماری پیشرفت دارد.

۳- Secondary - Progressive (SP): ابتدا Relapsing- Remitting بوده که به دنبال آن پیشرفت بیماری ایجاد می‌شود.

۴- Progressive- Relapsing (PR): بیماری از اول پیشرونده است و همراه با عودهای حاد وجود دارد که بهبود نسبی دارد و در بین عودها، بیماری حالت پیشرونده دارد.

یک مطالعه کلینیکی روی ۱۱۰۰ بیمار نشان می‌دهد که ۶۶ درصد بیماران در شروع Relapsing- Remitting بودند، ۱۵ درصد Progressive- Relapsing بودند و ۱۹ درصد از شروع بیماری Progressive بودند (۱).

میزان پیشرفت کلینیکی MS متفاوت است. دو ایندکس برای تخمین ناتوانی بالینی بیماران به کار می‌رود که یکی DSS^۱، Kurtzke است و دیگری فرم گسترش یافته تر آن است که EDSS^۲ می‌باشد. در این ایندکس، عدد صفر برای معاینه نرمال و عملکرد نرمال بکار می‌رود و عدد ۱۰ برای موارد مرگ ناشی از MS به کار می‌رود. این Scale خطی نیست و تاکید زیادی روی توانایی حرکت در امتیازات بالای چهار دارد. اغلب بیماران MS توزیع امتیازات EDSS به صورت bimodal دارند که در مقادیر یک و شش پیک می‌زند (۱). برای بیشتر بیماران، MS به صورت Relapsing-remitting (RR) شروع می‌شود که نهایتاً ۸۰ درصد موارد آن تبدیل به Secondary - progressive می‌شود که با افزایش پیشرونده در ناتوانی یا بدون relapse مشخص می‌شود. EDSS می‌تواند به عنوان مارکر جواب به درمان مورد استفاده قرار گیرد (۱۵). مدت زمانی که هر بیمار در هر سطح ناتوانی طی می‌کند، متفاوت است. در مورد بیمارانی که EDSS چهار یا پنج دارند، میانه زمانی که در این سطوح طی می‌شود ۱/۲ سال است در صورتی که برای EDSS ۱ این زمان چهار سال و برای EDSS ۶ این زمان سه سال است (۱).

آتروفی مغزی در MS با تصویربرداری اولیه و گزارشات هیستوپاتولوژیک مبتنی بر بزرگی بطن‌ها و کاهش اندازه کورپوس کالوزوم تایید شده است. ترکیبی از فن سی تی اسکن و ام آر آی با کیفیت بالا، اجازه ارزیابی میزان کاهش بافت مغزی در طول

^۳ Inter Caudate Ratio

^۴ Mini-Mental State Examination

^۱ Disability Status Score

^۲ Expanded Disability Status Score

یافته‌ها

۵۰ بیمار به عنوان گروه مطالعه و ۵۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند که ۵۰ بیمار مورد مطالعه از نوع RRMS بودند. میانگین سنی گروه بیمار $۲۵/۹۸ \pm ۴/۵۸$ با پایین‌ترین سن ۱۸ و بالاترین سن ۳۴ و گروه کنترل $۲۶/۳۹ \pm ۵/۱۷$ سال با پایین‌ترین سن ۱۷ و بالاترین سن ۳۵ بود که $P=۰/۷$ دلیل بر همسانی دو گروه از نظر سنی می‌باشد. در گروه بیمار ۱۲ مورد (۲۴ درصد) مرد و ۳۸ مورد (۷۶ درصد) زن و در گروه کنترل ۱۴ مورد (۲۸ درصد) مرد و ۳۶ مورد (۷۲ درصد) زن داشتیم. تفاوت معنی‌دار آماری از لحاظ جنسی بین دو گروه وجود نداشت ($P=۰/۶۴۸$). شروع بیماری ۵۰ درصد بیماران با علائم بینایی و ۵۰ درصد بقیه با علائم دیگر بود.

هشت مورد (۶۶/۷ درصد) از مردان بیمار، شروع بیماری با علائم بینایی و چهار مورد (۳۳/۳ درصد) با شروع علائم دیگر و در ۱۷ مورد (۴۴/۷ درصد) زنان بیمار، شروع بیماری با علائم بینایی و در ۲۱ مورد (۵۵/۳ درصد) با علائم دیگر بود. $P=۰/۱۸۵$ تفاوت معنی‌دار آماری از لحاظ علائم شروع بیماری بین دو جنس نشان نمی‌دهد.

میانگین MMSE در کل بیماران $۲۷/۰۸ \pm ۲/۴۶$ با کم‌ترین مقدار ۲۰ و بیشترین مقدار ۳۰ بود.

میانگین EDSS در کل بیماران $۱/۵۴ \pm ۰/۶۵$ با کم‌ترین مقدار صفر و بیشترین مقدار سه بود.

میانگین MMSE در بیماران با شروع علائم بینایی $۲۸/۷۲ \pm ۰/۹۴$ و بیماران با شروع علائم دیگر $۲۵/۴۴ \pm ۲/۴۳$ بود که تفاوت معنی‌دار آماری بین این دو گروه مشاهده گردید ($P < ۰/۰۰۱$) (نمودار شماره ۱).

میانگین EDSS در بیماران با شروع علائم بینایی $۱/۴۸ \pm ۰/۶۵$ و در بیماران با شروع علائم دیگر $۱/۶۰ \pm ۰/۶۵$ بود، که $P=۰/۳۳$ اختلاف معنی‌دار آماری بین این دو گروه نشان نمی‌دهد.

ارتباط معنی‌دار آماری بین MMSE و سن شروع علائم مشاهده نشد ($P=۰/۴۰۴$ و $rs=۰/۱۲۱$).

ارتباط معنی‌دار آماری بین EDSS و سن شروع علائم مشاهده نشد ($P=۰/۰۶۱$ و $rs=۰/۲۶۷$).

ارتباط معنی‌دار معکوس بین MMSE بیماران و EDSS آن‌ها مشاهده گردید. یعنی با بالا رفتن نمره MMSE نمره EDSS کاهش می‌یابد و بر عکس ($P=۰/۰۲۲$ و $rs=-۰/۳۲۳$).

ضریب همبستگی پیرسون ارتباطی بین ICR و سن شروع علائم در بیماران نشان نداد ($r=۰/۰۶۷$ و $t=۰/۲۶۱$) (نمودار شماره ۲). این ضریب همبستگی ارتباطی بین ICR و سن بیماران مشاهده نمود ($P=۰/۰۶۸$ و $t=۰/۲۶$). میانگین ICR در گروه

بیماران بررسی می‌گردد. اختلالات شناختی بر اساس MMSE که ۱۱ قسمت دارد بررسی شد. بیماران مورد بررسی از نظر سطح تحصیلات دیپلم یا لیسانس بودند. در بیماری MS اختلال شناختی در حافظه فوری و توجه بارز است و این دو مورد در MMSE به عنوان آیتم‌های با امتیاز بالا مورد توجه هستند. MMSE یک روش استاندارد ارزیابی اوربانتاسیون، توجه، حافظه فوری، حافظه کوتاه مدت، نامیدن و توانایی انجام درخواست‌های نوشتاری و گفتاری هستند (۱).

EDSS بر اساس معیارهای Kurtzke (ضمیمه ۳) بررسی شد. در موارد طبیعی بودن معیاره نورولوژیک، عدد صفر در نظر گرفته می‌شود و با افزایش ناتوانی^۱، عدد افزایش می‌یابد. در عدد یک نشانه‌های جزئی در معیاره نورولوژیک در یک Functional Status (FS) وجود دارد و با افزایش شدت و افزایش تعداد درگیری Functional Status، عدد افزایش می‌یابد. از عدد چهار به بعد، روی حرکت بیمار تاکید شده است و بر روی معیاره بالینی، تاکید نشده است و با کاهش مسافت حرکت بیمار یا نیاز به کمک برای حرکت یا عدم توانایی در حرکت، عدد EDSS افزایش می‌یابد و عدد ۱۰، آخرین عدد EDSS است که مرگ در زمینه MS را بیان می‌کند. ۵۰ بیمار مورد مطالعه به طور کامل معیاره شدند و عدد EDSS آن‌ها با توجه به معیارهای Kurtzke مشخص گردید.

معیارهای ورود به مطالعه:

بیماران با سن زیر ۳۵ سال و بالای ۱۵ سال، مدت زمان کمتر از ۲ سال از شروع بیماری معیارهای خروج از مطالعه:

سابقه بیماری دیابت، فشارخون، تشنج، سابقه مصرف الکل، سابقه ضربه به سر همراه با اختلال هوشیاری، اختلال حرکتی یا بینایی شدید، تشدید اخیر بیماری و اسکیزوفرنی یا اختلال دو قطبی (۵).

پس از توضیح روش کار و اهداف مطالعه، تمامی بیماران به طور شفاهی موافقت خود را از شرکت در این مطالعه ابراز نمودند.

آنالیز آماری:

داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و نیز روش‌های آمار استنباطی با نرم افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفت. ارتباط بین داده‌های کیفی با استفاده از آزمون کای دو، ارتباط بین داده‌های کمی و کیفی توسط تی تست، آزمون من ویتنی و روش ANOVA و ارتباط بین متغیرها با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و اسپرمن مورد بررسی قرار گرفت و $p \leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

^۱ Disability

هشت مورد مردان در گروه بیمار دارای MMSE نرمال و چهار مورد غیر نرمال بودند. ۱۹ مورد زنان در گروه بیمار دارای MMSE نرمال و ۱۹ مورد اینرمال بودند که $P=0/313$ تفاوت معنی داری از لحاظ اینرمال بودن MMSE بین دو گروه مشخص نمی کند. از کل بیماران ۵۴ درصد (۲۷ مورد) MMSE نرمال و ۴۶ درصد (۲۳ مورد) آن ها MMSE اینرمال داشتند.

میانگین MMSE در بیماران در فاصله سنی ۱۵ الی ۲۰ سال $27/22 \pm 2/11$ با کمترین نمره ۲۴ و بیشترین نمره ۳۰ بود. تفاوت معنی دار آماری از لحاظ MMSE بین چهار رده سنی ۱۵ الی ۲۰، ۲۰ الی ۲۵، ۲۵ الی ۳۰ و ۳۰ الی ۳۵ سال مشاهده نگردید ($P=0/731$) (جدول شماره ۱).

اختلاف معنی داری بین رده های مختلف سنی ۱۵ الی ۲۰، ۲۰ الی ۲۵، ۲۵ الی ۳۰ و ۳۰ الی ۳۵ سال از لحاظ EDSS مشاهده نشد ($P=0/386$). تفاوت معنی داری برای ICR در این رده های سنی مشاهده نشد ($P=0/056$) (جدول شماره ۱).

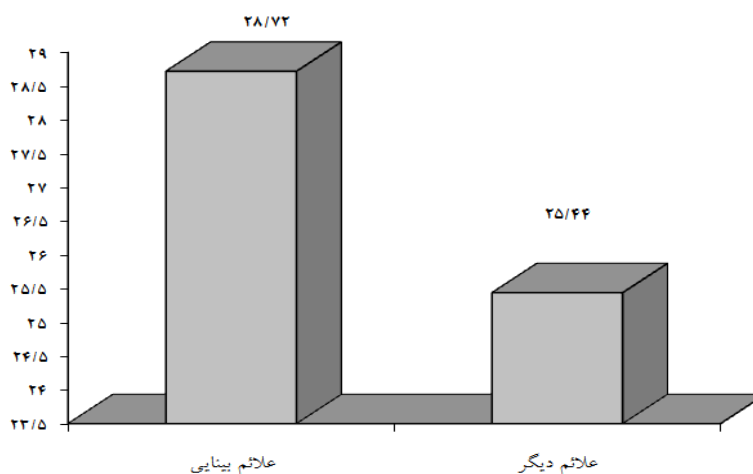
جدول شماره (۱): مقایسه MMSE، EDSS و CRP در رده های مختلف سنی بیماران

P-value	سال ۳۰-۳۵	سال ۲۵-۳۰	سال ۲۰-۲۵	سال ۱۵-۲۰	
۰/۷۳۱	$27/00 \pm 2/95$	$27/53 \pm 2/35$	$26/53 \pm 2/61$	$27/22 \pm 2/11$	MMSE
۰/۳۸۶	$1/67 \pm 0/71$	$1/71 \pm 0/59$	$1/40 \pm 0/51$	$1/33 \pm 0/86$	EDSS
۰/۰۵۶	$0/11 \pm 0/03$	$0/10 \pm 0/02$	$0/11 \pm 0/02$	$0/093 \pm 0/02$	ICR

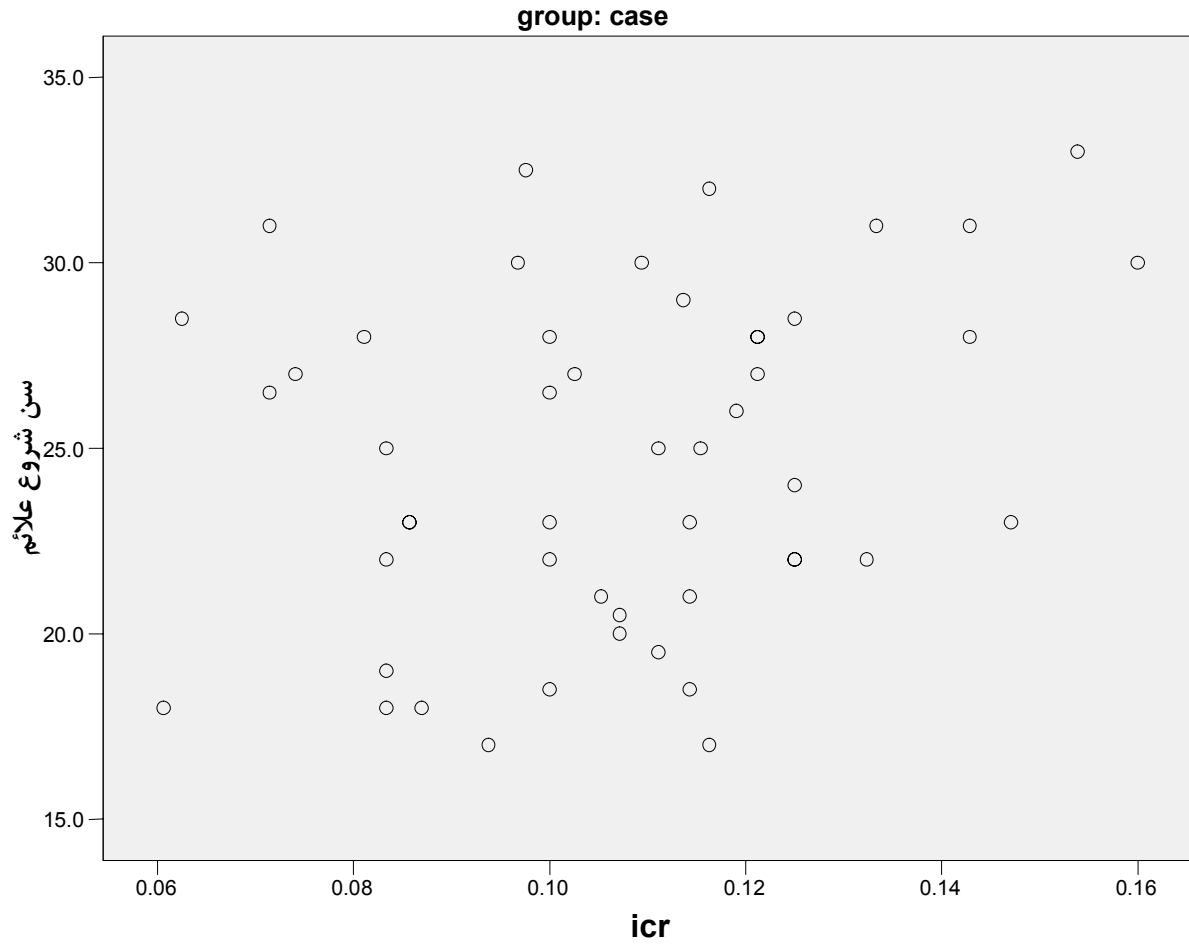
۲۲ مورد از بیماران ما EDSS نمره دو داشتند که در ۱۵ مورد با بررسی MMSE، اختلال شناختی داشتند (نمودار شماره ۳). سه مورد از بیماران ما EDSS نمره سه داشتند که در یک مورد (۳۳/۳ درصد) با بررسی MMSE، اختلال شناختی داشتند.

مطالعه، $0/23 \pm 0/07$ و در گروه شاهد $0/21 \pm 0/99$ بود، که $P=0/084$ نشان می دهد که بیماران در دو سال اول شروع بیماری خود آتروفی نداشته اند. میانگین ICR در گروه بیماران با علائم بینایی $0/22 \pm 0/105$ و در گروه بیماران با علائم دیگر $0/24 \pm 0/109$ بود که تفاوت معنی دار آماری بین این دو گروه بیماران مشاهده نشد. ($P=0/482$). میانگین MMSE در بیماران مرد $27/50 \pm 2/35$ با کمترین نمره ۲۳ و بیشترین نمره ۳۰ و در بیماران زن $26/95 \pm 2/51$ با کمترین نمره ۲۰ و بیشترین نمره ۳۰ بود که تفاوت معنی دار آماری بین دو جنس مشاهده نشد. ($P=0/447$). میانگین ICR در گروه بیماران مرد $0/18 \pm 0/103$ با کمترین مقدار $0/07$ و بیشترین مقدار $0/13$ و در گروه بیماران زن $0/24 \pm 0/108$ با کمترین مقدار $0/06$ و بیشترین مقدار $0/16$ بود که تفاوت معنی دار آماری بین این دو گروه مشاهده نشد ($P=0/674$).

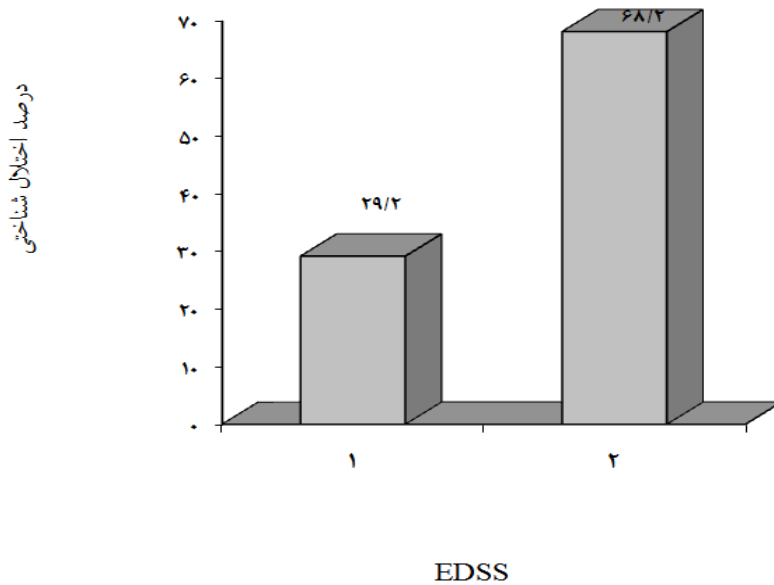
از ۵۰ بیمار مورد مطالعه یک مورد EDSS صفر داشت که اختلال شناختی نداشت و نمره MMSE بیمار در دامنه نرمال بود. در مطالعه ما ۲۴ مورد EDSS نمره یک داشتند که در هفت مورد با بررسی MMSE، اختلال شناختی داشتند.



نمودار شماره (۱): MMSE با نوع شروع علائم (علائم بینایی و علائم دیگر)



نمودار شماره (۲): ارتباط بین ICR و سن شروع علائم



نمودار شماره (۳): درصد اختلال شناختی در EDSS نمره ۱ و ۲

بحث

با توجه به این که MS علت اصلی ناتوانی در افراد جوان بالغ می‌باشد و توجه به این مساله که اختلالات شناختی و آتروفی مغزی، عوارض شناخته شده MS، مخصوصاً در مراحل انتهایی بیماری هستند (۴)، مطالعه بروز این عارضه‌ها در اوایل شروع بیماری می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های صحیح تشخیصی و حتی درمانی کمک کننده باشد. در مطالعه Caon و همکارانش (۲۰۰۲) که بر روی ۱۹۰ بیمار انجام شد (۲) آتروفی مغزی بر اساس ICR بررسی شد. در این بررسی میانگین طول بیماری ۸/۵ سال بود و میانگین سنی ۴۰/۲ سال بود. آتروفی مغزی در بیماران با SPMS بارز بود و اختلاف بارزی بین ICR در گروه SPMS و RRMS وجود داشت و ICR در گروه SPMS ۰/۲۴ و در گروه RRMS ۰/۱۰ بود. در مطالعه Yuline و همکارانش (۸) که در سال ۲۰۰۰ و بر روی ۳۶ بیمار انجام شد، کاهش سالیانه دائمی و اساسی در حجم پارانشیم مغز در بیماران RRMS و SPMS تایید شد. در مطالعه دیگری از Yuline و همکارانش که در سال ۲۰۰۰ انجام شد (۹)، ۳۰ بیمار MS از نوع عود - بهبود مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۴ مورد زن و شش مورد مرد بودند. ۲۵ نمونه سالم با سن مشابه با گروه بیمار به طور همزمان بررسی شدند. میانگین سنی بیماران ۳۴/۹ و میانگین طول بیماری ۳/۸ سال بود. این مطالعه آتروفی مغزی را به عنوان یک یافته شایع تایید کرد. هیچ‌گونه مطالعه مشابهی با مطالعه ما انجام نشده است و در مطالعه Coan و همکارانش ICR در RRMS و SPMS یا مطالعه ICR در طی زمان انجام شده است.

در مطالعه ما هر ۵۰ بیمار از نوع RRMS بودند و حداکثر دو سال از شروع بیماری آن‌ها گذشته بود. در مطالعه Yuline و همکارانش (۹) نیز که در سال ۲۰۰۰ و بر روی ۳۲ بیمار انجام شده بود، همه ۳۲ بیمار از نوع RRMS بودند، اما نسبت به مطالعه ما که میانگین سنی $25/98 \pm 4/58$ داشت، میانگین سنی آن مطالعه بالاتر (۳۴/۹) بود. میانگین EDSS در مطالعه ما $1/54 \pm 0/65$ و میانگین EDSS در مطالعه Yuline دو بود. روش بررسی آتروفی در مطالعه ما به صورت خطی بود و بر اساس ICR مشخص می‌گردید، اما در مطالعه Yuline روش بررسی با فن Double-echo Fast Spin-echo MRI بود که ماده سفید و ماده خاکستری را به تفکیک، مشخص می‌کند. نهایتاً با توجه به این که بیماران مورد مطالعه در مطالعه Yuline میانگین سنی بالاتری داشتند و طول مدت بیماری بیشتری داشتند، این مساله رد کننده نتیجه مطالعه ما که آتروفی مغزی در دو سال اول شروع بیماری RRMS وجود ندارد، نیست. در مطالعه ما، بیماران میانگین سنی پایین‌تری نسبت به مطالعه Yuline داشتند. تنها مطالعه‌ای که با

حجم نمونه بالا و بر اساس ارزیابی خطی ICR، جهت بررسی آتروفی مغزی انجام شده است، مطالعه Caon و همکارانش بود که بر روی ۱۹۰ بیمار که ۲۷ مورد SPMS و ۱۶۳ مورد RRMS بودند. میانگین سنی بیماران ۴۰/۲ سال بود. در این مطالعه که به صورت Cross-sectional انجام شده است، مقایسه ICR بین گروه SPMS و RRMS انجام شده بود و گروه شاهدی جهت بررسی ICR نرمال وجود نداشت. میانگین دوره بیمار ۸/۵ سال بود. تفاوت بارز آتروفی در SPMS و RRMS وجود داشت به طوری که ICR در گروه SPMS ۲/۴ برابر RRMS بود. اختلالات شناختی بر روی ۵۰ بیمار مورد مطالعه از طریق MMSE بررسی شد. فراوانی اختلالات شناختی در این مطالعه ۴۶ درصد (۲۳ مورد از ۵۰) بود. در بررسی Walter G. Bradley و همکارانش (۲۰۰۴) میزان اختلالات شناختی در بیماران MS، ۶۵-۳۴ درصد گزارش شده است (۱). در مطالعه Amato و همکارانش (۲۰۰۳) که بر روی ۴۱ بیمار با RRMS انجام شد در ۲۳ مورد از ۴۱ مورد (۵۶/۰۹ درصد) بیماران، اختلالات شناختی وجود داشته است (۶).

Rao (۱۹۹۱) شیوع اختلالات شناختی را ۴۳-۶۵ درصد گزارش نموده است (۷). در مطالعات Silvia Balsimelli و همکارانش (۱۰) که در سال ۲۰۰۶ انجام شده است، ۱۱۵ بیمار RRMS مورد بررسی از نظر اختلالات شناختی قرار گرفتند. در مطالعه Maria Pia Amato و همکارانش (۱۱) که در سال ۲۰۰۱ و بر روی ۵۰ بیمار انجام شد، اختلال شناختی در ۵۶ درصد بیماران MS تایید شد.

در مطالعه Vivian و همکارانش (۱۲) که در سال ۱۹۹۹ و بر روی ۲۵ بیمار RRMS انجام شد، اختلال شناختی در ۵۴ درصد از بیماران گزارش شد. در مطالعه Marco Rovaris و همکارانش (۱۳) که در سال ۲۰۰۰ و بر روی ۲۲ بیمار MS انجام شد، ۱۶ بیمار اختلال شناختی داشتند. در مطالعه Lazeron و همکارانش (۱۴) که در سال ۲۰۰۵ و بر روی ۸۲ بیمار MS انجام شد، اختلال شناختی به طور نسبی با مقدار آسیب ساختمانی مغز مرتبط بود. در مطالعات فوق و مطالعات مشابه دیگر اختلالات شناختی در بیماران MS بدون در نظر گرفتن مدت زمان شروع علائم انجام شده است و مطالعه به‌طور اختصاصی در طی دو سال اول شروع بیماری انجام نشده است. هرچند بررسی‌های Walter - Bradley و همکارانش، میزان اختلالات شناختی را در بیماران MS ۶۵-۳۴ درصد گزارش کرده است و همچنین بررسی‌های Rao، شیوع اختلالات شناختی را ۴۳-۶۵ درصد، گزارش کرده است اما در بررسی‌های متعددی که بعد از سال ۲۰۰۰ انجام شده است، میزان اختلالات شناختی در بیماران MS، در تمام موارد بالای ۵۰ درصد گزارش شده است. در مطالعه Maria Pia Amato و همکارانش

داشتند. در زنان ۵۰ درصد (۱۹ مورد) بدون اختلالات شناختی و ۵۰ درصد (۱۹ مورد) اختلال شناختی داشتند. هرچند این یافته با توجه به حجم نمونه پایین تفاوت معنی داری بین دو گروه مشخص نمی‌کند و جهت رسیدن به نتایج قطعی نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر است.

نتیجه گیری و پیشنهادات

آتروفی مغزی در طی دو سال اول شروع بیماری RRMS و در سنین پایین (۱۵-۳۵ سال) وجود ندارد. اختلالات شناختی در طی دو سال اول شروع RRMS، ۴۶ درصد بود که نشان دهنده شروع زودرس اختلالات شناختی است.

اختلال شناختی با سطح سواد بیماران مرتبط نبود. ارتباط واضحی بین اختلال شناختی و نوع علائم شروع بیماری وجود داشت به طوری که اختلال شناختی در موارد شروع با علائم بینایی کم‌تر از موارد با شروع علائم دیگر است. اختلال شناختی در بیماران با افزایش ناتوانی بیماران ارتباط مستقیم دارد، به طوری که با افزایش نمره EDSS، اختلال شناختی بیشتر می‌شود.

ارتباط معنی داری بین EDSS و سن شروع علائم در مطالعه ما وجود نداشت. هرچند برای تایید این مساله نیاز به بررسی EDSS در محدوده سنی بیشتر و مقدار نمونه بیشتری است. در مطالعه ما محدودیت سنی بین ۱۵ تا ۳۵ سال وجود داشت.

ارتباط معنی دار آماری بین سن شروع علائم و اختلال شناختی مشاهده نشد، هرچند با توجه به وجود محدودیت سنی در مطالعه ما، نیاز به حجم نمونه بیشتر با دامنه وسیع‌تر سنی است.

انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بالاتر برای رسیدن به نتایجی قطعی کمک کننده خواهد بود. جهت مقایسه دقیق‌تر آماری انجام مطالعات بعدی در مراکز مشابه توصیه می‌گردد.

برای مقایسه تفاوت اختلالات شناختی در مرد و زن نیاز به مطالعات دیگر با حجم نمونه بالاتر است.

با توجه به درصد بالای اختلالات شناختی، از این مارکر می‌توان به عنوان مارکر جواب به درمان داروهای مختلف MS، در ابتدای بیماری استفاده کرد.

پیشنهاد می‌گردد که فاصله زمانی انجام آخرین MRI تا زمان معاینه و بررسی MMSE در مطالعات بعدی مد نظر قرار گیرد.

(۱۱) که در سال ۲۰۰۱ انجام شده بود، بیماران در سه مرحله مختلف بررسی شدند که در مرحله اول طول دوره بیماری $1/58 \pm 1/62$ سال بود و در مرحله دوم طول دوره بیماری $6/11 \pm 2/24$ و در مرحله سوم $11/34 \pm 2/31$ سال بود. در مرحله اول ۱۳ بیمار از ۵۰ بیمار اختلال شناختی داشتند، در مرحله دوم ۲۴ بیمار از ۴۹ بیمار اختلال شناختی داشتند که ۱۶ مورد اختلال شناختی خفیف و هشت مورد اختلال شناختی شدید داشتند. یک بیمار نیز فوت کرده بود. در مرحله سوم ۲۵ بیمار از ۴۵ بیمار اختلال شناختی داشتند که ۱۵ مورد اختلال شناختی خفیف و ۱۰ مورد اختلال شناختی شدید داشتند. در بررسی ما ۵۰ مورد بیمار MS که میانگین طول دوره بیماری آن‌ها $1/25 \pm 0/43$ بود مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۶ درصد اختلال شناختی داشتند. در بررسی Maria Pia Amato (۱۱) در مرحله اول، که میانگین طول دوره بیماری $1/58 \pm 1/62$ بود، ۱۳ مورد از ۵۰ بیمار (۲۶ درصد) اختلال شناختی داشتند. در مطالعه مذکور میزان اختلال شناختی، کم‌تر از مطالعه ما (۴۳/۸ درصد) تعیین شده است، هرچند با گذشت زمان و در مرحله سوم، اختلال شناختی در ۲۵ بیمار از ۴۵ بیمار (۵۵/۵ درصد) وجود داشت که نشاندهنده افزایش اختلال شناختی با گذشت زمان در بیماری MS است.

نتیجه حاصل از مطالعه ما نیز در محدوده گزارش شده بررسی‌های قبلی می‌باشد (۴۶ درصد) که این مطلب نشان دهنده آن است که اختلالات شناختی، عارضه زودرس و شایع بیماری MS می‌باشد. در مطالعه Amato و همکارانش (۱۱)، EDSS نیز در طی مطالعه، بررسی شده است که با افزایش طول دوره بیماری، عدد EDSS نیز افزایش یافته است، به طوری که در مرحله اول $1/98 \pm 1/48$ و در مرحله سوم $3/48 \pm 2/55$ بوده است. در مرحله اول اختلالات شناختی ۲۶ درصد و در مرحله سوم ۵۵/۵ درصد بوده است که مطالعه فوق این مساله را تایید می‌کند که با افزایش ناتوانی و افزایش عدد EDSS، اختلال شناختی بارزتر و شدیدتر می‌شود. در مطالعه ما ارتباط معنی دار معکوس بین MMSE بیماران و EDSS آن‌ها مشاهده گردید یعنی با بالا رفتن نمره MMSE نمره EDSS کاهش می‌یابد و بر عکس. افزایش نمره EDSS بیان کننده افزایش ناتوانی است و رابطه معکوس EDSS با MMSE بیان کننده این مساله است که افزایش ناتوانی همراه با افزایش اختلال شناختی است. اختلالات شناختی در بیماران با شروع علائم بینایی، کم‌تر از بیماران با شروع بیماری با علائم دیگر (ضعف، سرگیجه، ...) بود. در مطالعه ما به تفکیک جنسی نیز اختلال شناختی بررسی شد که در مردان $6/7$ درصد (۸ مورد) بدون اختلال شناختی و $3/3$ درصد (۴ مورد) اختلال شناختی

References:

1. Micheal J, Dawson DM. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Frnichel GM, Jankovic J, Editors. *Neurology in clinical practice*. 4th Ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. P. 1631-64.
2. Caon C, Zvartau-Hind M, Ching W, Lisak RP, Tselis AC, Khan OA. Intercaduate nucleus ratio as a linear measure of brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60(2) : 323-5.
3. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53(8): 1698- 704.
4. Katzelnigg A, Lassman H. Cortical lesion and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 55-9.
5. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(8): 967-81.
6. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing - remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63(1): 89-93.
7. Glad SB, Nyland H, Aarseth JH, Riise T, Myhr KM. How long can you keep working with benign multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:78-82.
8. Yulin GE, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannom LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214: 665-70.
9. Yulin GE, Grossman RI, Udupa JK, Bobb JS, Nyul LG, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing - remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology* 2001; 220: 606-10.
10. Balsimelli S, Mendes MF, Bertolucci PHF, Tilbery CP. Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(2A): 262-7.
11. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58(10): 1602-6.
12. Andrade Vivian M, Bueno Orlando FA, Oliveira Maria Gabriela M, Oliveira Acary SB, Oliveira Enedina ML, Miranda Monica C. Cognitive profile of patients with relapsing multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 37(3B): 775-83.
13. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 2000; 21: 402-8.
14. Lazeron RH, Borina JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(5): 524-31.
15. Young PJ, Lederer C, Eder K, Daumer M, Neiss A, Polman C, et al. Released and subsequent worsening of disability in relapsing - remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 804-8.