

**ОБЗОРИ  
REVIEWS**
**КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА  
И ВРЪЗКАТА ИМ С НЯКОИ БИОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ**

Т. Кунчев, М. Райчева, М. Петрова и Л. Трайков

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

**COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS  
AND ITS CONNECTION TO SOME BIOLOGICAL MARKERS**

T. Kunchev, M. Raycheva, M. Petrova and L. Traykov

Department of Neurology, University Hospital "Aleksandrovska" – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Множествената склероза е прогресиращо демиелинизиращо и дегенеративно заболяване, характеризиращо се с наличие на възпалителни плаки в главния и гръбначния мозък. Дифузното формиране на плаките в централната нервна система е причина за множеството клинични симптоми на заболяването – нарушения на двигателните и тазоворезервоарните функции, увреждане на повърхностната и дълбоката сетивност, зрителни и координационни смущения. Когнитивните и поведенческите нарушения се откриват в различна степен при болни с множествена склероза (30-70%), често рано в хода на заболяването. Оказват сериозно влияние върху социалните активности, работоспособността, качеството на живот и често са причина за загуба на работното място. Нарушенията могат да бъдат установени с помощта на компетентно подбрани тестове и скали, по отношение на които все още липсват достатъчно убедителни данни. Предполага се, че тези нарушения са свързани с ранни отклонения в някои биологични маркери за множествена склероза.</p> <p>множествена склероза, когниция, биомаркери</p> <p><i>Д-р Тодор Кунчев, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София; e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Multiple sclerosis is a progressive demyelinating and degenerative disease characterised by the presence of inflammatory plaques in the brain and spinal cord. The diffuse formation of these plaques in the central nervous system is the reason for the various symptoms of the disease – dysfunction of motor, bladder and bowel functions, loss of superficial and deep sensation, visual problems and difficulties with coordination. Cognitive and behavioural dysfunction is observed to varying degrees in patients with multiple sclerosis (30-70%), often early in the course of the disease. They seriously affect social activities, work efficiency, quality of life and often are the cause for employment loss. These disturbances can be detected with the help of competently selected tests and scales, for which not enough convincing data is present. It is assumed that these disturbances are linked to early changes in some biological markers for multiple sclerosis.</p> <p>multiple sclerosis, cognition, biomarkers</p> <p><i>Todor Kunchev, M. D., Department of Neurology, University Hospital "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk</i></p>

### КОГНИТИВНИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИ НАРУШЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

В миналото когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза са предизвикали научен интерес предимно в късните стадии на заболяването и не е съществувал специфичен профил на когнитивни увреди, характерни за болестта. Днес е общоприет фактът, че тези нарушения са чести, налице са още в най-ранните стадии на заболяването и са в корелация с тежестта му и неговата еволюция.

Сред когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза най-често се срещат нарушения в скоростта на обработка на информация, зрителноперцептуалната обработка и вниманието, водещи до промени в епизодичната и работната памет и екзекутивните функции [6]. Наблюдават се и редица поведенчески промени, като депресия, умора, нарушения на съня, еуфория, емоционална лабилност, алекситимия.

Зрителноперцептуалната обработка включва не само разпознаването на зрителен стимул, но и възможността с детайли да се възприемат неговите характеристики [6]. Вниманието е трудно за дефиниране понятие и може да се определи като общ ресурс, разделен от повечето висши корови функции. Макар стандартно нарушенията на вниманието да се свързват с лезии в челните дялове и десния париетален дял, Lehmann et al. обсъждат нарушенията в съня при пациенти с множествена склероза като водещ фактор [13]. Обработката на информацията е възможността за поддържане и манипулиране на информацията за кратък период от време [6]. Нарушенията в скоростта на обработка са сред най-честите когнитивни нарушения и са предиктор за дългосрочен упадък. Chiaravalloti et al. подчертават нуждата от специфични тестове за откриване на тези нарушения като увреди на паметта или вниманието, тъй като те често са скрити [6]. Паметта е когнитивна система, отнасяща се до капацитета да се складира и възстановява в съзнанието на индивида предишният му опит. Най-често увредени при пациенти с множествена склероза са епизодичната (паметта за събития, които могат да бъдат ситуирани в строго определен пространствен и времеви контекст) и работната памет (паметовата система, която съзнателно съхранява информацията за ограничено време и е тясно свързана с обработката на информацията според изискванията и характеристиките на ситуацията). Като анатомични корелати за увреди на паметта Benedict et al. посочват дегенеративните промени не само на медиалния темпорален

лоб, но и на дълбокото сиво вещество (таламус, nucleus caudatus) [1]. Паметта и скоростта на обработка на информацията са реално засегнати при пациенти с множествена склероза, макар и да не са сред първите оплаквания на пациента – било то поради механизми на приспособяване, или наличие на други, по-осезаеми проблеми – умора, депресия, двигателни нарушения.

Макар в последните години да се обръща внимание на по-тежкото когнитивно засягане сред мъжете, болни от множествена склероза, литературните данни за разлика в невропсихичните резултати между половете са все още неубедителни. Възрастта сама по себе си също не е основен фактор – Potagas et al. установяват, че не толкова възрастта на пациента има отношение към когнитивния статус, а продължителността на заболяването, особено преминаването му във вторично прогресираща форма [18]. Най-убедителни са разликите при изследване на пациенти с различен образователен ценз – Langdon установява, че по-високото образование предлага известна защита срещу когнитивните промени [12]. Sumowski et al. изследват пациенти с различен начин на живот и резултатите дават ясна разлика в полза на пациенти с богат речников фонд и дейности като редовно четене и хобита, ангажиращи мисловните процеси [22]. Същият автор установява такава разлика и при пациенти с вторично прогресираща форма на заболяването [21]. Връзката между когнитивните нарушения и физическата инвалидизация на пациента е широко изследвана тема и скалата за инвалидизация EDSS е стандартно включвана в повечето проучвания като исторически предиктор за развитието на болестта. Оказва се обаче, че EDSS има ниска чувствителност към когнитивния дефицит. Inglese et al., използвайки perfusion MRI, изследват промените в перфузията в нормално изглеждащото бяло вещество и подкоровото сиво вещество (отразяващи невронна и аксонална загуба) и отбелязват, че тези промени корелират повече с когнитивния дефицит, отколкото с EDSS [11]. Смята се, че с постепенното приемане на теорията, че когнитивните увреди се дължат на дисконекция [8, 17] и дегенерация, интересът към връзката с EDSS ще става все по-слаб.

Оценяването на когнитивния дефицит при всеки пациент чрез набор от невропсихологични тестове все още не е достатъчно застъпено в клиничната практика. Основните проблеми, ограничаващи ежедневната употреба на тестовете, са цената, времето, което изискват, и липсата на опит от страна на лекарите, както и фак-

тът, че те все още не са част от диагностичните критерии за заболяването.

Депресията и умората са сред най-често срещаните поведенчески промени при пациенти с множествена склероза. Депресията е един от най-честите симптоми на заболяването – среща се сред 50-60% от пациентите [19]. По-тежка е от депресията при други неврологични заболявания, среща се 3 до 10 пъти по-често спрямо здравата популация и увеличава 7 пъти суицидния риск [19]. Тя снижава нивото на мотивация на пациента, може да създаде впечатление за по-тежки когнитивни нарушения, а от своя страна може да бъде резултат от лечението или синдрома на хронична умора. Diamond et al. установяват по-лоши резултати в обработката на информация и работната памет при пациенти с изявена депресия [7]. Връзките между когнитивния спад, депресията и умората са сложни и все още недостатъчно проучени поради взаимното влияние на всички фактори помежду им. Депресията при пациенти с множествена склероза се проявява по-често с раздразнителност, отколкото с чувство за малоценност или вина, както е при изолирания депресивен синдром [19]. Chiaravalloti et al. установяват, че депресията е по-честа при пациенти, при които се наблюдават и спинални лезии, такива с тежки атрофии в бялото вещество париетално и фронтално [6]. Същият автор свързва депресията с много голям брой лезии в темпоралната област, обяснявайки резултатите с теорията, че депресията се дължи на дисконекция на лимбичните функции [6]. Не се намира връзка между честотата на депресия и степента на физическа инвалидност. Gobbi et al. свързват депресията с атрофия на корови области в челните дялове двустранно (лява средна фронтална гънка и дясна долна) [9]. Същият автор не намира специфичен анатомичен корелат на умората.

Умората е най-често срещаният симптом – до 90% от пациентите. Влиянието ѝ върху когнитивното представяне, подобно на депресията, не е съвсем ясно. От друга страна, когнитивният спад налага по-голямо усилие за справяне със задачите от страна на пациента и това създава умора – т. нар. теория на компенсацията [7]. Lehmann et al. поставят въпроса за нарушенията на съня при пациенти с множествена склероза като основен двигател за поява на умора и дефицит на вниманието [13]. Умората бива психическа и физическа, остра и хронична, първична и вторична (подобно на депресията, дължаща се на лечението, нарушенията в съня и др.). Психическата умора, отново подобно на депресията, корелира с резултатите за скорост на об-

работка на информацията и работна памет [6], което поставя въпроса дали невропсихологичните тестове трябва да се изпълняват за време, или не. Умората се изследва чрез различни въпросници, най-често използваният от които е Fatigue Severity Scale.

В заключение трябва да се подчертае, че все още недостатъчно изяснени са връзките между когнитивния статус, депресията, умората, развитието на заболяването и неговата форма, лечението и донякъде възрастта на пациента и степента на физическата инвалидност. Изясняването на тези връзки и потвърждаването им би затвърдило немалкия и сега интерес към когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза. Нужно е невропсихологичните тестове да станат рутина при тези пациенти и да се изясни ролята им като показател за започване на лечение. Mesaros et al. дори предлагат невропсихологичните тестове като показател за истински доброкачествените форми [15]. Трябва да се уточни и нуждата от невропсихологична рехабилитация – Mäntynen et al. преценяват ефекта ѝ по-скоро като намалена субективна преценка за собствения когнитивен дефицит, отколкото като реалното му подобрение [14]. В последните години най-голям интерес се обръща на все по-големия набор от медикаменти, модифициращи хода на заболяването и техния ефект върху когнитивния статус – още една област с много потенциал, която ще се развива с натрупване на време и клиничен опит с отделните медикаменти.

#### БИОМАРКЕРИ ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Когнитивните и поведенческите нарушения при пациенти с множествена склероза се дължат до голяма степен на невродегенеративните процеси, които по последни данни се развиват още в началните етапи на заболяването. Предполага се, че тези нарушения са свързани с ранни отклонения в някои биологични маркери за множествена склероза. Откриването на специфични, чувствителни, надеждни и възпроизводими маркери би улеснило както диагностиката, така и проследяването на ефекта от лечението и прогнозата за хода на заболяването [24]. Макар досега да не е открит конкретен биомаркер, който да отговаря на тези условия, проучванията през последните години са селектирали обещаващите кандидат-биомаркери, чието допълнително изследване би довело до откриването на такъв.

Изследването на гръбначномозъчната течност при пациенти с множествена склероза е единственият диагностичен метод, който може

да изключи инфекциозно заболяване като причина за клиничните прояви и да докаже хронично-възпалителния характер на заболяването. Тъй като никое от тези изследвания не е специфично за множествена склероза, се използва набор от клетъчни и биохимични маркери, с които се подкрепя поставянето на диагнозата. Сред маркерите за възпаление безспорно най-голямо клинично значение има откриването на олигоклонални ивици имуноглобулини чрез електрофореза или изоелектрично фокусиране. Tintore et al. установяват двоен риск за развитие на клинично сигурна множествена склероза при пациенти с клинично изолиран синдром и олигоклонални ивици в ликвора за период от 4 години [23]. Откриването на олигоклонални ивици в ликвора е високочувствителен (> 90%), но нискоспецифичен (~ 35%) за множествена склероза тест, тъй като такива могат да се открият при множество аутоимунни и инфекциозни заболявания на ЦНС, както и при паранеопластични синдроми. Откриването на интратекален хуморален отговор срещу вирусите на морбили, рубеола и Varicella-zoster вируса (т. нар. MRZ-реакция) обаче изглежда характерно за аутоимунните заболявания на ЦНС, включително множествена склероза. Brettschneider et al. посочват MRZ-реакцията като друг предиктор за преминаване от клинично изолиран синдром към клинично сигурна множествена склероза [4]. CXCL13 е малък цитокин, хемоатрактант за В-клетките, ефекта си върху които упражнява чрез специфичен рецептор по повърхността им. CXCL13 се открива в активните лезии и е увеличен в ликвора на пациенти с множествена склероза. Brettschneider et al. описват откриването му в ликвора на пациенти с клинично изолиран синдром като още един предиктор за развитие на множествена склероза [2]. Както MRZ-реакцията, така и откриването на CXCL13 са нискочувствителен метод при сравнение с откриването на олигоклонални ивици. Възпалителният процес при пациенти с множествена склероза индуцира секрецията на множество цитокини – интерлевкини, интерферон-гама, тумор некротичен фактор-алфа, адхезивни молекули, селектини, интегрини и антитела, които обаче са твърде неспецифични, показват ниска корелация с хода и тежестта на заболяването и нивата им не се повлияват от лечението. Сред възпалителните маркери по-обширно са изследвани и олигоклонални IgM ивици в ликвора (особено такива, насочени към липиди в миелиновата обвивка), както и някои разтворими клетъчноадхезивни молекули (sICAMs) и някои металопротеинази като белег за протеолитична активност.

Сред маркерите за демиелинизация известна клинична стойност има базисният протеин на миелина, чиито нива в ликвора са увеличени по време на пристъп, показват корелация със засилващите се от контраст лезии, намаляват от високодозово кортикостероидно лечение, а нивата им преди лечението са предиктор за ефекта от него.

Сред най-обещаващите маркери са тези, индициращи аксонална деструкция. Неврофиламентите са основните аксонални цитоскелетни протеини и се състоят от леки, средни и тежки вериги. Увеличението на нивото им в ликвора около 3 седмици след началото на пристъп и ниското им ниво при пациенти с прогресивни форми доказват настъпването на дегенеративен процес при предхождаща възпалителна активност, откритие, което хвърля нова светлина върху разбирането на патофизиологията на заболяването. Gunnarsson et al. установяват намаляване на нивата на леките вериги при лечение с Natalizumab [10]. Това доказателство за ограничение на невродегенеративния процес при противовъзпалителна терапия е обещаващо доказателство за способността на медикаментите, модифициращи хода на заболяването, да повлияват неговата прогресия и ще е обект на задълбочено изследване през следващите години. Микротубулите, изградени от алфа- и бета-тубулинови субединици, както и някои протеини, свързани с тях, предимно тау-протеините и микрофиламентът актин, също са с повишени нива в ликвора на пациенти с множествена склероза, най-вече с прогресивни форми и нивото им корелира с инвалидността на пациентите, измерена чрез EDSS. Макар тау-протеинът традиционно да се свързва с болестта на Алцхаймер, Brettschneider et al. установяват увеличението му в ликвора на пациенти с множествена склероза [3]. Връзката му с възпалителната активност и прогресията на заболяването първа ще се установява. Амилоид бета-1-42 се натрупва в мозъка на пациенти с болест на Алцхаймер като неразтворими извънклетъчни плаки, което вероятно обяснява намалението на разтворимия му компонент в ликвора на тези пациенти. Mori et al. установяват подобни промени и в ликвора на пациенти с множествена склероза, като те корелират с когнитивния спад [16]. 14-3-3 е цитоплазмен протеин, неспецифичен за мозъчната тъкан и стандартно свързан с болестта на Creutzfeldt-Jakob, който се открива в ликвора на до 30% от пациентите с множествена склероза. Стойността му като диагностичен и прогностичен маркер за невродегенерация е съмнителна.

Някои маркери за активация на астроцитите и глиоза, като калций-свързващия протеин S100B и най-вече глиалния фибриларен кисел протеин (GFAP), стандартно измервани при исхемични инциденти и травматични мозъчни увреди, също имат известна стойност при изследване на пациенти с множествена склероза. Gunnarsson et al. откриват повишени нива на GFAP при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, корелиращи с инвалидността на пациентите, описвайки го като кандидат-биомаркер за астроцитоза и невъзвратима увреда в късните стадии на заболяването [10].

Търсенето на подходящи биомаркери в серума на болните дава далеч по-съмнителни резултати, като единствените клинично значими молекули са автоантителата. Сред тях най-убедителни данни са събрани за антителата към миелин олигодендроцитния гликопротеин. Brilot et al. откриват повишен титър на тези автоантитела в серума на 30-40% от децата с клинично изолиран синдром, но не намират връзка между този титър и преминаването към клинично сигурна множествена склероза [5]. Нивото на антитела срещу базисния протеин на миелина в серума също са с недостатъчно изяснена клинична значимост.

**В заключение** трябва да се подчертае основната роля на невродегенеративния процес в патофизиологията на множествената склероза и нуждата от откриване на подходящ биомаркер, който да оценява точно тези промени и да отразява ефекта, настъпил вследствие на лечението с медикаменти, модифициращи хода на заболяването.

### Библиография

- Benedict, R. H. B., D. Ramasamy, F. Munschauer et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep gray matter and mesial temporal atrophy. – *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **80**, 2009, 201-206.
- Brettschneider, J., A. Czerwoniak, M. Senel et al. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS). – *PLoS ONE*, **5**, 2010, 11986.
- Brettschneider, J., A. Petzold, A. Junker et al. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. – *Mult. Scler.*, **12**, 2006, 143-148.
- Brettschneider, J., H. Tumani, U. Kiechle et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. – *PLoS ONE*, **4**, 2009, 7638.
- Brilot, F., R. C. Dale, R. C. Selter et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. – *Ann. Neurol.*, **66**, 2009, 833-842.
- Chiavallotti, N. D. et J. DeLuca Cognitive impairment in multiple sclerosis. – *Lancet Neurol*, **7**, 2008, 1139-1151.
- Diamond, B. J., S. K. Johnson, M. Kaufman et al. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. – *Arch. Clin. Neuropsychol.*, **23**, 2008, 189-199.
- Dineen, R. A., J. Vilisaar, J. Hlinka et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. – *Brain*, **132**, 2009, 239-249.
- Gobbi, C., M. A. Rocca, G. Riccitelli et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. – *Mult. Scler. J.*, **20**, 2014, № 2, 192-201.
- Gunnarsson, M., C. Malmeström, M. Axelsson et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. – *Ann. Neurol.*, **69**, 2011, № 1, 83-89.
- Inglese, M., S. Adhya, G. Johnson et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. – *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **28**, 2008, 164-171.
- Langdon, D. Cognition in multiple sclerosis. – *Curr. Opin. Neurol.*, **24**, 2011, № 3, 244-249.
- Lehmann, P., P. Eling, A. Kastrup et al. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. – *Mult. Scler. J.*, **19**, 2012, № 4, 490-497.
- Mäntynen, A., E. Rosti-Otajärvi, K. Koivisto et al. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. – *Mult. Scler. J.*, **20**, 2014, № 1, 99-107.
- Mesaros, S., M. A. Rocca, G. Riccitelli et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. – *Human Brain Mapping*, **30**, 2009, 2656-2666.
- Mori, F., S. Rossi, G. Sancesario et al. Cognitive and cortical plasticity deficits correlate with altered amyloid-beta CSF levels in multiple sclerosis. – *Neuropsychopharmacology*, **36**, 2011, 559-568.
- Papadopoulou, A., N. Müller-Lenke, Y. Naegelin et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. – *Mult. Scler. J.*, **19**, 2013, № 10, 1290-1296.
- Potagas, C., E. Giogkaraki, G. Koutsis et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. – *J. Neurol. Sci.*, **267**, 2008, 100-106.
- Siegert, R. J. et D. A. Abernethy. Depression in multiple sclerosis: a review. – *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **76**, 2005, 469-475.
- Sonder, J. M., J. Burggraaf, D. L. Knol et al. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. – *Mult. Scler. J.*, **20**, 2014, № 4, 481-488.
- Sumowski, J. F., N. Chiaravalloti, V. M. Leavitt et al. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. – *Mult. Scler. J.*, **18**, 2012, № 10, 1454-1458.
- Sumowski, J. F. et V. M. Leavitt. Cognitive reserve in multiple sclerosis. – *Mult. Scler. J.*, **19**, 2013, № 9, 1122-1127.
- Tintore, M., A. Rovira, J. Rio et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? – *Neurology*, **70**, 2008, 1079-1083.
- Ziemann, U., M. Wahl, E. Hattingen et al. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. – *Prog. Neurobiol.*, **95**, 2011, 670-685.

Постъпил за печат на 27 юли 2015 г.