



Investigating the Relationship of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients

Narges Arab-Moghaddam¹ , Karim Asgari Mobarakeh^{2*} , Gholamreza Daryabor³ ,
Maryam Poursadeghfard⁴ 

1. Corresponding Author, Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, Isfahan University, Isfahan, Iran. Email: narabmoghaddam@yahoo.com
2. Corresponding Author, Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, Isfahan University, Isfahan, Iran. Email: k.asgari@edu.ui.ac.ir
3. Department of Immunology, Autoimmune Disease Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: daryabor_gh@sums.ac.ir
4. Department of Neurology, Clinical Neurology Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: poursadegh@sums.ac.ir

ARTICLE INFO

Article type:
Research Article

Article History:
Received: 10 Oct 2022
Revised: 11 Oct 2022
Accepted: 25 Oct 2023
Published: 21 Oct 2024

Keywords:
Autoimmunity, Brain-Derived Neurogenesis Factor, Cognitive Functions, Inflammatory Cytokines, Multiple Sclerosis

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the relationship between immunological factors and cognitive functions in multiple sclerosis (MS) patients. The research design was a correlational study and the methodology is basic in purpose. The research population were patients with MS. 68 patients with MS in three groups including 23 newly diagnosed patients (ND), 23 patients with relapsing-remitting (RRMS) and 22 patients with secondary progressive types (SPMS) (55 women and 13 men) were selected through convenience sampling. Also, 22 healthy people (17 women and 5 men) were matched in terms of age, gender, and education and were placed in the control group. Serum levels of cytokines IFN- γ , IL-6, TNF- α and IL-17 as well as brain-derived neurogenesis factor (BDNF) in the patients and the control group were measured by ELISA method. To evaluate cognitive functions, California Verbal Learning Tests (CVLT-11), Brief Spatial Memory-Revised (BVM-T-R), Symbol Digit Substitution (SDMT), Verbal Fluency (COWAT) and Executive Functions (D-KEFS) were used. The obtained data were analyzed by regression method using SPSS-26 software. Significant differences were observed in cognitive functions and serum levels of cytokines IFN- γ , IL-17 and BDNF in patients compared to the control group. BDNF was a positive predictor of visual-spatial memory and executive function in RRMS and ND patients, IFN- γ was a negative predictor of executive function in ND patients, and TNF- α was a negative predictor of information processing speed in SPMS patients. Neurotrophic factor BDNF and cytokines IFN- γ and IL-17 are potential biomarkers to evaluate some cognitive functions in MS patients.

Cite this article: Arab-Moghaddam, N., Asgari Mobarakeh, K., Daryabor, Gh., & Poursadeghfard, M., (2024). Investigating the Relationship of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Applied Psychological Research*, (Articles in Press / Corrected Proof). doi: 10.22059/japr.2024.99090.



Publisher: University of Tehran Press
DOI: <https://doi.org/10.22059/japr.2024.99090>

© The Author(s).



بررسی ارتباط سایتوکین های التهابی و عامل نورون زایی مشتق از مغز با کارکردهای شناختی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

نرگس عرب مقدم^۱، کریم عسگری مبارکه^{۲*}، غلامرضا دریابری^۳، مریم پورصادق فرد^۴

۱. دانشجوی دکتری روانشناسی، گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران. رایانامه:

narabmoghaddam@yahoo.com

۲. نویسنده مسئول: دانشیار، گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران. رایانامه: k.asgari@edu.ui.ac.ir

۳. استادیار، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های خودایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. رایانامه: daryabor_gh@sums.ac.ir

۴. دانشیار، گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات نورولوژی بالینی. دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران رایانامه: poursadegh@sums.ac.ir

چکیده

اطلاعات مقاله

هدف این پژوهش بررسی رابطه عوامل ایمونولوژیک با کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس بود. طرح تحقیق، از نوع همبستگی، روش پژوهش به لحاظ هدف، بنیادی و جامعه پژوهش بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در شهر شیراز و در سال ۱۴۰۱ انجام گردید. تعداد ۶۸ بیمار در سه گروه شامل ۲۳ بیمار تازه تشخیص داده شده (ND)، ۲۳ بیمار مبتلا به نوع عود کننده- بهبود یابنده (RRMS) و ۲۲ بیمار مبتلا به نوع پیشرونده ثانویه (SPMS) شامل ۵۵ زن و ۱۳ مرد از طریق نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. همچنین، ۲۲ نفر (۱۷ زن و ۵ مرد) از افراد سالم همتا شده از نظر سن، جنس و تحصیلات در گروه کنترل قرار گرفتند. سطوح سرمی سایتوکین های اینترفرون گاما (-IFN-۱)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۱۷ (IL-17) و نیز عامل نورون زایی مشتق از مغز (BDNF) بیماران و گروه کنترل به روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت. برای ارزیابی کارکردهای شناختی از آزمون های یادگیری کلامی کالیفرنیا (CVLT-11)، حافظه فضایی مختصر-تجدید نظر شده (-BVMT R)، جایگزینی نماد-ارقام (SDMT)، سیالی کلامی (COWAT) و عملکردهای اجرایی (D-KEFS) استفاده گردید. داده های حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS-26 به روش رگرسیون تجزیه و تحلیل گردید. تفاوت معناداری در کارکردهای شناختی و سطوح سرمی اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۷ و عامل نورون زایی مشتق از مغز در بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. عامل نورون زایی مشتق از مغز پیش بینی کننده مثبت حافظه دیداری-فضایی و عملکرد اجرایی در بیماران نوع عود کننده- بهبود یابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده، اینترفرون گاما پیش بینی کننده منفی عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده، عامل نکروز دهنده تومور آلفا پیش بینی کننده منفی سرعت پردازش اطلاعات در بیماران مبتلا به نوع پیشرونده ثانویه بود. عامل نورون زایی مشتق از مغز و سایتوکین های اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۷ نشانگرهای بالقوه ای برای ارزیابی برخی از کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس هستند.

نوع مقاله:

پژوهشی

تاریخ های مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۱۹

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۸/۲۶

کلیدواژه ها:

خودایمنی، سایتوکین های التهابی، عامل نورون زایی مشتق از مغز، کارکردهای شناختی، مولتیپل اسکلروزیس.

استناد: عرب مقدم، ن.، عسگری مبارکه، ک.، دریابری، غ.، و پورصادق فرد، م. (۱۴۰۳). بررسی ارتباط سایتوکین های التهابی و عامل نورون زایی مشتق از مغز با کارکردهای شناختی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس. فصل نامه پژوهش های کاربردی روانشناختی، آماده انتشار. doi: 10.22059/japr.2024.99090

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران

DOI: <https://doi.org/10.22059/japr.2024.99090>

© نویسندگان.



۱. مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس^۱ بیماری خودایمنی مزمنی است که با تخریب غلاف میلین سلول های سیستم اعصاب مرکزی توسط سلول های سیستم ایمنی خودی، مشکلات فیزیکی و روانشناختی متعددی را برای بیماران بوجود می آورد (لاروکا و کینگ^۲، ۲۰۱۶). وابسته به دوره ی بیماری، محل و تعداد ضایعات دمیالینه و همچنین میزان آتروفی ماده خاکستری، این بیماری به چند دسته اصلی تقسیم شده است. نخستین گروه را نشانگان ایزوله ی بالینی^۳ نامیده اند که با ظهور اولین دوره از علائم عصب شناختی و دمیالیناسیون^۴ (آسیب دیدن پوشش چربی که عصبها را احاطه کرده) تعریف می شود. اکثر بیماران این گروه به مرور زمان دچار مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده^۵ می شوند به گونه ای که ۸۰ تا ۸۵ درصد از آنان اپیزودهایی از عود بیماری را تجربه کرده و به دنبال آن بهبودی نسبی همراه با یک دوره پایدار بین عودها رخ می دهد. در گروه سوم بیمارانی جای می گیرند که پس از ابتلا به نوع عودکننده - بهبود یابنده وارد یک مرحله پایدار رو به وخامت می شوند که در آن انباشت تدریجی ناتوانی جسمی بدون عود واضح رخ می دهد و این گروه را مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه^۶ نام نهاده اند. چهارمین گروه شامل حدود ۱۰-۱۵ درصد از بیماران می شود که نهایتا به مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده اولیه^۷ مبتلا می شوند و در آن تباهی مداوم و پیشرونده ی عملکردهای عصب شناختی شاخص ترین علامت است (ساندگرن^۸، ۲۰۱۶؛ سگال^۹، ۲۰۱۹).

یکی از مشکلات رایج در بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقص کارکردهای شناختی است. شناخت، به کلیه کارکردهای سطوح عالی مغز انسان اطلاق می گردد که اعمال ذهنی پیچیده ای شامل پردازش اطلاعات، توجه، حافظه، عملکردهای اجرایی (مانند توانایی استدلال، برنامه ریزی، خودنظارتی، انعطاف پذیری شناختی و ...)، کارکردهای دیداری-ادراکی و کارکردهای زبانی (سیالی کلامی) را در بر می گیرد. بسیاری از بیماران، کاهش در عملکرد شناختی را حتی در نخستین مراحل بیماری تجربه می کنند و حدود ۴۰ تا ۶۵ درصد (میگلیوره و همکاران^{۱۰}، ۲۰۱۷) آن ها به سبب مشکلات شناختی دچار افت نسبتا شدیدی در کیفیت زندگی خود می شوند. بیماری مولتیپل اسکلروزیس مشخصا بر جنبه های مختلف کارکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه، عملکردهای اجرایی، سرعت پردازش اطلاعات و توانایی فضایی-دیداری تاثیرگذار است. نقایص شناختی پدید آمده با گذشت زمان تداوم یافته و در طول سال ها وخیم تر می شود و باید در مراحل اولیه بیماری، حتی قبل از بروز سایر علائم عملکردی، شناسایی شوند (ساندگرن، ۲۰۱۶؛ پروکوپووا و همکاران^{۱۱}، ۲۰۱۶).

عوامل ایمونولوژیک از جمله عوامل مهم تاثیر گذار بر این بیماری است و در آسیب شناسی مولتیپل اسکلروزیس، نقایص سیستم های خود ایمنی و هومورال^{۱۲} بدن (ایمنی مایعات بدن) به عنوان علل بیماری ذکر گردیده اند. مشخص شده است که ایمنی سلولی (سلولار^{۱۳}) با واسطه ی سلول های T (نوعی از سلول های ایمنی که در سیستم ایمنی بدن نقش مهمی دارند) و ایمنی هومورال (این نوع ایمنی به فعالیت های آنتی بادی ها و پروتئین های موجود در مایعات بدن، مانند سرم و مایع مغزی نخاعی، مربوط می شود) با واسطه ی سلول های B نقش اصلی را در بیماری زایی این بیماری ایفا می کنند. زیرگروه های سلول های T از مؤلفه های اصلی در بی نظمی فرایندهای ایمنی در مولتیپل اسکلروزیس هستند (مارتینز و همکاران^{۱۴}، ۲۰۱۱). سلول های T

1. Multiple Sclerosis (MS)
2. Larocca & King
3. Clinicaly Isolated Syndromes (CIS)
- 4 . Demyelination
5. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)
6. Secondary Prigrressive Multiple Sclerosis (SPMS)
- 7 . Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)
8. Sundgren
9. Segal
10. Migliore et al.
11. Prokopova et al.
12. humoral
13. cell mediated
14. Martins et al.

کمکی (سلول‌های Th)، با آزادسازی سایتوکین‌ها، به فعال شدن دیگر سلول‌های ایمنی کمک کرده و نقش مهمی در هموستاز (تبادل زیستی) پاسخ‌های ایمنی دارند. سایتوکین‌ها نشانگر مهمی در روند پیشرفت بیماری بوده و می‌توانند حاکی از عود یا گسترش بیماری باشند و کاندیدای مناسبی در روشن‌سازی سازوکارهای مولکولی اثرگذار بر مولتیپل اسکلروزیس محسوب می‌شوند. پژوهش‌هایی در مورد نقش عوامل ایمونولوژیک مانند سایتوکین‌ها و نیز نوروتروفین‌ها^۱ (عوامل رشد عصبی) بر جنبه‌های آسیب‌شناسی فیزیولوژیک مولتیپل اسکلروزیس انجام شده است. از جمله، نقش اینترلوکین ۱۷^۲، اینترلوکین ۱۲^۳، اینترلوکین ۲۳^۴، و عامل نکروزکننده تومورآلفا^۵ در بیماری مولتیپل اسکلروزیس (فرخی و همکاران^۶، ۲۰۱۵؛ فیتزرنر و همکاران^۷، ۲۰۱۵) بررسی و نتایج بیانگر میزان بالاتر سطوح سرمی این سایتوکین‌ها در گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم بود. هم‌چنین، سطوح سرمی یکی از نوروتروفین‌ها مانند عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز^۸ در بیماران مولتیپل اسکلروزیس در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته، اما نتایج متفاوتی در میزان سطوح سرمی مانند عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بیماران و کنترل سالم بدست آمده است (نایگلین و همکاران^۹، ۲۰۲۰؛ عوربی و همکاران^{۱۰}، ۲۰۲۱).

در حالی که توافقی کلی در مورد مشخصات و اهمیت اختلالات شناختی در مولتیپل اسکلروزیس وجود دارد، ولی متخصصان در مورد تاثیر عوامل ایمونولوژیک بر کارکردهای شناختی این‌گونه بیماران کمتر همدستانند. برخی از مطالعات حکایت از آن دارد که کارکردهای مطلوب عصب-روان شناختی در بزرگسالان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس با تعداد کمتر سلول‌های T "خاطره"^{۱۱} CD4+ و تعداد بیشتر سلول‌های T مبتدی CD8+^{۱۲} و سلول‌های B همراه است. سلول‌های T خاطره CD4+ به عنوان پیش‌بینی کننده عملکرد اجرایی و حافظه شناخته شده است (سیرمیراندا و همکاران^{۱۳}، ۲۰۱۵). با این حال نویسندگان مقاله شواهدی از مطالعات بومی در زمینه‌ی نقش سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها بر کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس مشاهده نکرده‌اند. پژوهش‌های انجام‌شده در ایران و سایر کشورها حاکی از آنند که سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها بر کارکردهای شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر (توماس و همکاران^{۱۴}، ۲۰۲۰؛ راسی مرزابادی و همکاران^{۱۵}، ۲۰۲۱) اثر می‌گذارد. در پژوهش‌های خارج از کشور، نقش عوامل ایمونولوژیک بر کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس مورد توجه قرار گرفته است (توئیل و همکاران^{۱۶}، ۲۰۲۰؛ سن و همکاران^{۱۷}، ۲۰۲۱).

به نظر می‌رسد ارتباط بین کاهش توانایی‌های شناختی با میزان فعالیت سلول‌ها و عوامل ایمنی مختلف در خون بیماران مولتیپل اسکلروزیس کمتر مورد بررسی قرار گرفته است، لذا شناسایی این عوامل به عنوان نشانگرهای زیستی نقایص شناختی بیماران مولتیپل اسکلروزیس بیش از پیش احساس می‌شود. از طرفی، با توجه با تاثیر متفاوت عوامل ایمنی شناختی بر حسب جغرافیا و ژنتیک، بررسی دقیق‌تر این عوامل در پژوهش‌های داخلی ضرورت دارد. در مطالعه‌ی حاضر رابطه کارکردهای شناختی و تعادل سلول‌های اینترفرون گاما^{۱۸}، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۷ و عامل نکروزکننده تومور در

1. neurotrophins
2. Interleukin 17 (IL-17)
3. Interleukin 12 (IL-12)
4. Interleukin 23 (IL-23)
5. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)
6. Farrokhi et al.
7. Fitzner et al.
8. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
9. Naegelin et al.
10. Oraby et al.
11. CD4+ (Cluster of Differentiation 4 positive) memory T cells
12. naive CD8+ (Cluster of Differentiation 8 positive) T cells
13. Serre-Miranda et al.
14. Thomas et al.
15. Rasi Marzabadi et al.
16. Tauil et al.
17. Şen et al.
18. Interferon-gamma (IFN- γ)

خون دو گروه مهم از بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس یعنی انواع مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و یک گروه بیماران تازه تشخیص داده شده، اندازه گیری و با افراد سالم مقایسه شده است. بر اساس شواهد موجود (به عنوان مثال؛ [کاروتنوتو و همکاران^۱](#)، ۲۰۱۹؛ [دی جوزپه و همکاران^۲](#)، ۲۰۱۸؛ [جانن و همکاران^۳](#)، ۲۰۱۷) درجه پیشرفت بیماری و نوع مولتیپل اسکلروزیس بر وضعیت کارکردهای شناختی تاثیر گذار است و نقائص شناختی از مراحل اولیه بیماری شروع و در مراحل پیشرفته تر بیماری وخیم تر می شود. از این رو، در پژوهش حاضر سیر تاثیر این بیماری در سه گروه بیمار از طریق مطالعه مقطعی بررسی و با گروه کنترل مقایسه گردید.

۱. روش

۱-۲. جامعه، نمونه و روش اجرا

جامعه آماری این پژوهش بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در شهر شیراز و در سال ۱۴۰۱ در محدوده سنی ۱۹ تا ۴۹ سال بودند که ابتلای آن ها طبق نظر پزشک متخصص نورولوژی و بر اساس یافته های پاراکلینیکی محرز شده بود. تعداد ۶۸ بیمار در سه گروه شامل ۲۳ بیمار تازه تشخیص داده شده، ۲۳ بیمار از نوع عود کننده - بهبود یابنده، و ۲۲ بیمار از نوع پیشرونده ثانویه با نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. میزان ناتوانی فیزیکی بیماران بر اساس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده^۴ ([کورتزک^۵](#)، ۱۹۸۳) طبق اطلاعات موجود در پرونده که از قبل از سوی متخصص نورولوژی اندازه گیری شده بود، اخذ گردید. مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده مقیاس استاندارد رتبه ای در سنجش اختلالات نورولوژیکی است و نمرات آن از صفر (معاینات نرمال نورولوژیک) تا ده مرگ در اثر بیماری مولتیپل اسکلروزیس متغیر می باشد. ملاک های ورود عبارت بودند از: تشخیص بیماری طبق نظر متخصص، برخورداری از سواد خواندن و نوشتن، رضایت آگاهانه برای شرکت در پژوهش، نداشتن بیماری شدید روانپزشکی، عدم استفاده از داروهای روان گردان و استروئیدی، و نداشتن بیماری همزمان مغز و اعصاب از جمله سکنه ی مغزی که مانع از سنجش درست کارکردهای شناختی می شود. بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه تحت درمان معمول بودند ولی بیماران تازه تشخیص داده شده یا علائم فیزیکی مربوط به مولتیپل اسکلروزیس در آن ها اخیرا مشاهده شده و یا کسانی که مدتی درگیر مشکلات مرتبط با بیماری بودند ولی به پزشک مراجعه نکرده بودند. نمونه خونی این افراد و نیز آزمون کارکردهای شناختی قبل از شروع مصرف دارو انجام شد. نیز، ۲۲ نفر از افراد سالم که از نظر سن، جنس و تحصیلات با بیماران همتا شده بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند. این افراد هیچ ویژگی بالینی و آزمایشگاهی از نوع بیماری های خودایمنی، عفونی یا التهابی نداشتند و از میان همراهان بیماران، همکاران و دانشجویان دوره های کوتاه مدت آموزشی که از طریق فراخوان دعوت شده بودند، انتخاب گردیدند. به منظور اندازه گیری سطح سرمی سایتوکین های مورد نظر از همه بیماران و نیز گروه کنترل، نمونه های خون توسط پرستار در درمانگاه تهیه و سپس به آزمایشگاه تشخیص طبی جهاد دانشگاهی فارس انتقال و پس از تبدیل به سرم به آزمایشگاه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ارسال گردید. نمونه خونی افرادی که قادر به تکمیل آزمون ها نبودند از ادامه مطالعه خارج شدند.

اطلاعات جمعیت شناختی مانند سن، جنس، وضعیت تاهل و تحصیلات و نیز اطلاعات زمینه ای مربوط به بیماری مانند ملاک های ورود، نمره مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده و طول مدت بیماری از طریق پرسشنامه و دسترسی به پرونده بیمار جمع آوری گردید.

1. Carotenuto et al.
2. DiGiuseppe et al.
3. Johnen et al.
4. Expanded Disability Status Scale (EDSS)
5. Kurtzke

۲-۲. ابزار پژوهش

۲-۲-۱. **سنجش سطوح سرمی عوامل ایمنولوژیک:** سطوح سرمی پنج عامل ایمنولوژیک اینترفرون گاما، مانند عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، اینترلوکین ۶، عامل نکروز کننده تومورآلفا و اینترلوکین ۱۷ با استفاده از کیت‌های تهیه شده از شرکت کارمانیا پارس ژن و به روش الایزا مطابق دستورالعمل‌های ذکر شده از سوی کارخانه سازنده در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز اندازه‌گیری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

۲-۲-۲. **مجموعه آزمون‌های ارزیابی کارکرد شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MACFIMS):** قبل یا پس از خونگیری از بیماران، برای ارزیابی کارکردهای شناختی از پنج خرده‌آزمون مجموعه آزمون‌هایی که برای ارزیابی مختصر عملکرد شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس طراحی شده است (بندیکت و همکاران^۲، ۲۰۰۲) شامل آزمون یادگیری کلامی کالیفرنیا^۳ (CVLT-II) به منظور سنجش یادگیری و حافظه کلامی، آزمون حافظه فضایی مختصر-تجدید نظر شده^۴ (BVMT-R) به منظور سنجش حافظه فضایی-دیداری و توانایی جهت‌یابی، آزمون جایگزینی نماد-ارقام^۵ (SDMT) به منظور سنجش سرعت پردازش اطلاعات و حافظه کاری، آزمون کلمه‌سازی^۶ (COWAT) به منظور سنجش سیالی کلامی و آزمون عملکرد اجرایی^۷ (D-KEFS) به منظور سنجش تفکر و استدلال منطقی استفاده گردید. این آزمون‌ها دارای قابلیت اطمینان خوبی هستند و پایایی آنها بین ۷۰ تا ۹۵ می‌باشد (بندیکت، ۲۰۰۵). هم‌چنین، این مجموعه آزمون توسط اسحاقی و همکاران^۸ (۲۰۱۲) در ایران هنجاریابی شد و پایایی خرده‌آزمون‌های آن از طریق روش آزمون-پس آزمون ۰/۶۶ تا ۰/۸۲ به دست آمده است. در مطالعه حاضر نیز پایایی داده‌های این خرده‌آزمون‌ها بین ۰/۷۸ تا ۰/۹۲ بوده است.

۲-۳. روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار SPSS-26 و GraphPad Prism 8.0.2 (263) انجام شد و از میانگین و انحراف معیار، ضریب همبستگی، تحلیل واریانس و رگرسیون به منظور توصیف متغیرها و هم‌چنین سنجش تفاوت‌ها و روابط استفاده گردید.

۲. یافته‌ها

۳-۱. توصیف جمعیت شناختی

بر اساس نتایج، شرکت‌کنندگان در محدوده سنی ۱۹ تا ۴۹ سال با میانگین سنی 34.03 ± 7.25 قرار داشتند. بیشتر شرکت‌کنندگان زن بودند (۸۰ درصد). ۶۵/۶ درصد شرکت‌کنندگان متأهل، ۷/۴ درصد با تحصیلات ابتدایی، ۴۸/۱ درصد دبیرستانی، ۳۰/۹ درصد تحصیلات دانشگاهی و ۱۳/۶ درصد دارای تحصیلات تکمیلی بودند. تفاوت معنی‌داری در سن و تحصیلات و جنس بین گروه بیماران در کل و گروه کنترل وجود نداشت.

۲-۳. شاخص‌های توصیفی

1. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
2. Benedict et al.
3. California Verbal Learning Test, Second Edition (CVLT-II)
4. Brief Visuospatial Memory Test (BVMT-R)
5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
6. Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
7. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)
8. Eshaghi et al.

در بیماران، میانگین طول مدت بیماری بر حسب ماه برای سه گروه بیماران تازه تشخیص داده شده، مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبود یافته و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه به ترتیب $30/44 \pm 35/27$ ، $46/43 \pm 50/36$ و $117/27 \pm 57/72$ بود. میانگین ناتوانی فیزیکی بر اساس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده برای این سه گروه بیمار به ترتیب $0/87 \pm 0/83$ ، $0/87 \pm 0/64$ ، $1 \pm 0/89$ بود. در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مقادیر فاکتورهای ایمونولوژیک به تفکیک در سه گروه بیماران و گروه کنترل ملاحظه می شود.

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد، مقادیر فاکتورهای ایمونولوژیک به تفکیک گروه

فاکتورهای ایمونولوژیک	Control		ND		SPMS		RRMS	
	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}
IFN- γ	15/45	87/26	54/25	113/14	92/50	165/66	44/41	119/70
BDNF	2/16	2/23	1	1/23	1/60	1/50	2/09	2/52
IL-6	1/16	20/08	1/46	20/10	2/42	21/30	1/42	20/29
TNF- α	1/51	14/73	1/99	15/76	5/28	16/30	2/85	16/08
IL-17	0/71	5/20	1/48	6/00	1/93	6/55	1/62	6/65

\bar{x} = میانگین، SD = انحراف استاندارد؛ اینترفرون گاما (IFN- γ)، مانند عامل نورون زایی مشتق شده از مغز (BDNF)، اینترفرون 6 (IL-6)، عامل نکروز کننده تومورآلفا (TNF- α) و اینترفرون 17 (IL-17): RRMS (بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته): SPMS (بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه): ND (بیماران تازه تشخیص داده شده)، Control (گروه کنترل).

مطابق با نتایج موجود در جدول شماره ۱، گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبود یافته و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه در سایتوکین ها میانگین بالاتری نسبت به سایر گروه ها داشته اند.

۳-۳. بررسی مفروضه های آزمون های پارامتریک

در تحلیل آماری تحلیل واریانس^۱، قبل از انجام تحلیل های اصلی، برای بررسی مفروضه طبیعی بودن توزیع از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف^۲ و به منظور بررسی فرضیه یکسانی واریانس، از آزمون لوین^۳ استفاده شد. با وجود آنکه مفروضه های یکسانی واریانس و در مواردی طبیعی بودن توزیع نقض شده بود، با در نظر گرفتن مجموع شرایط مقرر شد که به جای معادل های ناپارامتریک، از آزمون تحلیل واریانس یک راه جهت مقایسه گروه ها از نظر مؤلفه های شناختی و عوامل ایمونولوژیک استفاده شود. آزمون تحلیل واریانس نسبت به نقض مفروضه ها مقاوم است و به طور خاص چندان تحت تأثیر نقض مفروضه طبیعی بودن توزیع قرار نمی گیرد (هویت و کرامر^۴، ۲۰۱۱). از سوی دیگر، آزمون تحلیل واریانس در مقایسه با معادل های ناپارامتریک خود، از توان آماری بیشتری برخوردار بوده و امکان مقایسه های چندگانه را فراهم می کردند. جهت انجام مقایسه های چندگانه نیز از آزمون های تعقیبی که نسبت به نقض مفروضه یکسانی واریانس حساسیت نداشتند، استفاده شد. با توجه به اینکه پنج فاکتور ایمونولوژیک مورد سنجش قرار گرفته بود، در مجموع پنج تحلیل انجام شد که نتایج آن ها در جدول ۲ قابل مشاهده است.

۳-۴. آزمون فرضیه ها در ارتباط با مقایسه گروه های بیمار

1. Analysis of Variance (ANOVA)
2. Kolmogorov-Smirnov test (K-S test)
3. Levene's Test
4. Howitt & Cramer

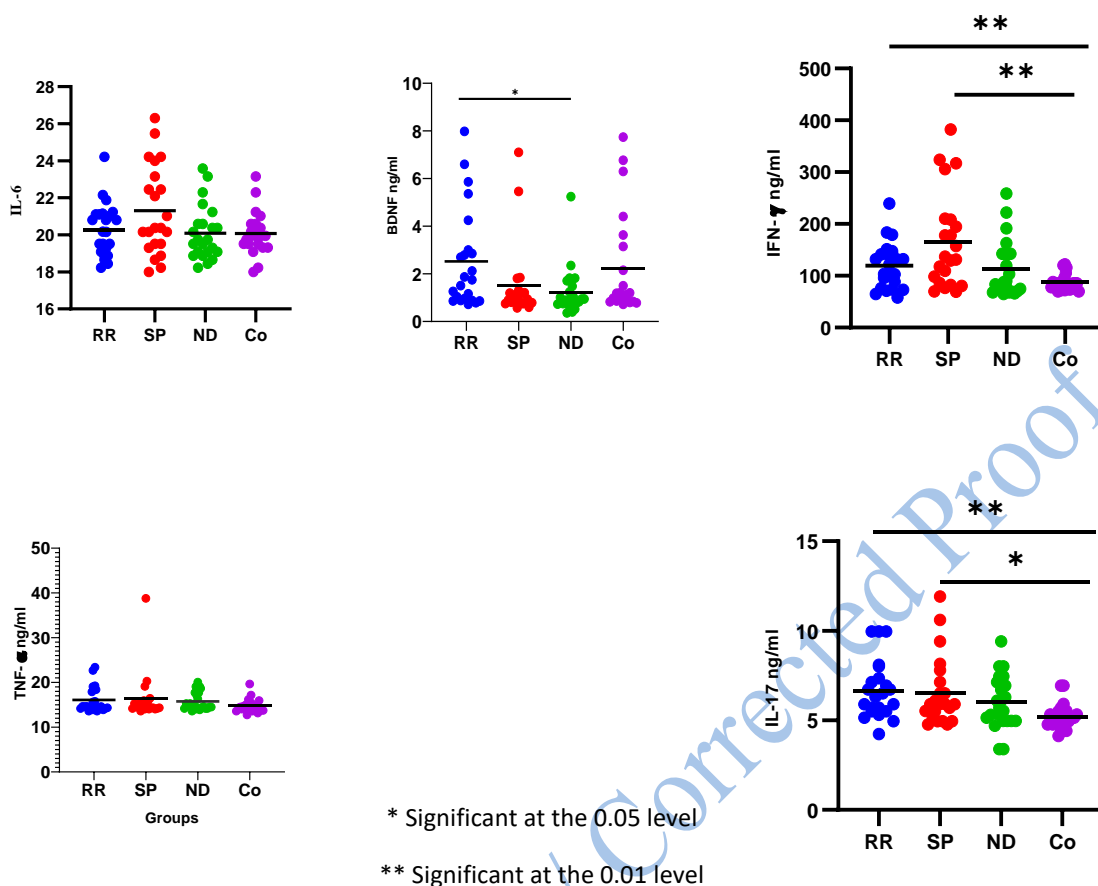
به منظور مقایسه بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (شامل بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده، مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و تازه تشخیص داده شده) و گروه کنترل از نظر فاکتورهای ایمنولوژیک و بررسی معنی‌داری تفاوت بین آن‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه استفاده شد.

جدول ۲: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه بین گروه‌ها از نظر فاکتورهای ایمنولوژیک

متغیر وابسته	منبع واریانس	SS	Df	MS	F	P
IFN- γ	بین گروهی	۷۰۳۶۵/۵۰۰	۳	۲۳۴۵۵/۱۶۷	۶/۸۸۸	۰/۰۰۰۱
	خطا	۲۹۲۸۲۹/۴۰۰	۸۶	۳۴۰۴/۹۹۳		
	کل	۳۶۳۱۹۴/۹۰۰	۸۹			
BDNF	بین گروهی	۲۵/۳۴۵	۳	۸/۴۴۸	۲/۶۸۰	۰/۰۰۵
	خطا	۲۷۱/۰۹۶	۸۶	۳/۱۵۲		
	کل	۲۹۶/۴۴۲	۸۹			
IL-6	بین گروهی	۲۲/۵۶۴	۳	۷/۵۲۱	۲/۶۷	۰/۰۰۶
	خطا	۲۴۱/۹۲۶	۸۶	۲/۸۱۳		
	کل	۲۶۴/۴۹۰	۸۹			
TNF- α	بین گروهی	۳۱/۹۷۶	۳	۱۰/۶۵۹	۱/۰۱۸	۰/۰۳۹
	خطا	۹۰۰/۳۶۳	۸۶	۱۰/۴۶۹		
	کل	۹۳۲/۳۳۹	۸۹			
IL-17	بین گروهی	۲۹/۲۸۷	۳	۹/۷۶۲	۴/۳۱	۰/۰۰۷
	خطا	۱۹۴/۷۳۲	۸۶	۲/۲۶۴		
	کل	۲۲۴/۰۱۸	۸۹			

SS = مجموع مجزورات، DF = درجه‌ی آزادی، MS = میانگین مربعات، F = مقدار اف و P = سطح معناداری

مطابق با نتایج موجود در جدول فوق، بین گروه‌ها از نظر میانگین مقادیر عوامل ایمنولوژیک اینترفرون گاما، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز و اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی‌داری وجود دارد. جهت بررسی این مطلب که تفاوت‌های مشاهده شده، بین کدام گروه‌ها معنی‌دار است، هر چهار گروه با استفاده از آزمون تعقیبی گیمز-هاول^۱ (که نسبت به نقض مفروضه یکسانی واریانس مقاوم بود) با یکدیگر مقایسه شدند. شکل ۱ نتایج آزمون تعقیبی را به صورت نمودار نقطه‌ای نشان می‌دهد.



شکل ۱: نتایج آزمون تعقیبی گیمز هاوول به منظور مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر فاکتورهای ایمونولوژیک (خط تیره ترسیم شده بر روی پراکندگی نقاط نشانگر میانگین گروه مربوطه است). RR (بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته)، SP (بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه)، ND (بیماران تازه تشخیص داده شده)، CO (گروه کنترل).

نتایج آزمون تعقیبی برای مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر میانگین مقادیر عامل اینترفرون گاما تفاوت میان گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته و گروه کنترل ($M.D.=44/32$, $S.E.=9/83$, $P=0/01$)، گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و گروه کنترل ($M.D.=78/40$, $S.E.=19/99$, $P=0/04$)، را نشان داد. در حقیقت، مقدار عامل اینترفرون گاما در گروه کنترل به طور معنی داری پایین تر از دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته) بود. بین گروه‌های بیماران، از نظر مقدار عامل اینترفرون گاما تفاوت معنی داری وجود نداشت. مقایسه بین گروهی از نظر عامل نورون زایی مشتق شده از مغز نیز مؤید تفاوت معنی دار میان گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته و گروه بیمار تازه تشخیص داده شده بود ($M.D.=1/30$, $S.E.=0/48$, $P=0/05$) و میانگین گروه بیماران تازه تشخیص داده شده پایین تر بود. با این حال بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی داری از نظر مقدار عامل نورون زایی مشتق شده از مغز وجود نداشت. در خصوص مقادیر عامل اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی داری بین گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته و گروه کنترل ($M.D.=0/37$, $P=0/002$)، مشاهده شد و گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه با گروه کنترل ($M.D.=1/45$, $S.E.=0/44$, $P=0/03$) مشاهده شد و دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه) در مقایسه با گروه کنترل میانگین بالاتری داشتند. با این حال بین گروه‌های بیماران از نظر اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی داری وجود نداشت. به منظور بررسی کارکردهای شناختی و مقایسه تفاوت بین گروه بیماران و گروه کنترل از میانگین و انحراف استاندارد و نیز از تحلیل واریانس یک راه استفاده شد. جدول ۳ میانگین و انحراف استاندارد کارکردهای شناختی را به تفکیک گروه نشان می‌دهد.

جدول ۳: میانگین و انحراف استاندارد، کارکردهای شناختی به تفکیک گروه

Control		ND		SPMS		RRMS		کارکردهای شناختی
SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	
۴/۳۹	۵۹/۸۲	۴/۹۶	۵۴/۵۲	۱۰/۲۵	۵۰/۶۴	۱۰/۹۷	۵۱/۸۳	حافظه و یادگیری کلامی
۲/۷۱	۳۰/۲۷	۵/۵۳	۲۵/۶۵	۸/۲۳	۱۸/۹۵	۵/۵۴	۲۴	حافظه فضایی-دیداری و توانایی جهت یابی
۸/۵۵	۳۷/۷۷	۱۰/۸۲	۳۴	۱۱/۳۰	۲۶/۲۷	۱۰/۰۷	۲۹/۳۹	سیالی کلامی
۷/۵۹	۴۹/۷۷	۱۰/۵۶	۴۵/۱۷	۱۰/۲۹	۳۰/۹۱	۱۲/۳۷	۴۰	سرعت پردازش اطلاعات
۱۰/۳۳	۵۱/۱۴	۱۱/۴۹	۳۷/۸۳	۱۲/۸۶	۲۹/۰۹	۱۷/۴۰	۳۶	عملکردهای اجرایی

\bar{x} = میانگین، SD = انحراف استاندارد

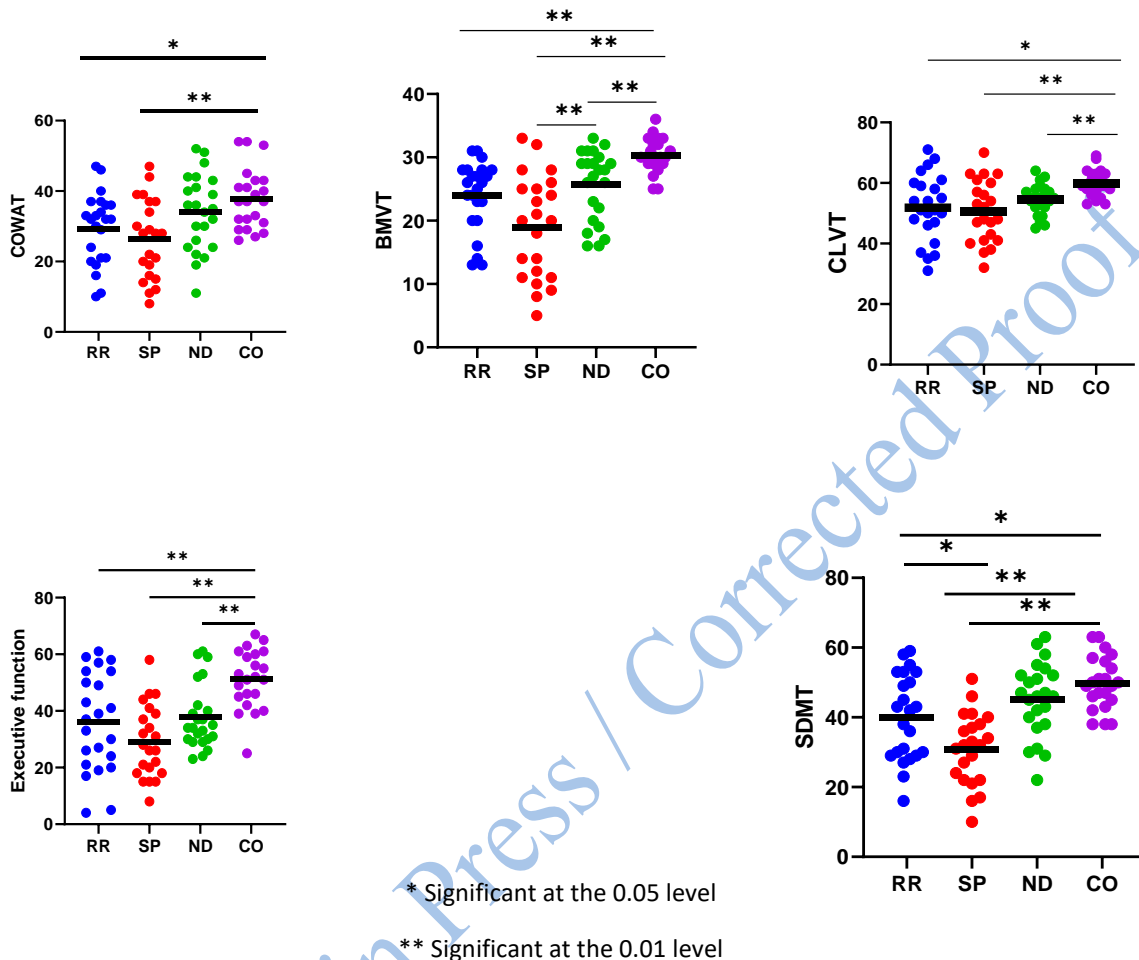
همانگونه که در جدول فوق ملاحظه می‌شود، گروه‌های مختلف بیماران در مقایسه با گروه کنترل از نظر کارکردهای شناختی میانگین پایین‌تری داشتند. جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه بین گروه‌ها از نظر کارکردهای شناختی را نشان می‌دهد.

جدول ۴: تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه بین گروه‌ها از نظر کارکردهای شناختی

P	F	MS	Df	SS	منبع واریانس	متغیر وابسته
۰/۰۰۲	۵/۴۷	۳۶۸/۵۸	۳	۱۱۰۵/۷۵	بین گروهی	حافظه و یادگیری کلامی
		۶۷/۴۳	۸۶	۵۷۹۹/۴۱	خطا	
			۸۹	۶۹۰۵/۱۶	کل	
۰/۰۰۰۱	۱۴/۱۴	۴۸۰/۵۱	۳	۱۴۴۱/۵۲	بین گروهی	حافظه فضایی-دیداری و توانایی جهت یابی
		۳۳/۹۸	۸۶	۲۹۲۲/۵۴	خطا	
			۸۹	۴۳۶۴/۰۶	کل	
۰/۰۰۲	۵/۴۱	۵۶۷/۱۴	۳	۱۷۰۱/۴۲	بین گروهی	سیالی کلامی
		۱۰۴/۸۸	۸۶	۹۰۱۹/۷۱	خطا	
			۸۹	۱۰۷۲۱/۱۲	کل	
۰/۰۰۰۱	۱۳/۴۳	۱۴۴۵/۱۷	۳	۴۳۳۵/۵۰	بین گروهی	سرعت پردازش اطلاعات
		۱۰۷/۶۲	۸۶	۹۲۵۴/۹۹	خطا	
			۸۹	۱۳۵۹۰/۴۹	کل	
۰/۰۰۰۱	۱۰/۵۳	۱۸۷۱/۵۸	۳	۵۶۱۴/۷۴	بین گروهی	عملکردهای اجرایی
		۱۷۷/۶۹	۸۶	۱۵۲۸۱/۷۱	خطا	
			۸۹	۲۰۸۹۶/۴۶	کل	

SS = مجموع مجزورات، DF = درجه‌ی آزادی، MS = میانگین مربعات، F = مقدار اف و P = سطح معناداری

یافته‌های پژوهش، در ارتباط با تفاوت های بین گروهی از نظر کارکردهای شناختی، مؤید آن بود که بین گروه‌های بیمار و کنترل از نظر کارکردهای شناختی تفاوت معنی‌داری وجود دارد. در ادامه هر چهار گروه با استفاده از آزمون تعقیبی گیمز-هاول با یکدیگر مقایسه شدند. شکل ۲ نتایج آزمون تعقیبی را به صورت نمودار نقطه‌ای نشان می‌دهد.



شکل ۲: نتایج آزمون تعقیبی گیمز-هاول به منظور مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر کارکردهای شناختی (لازم به ذکر است که خط تیره ترسیم شده بر روی پراکندگی نقاط نشانگر میانگین گروه مربوطه است). COWAT (سیالی کلامی): BVMT-R (حافظه فضایی مختصر-تجدید نظر شده): (CVLT-11) آزمون یادگیری کلامی کالیفرنیا؛ Executive Function (عملکردهای اجرایی): SDMT (جایگزینی نماد-ارقام)

گروه کنترل در کلیه شاخص‌های کارکردهای شناختی میانگین بالاتری نسبت به گروه‌های بیماران کسب کرد و تفاوت آن با گروه بیماران معنادار بود. یافته‌های آزمون تعقیبی برای مقایسه بین گروه‌های بیمار نیز مؤید آن بود که در مؤلفه حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی، گروه بیماران تازه تشخیص داده شده در مقایسه با گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه میانگین بالاتری داشته است ($P=0/02$, $S.E.=2/10$, $M.D.=6/70$). از نظر سیالی کلامی تفاوتی بین گروه‌های بیمار مشاهده نشد ولی سرعت پردازش اطلاعات گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه میانگین پایین‌تری نسبت به گروه‌های مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته ($P=0/05$, $S.E.=3/38$, $M.D.=9/09$) و بیمار تازه تشخیص داده شده ($P=0/01$, $S.E.=3/11$, $M.D.=14/26$) داشت و سرانجام بررسی عملکردهای اجرایی بین گروه‌های بیمار تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

۳-۵. بررسی رابطه بین عوامل ایمنولوژیک و پیش‌بینی کارکردهای شناختی

به منظور بررسی ارتباط عوامل ایمنولوژیک و کارکردهای شناختی، در مرحله اول از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. نتایج نشان داد که بین چهار عامل اینترفرون گاما، اینترلوکین ۶، عامل نکروز کننده تومورآلفا و اینترلوکین ۱۷ و پنج کارکرد شناختی در سه گروه بیمار و کنترل همبستگی معنی داری وجود نداشت. اما عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز تنها در گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده با دو کارکرد شناختی حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت یابی ($r=0/45$, $P=0/03$) و عملکرد اجرایی ($r=0/68$, $P=0/0001$) و در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه با یک کارکرد شناختی حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت یابی ($r=0/43$, $P=0/046$) رابطه معنادار مثبت داشت. به منظور بررسی دقیق‌تر روابط، از روش رگرسیون با ورود همزمان استفاده شد. در استفاده از روش رگرسیون چندگانه با ورود همزمان، قبل از انجام تحلیل‌ها، از رعایت مفروضه‌های زیربنایی رگرسیون چندگانه اطمینان حاصل شد. جهت بررسی خطی بودن رابطه، از نمودار هم‌پراکنش بین متغیرهای پیش‌بین و ملاک استفاده شد. نتایج این بررسی‌ها، نشانگر آن بود که شواهدی مبنی بر وجود روابط غیر خطی بین متغیرهای پیش‌بین و ملاک وجود ندارد. از آنجا که حجم نمونه به ویژه در زیر گروه‌ها نسبتاً کم بود، در گزارش نتایج رگرسیونی به جای ضریب تعیین (R^2) که نشانگر درصد واریانس تبیین شده است، از ضریب تعیین تعدیل شده (R^{2A}) استفاده شد که در محاسبه درصد واریانس تبیین شده حجم نمونه و تعداد متغیرها را لحاظ نموده و مقدار واریانس تبیین شده را با در نظر گرفتن دو عامل ذکر شده تعدیل می‌کند.

بر اساس نتایج حاصله، عوامل ایمنولوژیک در گروه کنترل پیش‌بین‌های معنی‌داری برای هیچ کدام از مولفه‌های کارکردهای شناختی نبودند ولی در گروه بیماران، برخی از عوامل بویژه عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز پیش‌بین معنی‌داری در برخی از کارکردهای شناختی بویژه عملکرد اجرایی بودند. جدول ۵ نتایج تحلیل رگرسیون برای پیش‌بینی کارکردهای شناختی را بر اساس فاکتورهای ایمنولوژیک در گروه بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده، مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و بیماران تازه تشخیص داده شده نشان می‌دهد.

جدول ۵: رگرسیون با ورود همزمان برای پیش‌بینی کارکردهای شناختی بر اساس عوامل ایمنولوژیک

P	T	R ^{2A}	R	β	B	متغیرهای پیش‌بین	گروه	کارکردهای شناختی
۰/۷۹	-۰/۲۷			-۰/۰۶	-۰/۰۱	IFN-γ	RRMS	حافظه دیداری-فضایی
۰/۰۴	۲/۱۹			۰/۴۶	۱/۲۳	BDNF		
۰/۳۹	-۰/۸۹	۰/۰۸	۰/۵۴	-۰/۲۲	-۰/۸۵	IL-6		
۰/۷۶	۰/۳۲			۰/۰۸	۰/۱۵	TNF-α		
۰/۲۸	۱/۱۳			۰/۲۵	۰/۸۵	IL-17		
۰/۶۶	۰/۴۴			۰/۰۸	۰/۰۳	IFN-γ	RRMS	عملکرد اجرایی
۰/۰۰۱	۳/۸۰			۰/۶۵	۵/۳۷	BDNF		
۰/۱۲	-۱/۶۲	۰/۴۱	۰/۷۴	-۰/۳۲	-۳/۸۹	IL-6		
۰/۶۳	۰/۴۹			۰/۱۰	۰/۵۸	TNF-α		
۰/۳۹	۰/۸۸			۰/۱۵	۱/۶۶	IL-17		
۰/۳۱	۱/۰۶			۰/۳۰	۰/۰۳	IFN-γ	SPMS	سرعت پردازش اطلاعات
۰/۸۴	-۰/۲۰			-۰/۰۶	-۰/۳۸	BDNF		
۰/۷۴	۰/۳۴	۰/۱۰	۰/۵۶	۰/۰۷	۰/۳۲	IL-6		
۰/۰۵	-۲/۱۶			-۰/۶۷	-۱/۳۱	TNF-α		
۰/۲۶	۱/۱۶			۰/۳۴	۱/۸۲	IL-17		
۰/۰۳	-۲/۴۱			-۰/۶۴	-۰/۱۴	IFN-γ	ND	عملکرد اجرایی
۰/۰۳	۲/۴۳	۰/۱۳	۰/۵۷	۰/۶۳	۷/۱۸	BDNF		
۰/۲۰	-۱/۳۳			-۰/۲۹	-۲/۳۲	IL-6		
۰/۲۶	۱/۱۵			۰/۲۷	۱/۵۹	TNF-α		

۱. Coefficient of Determination

۲. Adjusted Coefficient of Determination-R2 Adjusted

۰/۵۶ - ۰/۶۰

- ۰/۱۴

- ۱/۱۱

IL-17

B = ضریب غیر استاندارد ، β = ضریب استاندارد ، R = مقدار آر مدل ، R^{2A} = درصد واریانس تعدیل شده ، T = مقدار تی و P = سطح معناداری

یافته‌ها نشان داد که در گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده ، عامل نورون زایی مشتق شده از مغز پیش بین مثبت و معنی داری برای حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت یابی بودند و ۸ درصد از واریانس متغیر ملاک به واسطه ی آن تبیین می شد. به عبارت دیگر با افزایش این عامل ایمونولوژیک، عملکرد حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت یابی افزایش می یافت. بررسی یافته‌ها همچنین نشان داد که در گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده، عامل نورون زایی مشتق شده از مغز پیش بین مثبت و معنی داری برای عملکرد اجرایی بود و ۴۱ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می کرد. در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه، عامل نکروز کننده تومورآلفا پیش بین منفی و معنی داری برای سرعت پردازش اطلاعات بود و ۱۰ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می کرد. به عبارت دیگر با افزایش این عامل ، سرعت پردازش اطلاعات در این گروه بیمار کاهش می یافت. همچنین، بررسی یافته‌ها نشان داد که در گروه بیماران تازه تشخیص داده شده عامل اینترفرون گاما پیش بین منفی و معنی داری برای عملکرد اجرایی بود و عامل نورون زایی مشتق شده از مغز پیش بین مثبت و معنی داری برای عملکرد اجرایی بود و در مجموع ۱۳ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می کردند. به عبارت دیگر با افزایش عامل ایمونولوژیک اینترفرون گاما ، عملکرد در کارکردهای اجرایی کاهش می یافت و با افزایش عامل نورون زایی مشتق شده از مغز، نمره عملکرد اجرایی افزایش می یافت.

۳. بحث و نتیجه گیری

این پژوهش به دنبال شناسایی نقش تعدادی از عوامل ایمونولوژیک موثر بر عملکردهای شناختی بیماران بود. در همین راستا، میزان تعادل برخی عوامل ایمونولوژیک شامل اینترفرون گاما، عامل نورون زایی مشتق شده از مغز، اینترفون ϵ عامل نکروز کننده تومورآلفا و اینترفون γ در خون بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در دو گروه شاخ این بیماری (مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه) و یک گروه از بیماران که هنوز درمان را شروع نکرده بودند و نیز گروهی از افراد سالم اندازه گیری گردید. در این پژوهش نقش این عوامل بر پنج کارکرد شناختی از طریق پنج خرده آزمون از مجموعه آزمون‌های ارزیابی کارکرد شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس استفاده و در چهار گروه مورد سنجش قرار گرفت. یافته‌های پژوهش، در ارتباط با تفاوت‌های بین گروهی از نظر سطح سرمی عوامل ایمونولوژیک مؤید وجود تفاوت بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل در برخی از عوامل ایمونولوژیک بود. از نظر عامل اینترفرون گاما میانگین بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ولی این تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده شده و گروه کنترل مشاهده نشد. همسو با نتایج فوق، پیرویان (۱۳۹۴) نیز در بررسی خود دریافت که سطح سرمی سایتوکین هایی مانند اینترفرون گاما در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده بالاتر است. در مطالعه کالور و همکاران^۱ (۲۰۱۳) بر روی بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده نیز این تفاوت در میزان اینترفرون گاما با گروه کنترل مشاهده گردید. به طور کلی، اینترفرون گاما در بیماری زایی مولتیپل اسکلروزیس و مدل حیوانی آن، آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی^۲ نقش دارد. نقش سایتوکین اینترفرون گاما مشتق شده از $Th1^3$ (نوعی از لنفوسیت‌های T هستند که در پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی و باکتریایی نقش دارند و به تولید سایتوکین‌هایی مانند اینترفرون گاما کمک می‌کنند) در بیماری زایی این بیماری و شواهد بالینی از جمله کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس که تحت درمان با اینترفرون گامای نوترکیب^۴ قرار گرفته‌اند، دچار تشدید التهاب شده‌اند (سوسا و همکاران، ۲۰۱۵).

1. Kallaur et al.

2. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

3. Th1 cells

4. Recombinant Interferon Gamma

میانگین عامل اینترلوکین ۱۷ در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ولی این تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده شده و کنترل مشاهده نشد. در حقیقت، تفاوت اصلی بین گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و کنترل و نیز گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه با گروه کنترل مشاهده گردید و دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه) در مقایسه با گروه کنترل میانگین بالاتری داشتند. در خصوص سطح سرمی اینترلوکین ۱۷، [بابالو و همکاران \(۲۰۱۳\)](#) و [اشتری و همکاران^۱ \(۲۰۱۹\)](#) نیز سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ در میان بیماران مولتیپل اسکلروزیس را بالاتر از گروه کنترل گزارش داده اند. نتایج این بخش از تحقیق هم چنین با مطالعه [هاشمی نیا و همکاران^۲ \(۲۰۱۵\)](#) در خصوص عدم تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده شده و گروه کنترل از نظر متغیرهای مذکور همخوانی دارد. در بررسی آن‌ها تفاوتی میان بیماران تازه تشخیص داده شده و گروه کنترل در مقادیر عامل اینترلوکین ۱۷ مشاهده نشد. به نظر می‌رسد پیشرفت بیماری منجر به تفاوت بین بیماران و گروه کنترل در سطوح سرمی اینترلوکین ۱۷ می‌شود و به همین خاطر ارتباط قوی بین اینترلوکین ۱۷ و بیماری مولتیپل اسکلروزیس مشاهده شده است ([کریستنسن و همکاران^۳، \(۲۰۱۳\)](#)، از جمله اینکه افزایش سلول‌های Th17^۴ (نوعی از لنفوسیت‌های T که در پاسخ‌های ایمنی و التهاب نقش دارند و به ویژه در بیماری‌های خودایمنی و التهابی موثر هستند) در خون و مایع مغزی نخاعی^۵ برخی از بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده، به ویژه در طول دوره حاد گزارش شده است ([بابالو و همکاران^۶، \(۲۰۱۰\)](#)). به طور کلی، می‌توان گفت اینترلوکین ۱۷ نقش مهمی در التهاب عصبی ناشی از مولتیپل اسکلروزیس دارد ([رستمی و سبیری^۷، \(۲۰۱۳\)](#)). این سلول‌ها توانایی ایجاد اختلال در سد خونی مغز و دسترسی به دستگاه اعصاب مرکزی را دارند. علاوه بر این، اینترلوکین ۱۷، فعالیت سلول‌های T را افزایش می‌دهند که می‌تواند التهاب اندوتلیال^۸ را با تقویت اندوتلیوم^۹ برای آزادسازی واسطه‌های پیش التهابی^{۱۰} از جمله اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، عامل نکروز کننده تومورآلفا و کموکین‌ها^{۱۱} ایجاد کند ([ناکی و همکاران^{۱۲}، \(۲۰۰۳\)](#)). همچنین، اینترلوکین ۱۷ باعث التهاب بافت موضعی با آزادسازی القاچی سایتوکین‌های پیش التهابی و نوتروفیل‌ها^{۱۳} می‌شود که تولید سایتوکین را تحریک می‌کنند ([کولز و لیندن^{۱۴}، \(۲۰۰۴\)](#)). علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که حاکی از کاهش قابل توجه تعداد سلول‌های Th17 و اینترلوکین ۱۷ پس از درمان با متیل پردنیزولون به روش پالس^{۱۵} در بیماران است ([لیو و همکاران^{۱۶}، \(۲۰۰۹\)](#)).

در خصوص عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز تفاوتی بین گروه کنترل و مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه مشاهده نشد. نتایج در مورد تفاوت یا عدم تفاوت میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در میان بیماران و گروه کنترل متناقض است. در برخی از مطالعات، میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در گروه کنترل بالاتر از بیماران بوده و در برخی از تحقیقات تفاوتی مشاهده نشده است. [نایگلین و همکاران \(۲۰۲۰\)](#) تفاوت معنی‌داری در میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در بین بیماران و گروه کنترل مشاهده کردند. البته در بررسی آن‌ها با وجود استفاده از گروه‌های نسبتاً بزرگ باز هم تفاوت بدست آمده اندک بود. نتایج آن‌ها نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، میانگین سطوح عامل نورون‌زایی

1. Ashtari et al.
2. Hashemini et al
3. Christensen et al.
4. Th17 cells
5. Cerebrospinal Fluid (CSF)
6. Babaloo et al.
7. Rostami & Ciric
8. endothelial inflammation
9. endothelium
10. Pro-inflammatory mediators
11. Chemokines
12. Nakae et al.
13. Neutrophils
14. Kolls & Lindén
15. Intravenous pulse methylprednisolone (IVMP)
16. Liu et al.

مشتق‌شده از مغز در بیماران مولتیپل اسکلروزیس به میزان ۸ درصد کمتر بود و نیز سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه کمتر از مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته بود. [فروتا و همکاران^۱](#) (۲۰۰۹) نیز تفاوت مشابهی را گزارش داده اند ولی گفته اند که عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بعد از مرحله عود به طور قابل توجهی افزایش می یابد و این امر بیانگر دخالت عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در بیماری زایی مولتیپل اسکلروزیس است و نقش نوروتروفین را در طول بهبود ضایعات التهابی دمیینه کننده حاد نشان می دهد. متناقص با این یافته ها، [یوشیمورا و همکاران^۲](#) (۲۰۱۰) دریافتند که در بیماران مولتیپل اسکلروزیس سطوح سرمی عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است. البته بیمارانی که سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بالا نسبت به آن هایی که سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پایینی داشتند، جوان تر بودند و دفعات عود کمتری داشتند. این محققان نتیجه گرفتند که سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بالا با بیماری خفیف اولیه در بیماران جوان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مرتبط است. هم چنین [یوشیمورا و همکاران^۳](#) (۲۰۱۰) گزارش داده اند که داروهای اینترفرون بتا^۴ تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز را در سلول های تک هسته ای خون محیطی^۴ تقویت می کند. به نظر می رسد تناقص در نتایج می تواند ناشی از نسبت بیماران جوانتر، پیشینه قومی، جمعیت های متفاوت و مصرف نوع دارو باشد.

نکته قابل توجه در بررسی حاضر این بود که گروه بیماران تازه تشخیص داده شده میانگین عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پائین تری در مقایسه با گروه مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته داشت و این تفاوت معنی دار بود. در بررسی جانبی داده های پژوهش حاضر، میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه پائین تر از مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته و گروه کنترل بود. گرچه تفاوت معنادار نبود ولی بیانگر این بود که احتمالاً در نمونه های بزرگتر این تفاوت بیشتر خود را نشان دهد. به نظر می رسد در پلاک های مولتیپل اسکلروزیس مزمن، نوروتروفین های درون زا کم هستند و این ممکن است یکی از عوامل تخریب آکسونی مداوم^۵ در مرحله پیشرونده مزمن باشد ([بیارتمار و تراپ^۶؛ ۲۰۰۱](#)). مطابق با یافته های آسیب شناسی عصبی، تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز توسط سلول های ایمنی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته در مقایسه با مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده بالاتر است که نشان می دهد که پیشرفت مولتیپل اسکلروزیس ممکن است به دلیل نقص عملکردهای محافظت عصبی و ترمیم عصبی تحت آسیب مزمن باشد ([آزولای، اورشانسکی و کارنی^۷؛ ۲۰۰۸](#)). نکته جالب دیگر در بررسی جانبی در پژوهش حاضر این بود که میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه بالاتر از بیماران تازه تشخیص داده شده بود. هرچند این تفاوت معنی دار نبود اما می تواند بیانگر نقش مصرف دارو در افزایش میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز باشد. بررسی ها نشان می دهد مصرف داروها در سطوح سرمی عوامل ایمونولوژیک بخصوص عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز تاثیر دارد. اثرات مفید داروهایی مانند لاکینیمود^۸ با افزایش تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز مرتبط است ([تون و همکاران^۹؛ ۲۰۱۲](#)). هم چنین، سطوح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یافته تحت درمان با گلاتیرامر استات^{۱۰} مشابه گروه کنترل افزایش یافته و در مقایسه با بیماران تحت درمان اینترفرون بتا نیز این افزایش را نشان داده است. این داده ها حاکی از اثر محافظت کننده عصبی عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بر سیستم ایمنی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس است ([آزولای و همکاران^{۱۱}؛ ۲۰۰۵](#)). در رابطه با عامل ایمونولوژیک اینترلوکین ۶ و عامل نکروز کننده تومورآلفا بین گروه های بیمار و گروه کنترل تفاوت معنی دار وجود

1. Frota et al.
2. Yoshimura et al.
3. Interferon β
4. "Peripheral Blood Mononuclear Cells" (PBMCs)
5. Chronic Axonal Degeneration
6. Bjartmar & Trapp
7. Azoulay, Urshansky, & Karni
8. Laquinimod
9. Thöne et al.
10. Glatiramer Acetate
11. Azoulay et al.

نداشت. **اشتری و همکاران (۲۰۱۹)** نیز تفاوت معناداری در میزان عامل اینترلوکین ۶ بین بیماران و گروه کنترل مشاهده نکرده اند. این با نتایج برخی از پژوهش‌ها از جمله **مارتینز و همکاران (۲۰۱۱)** و **پیرویان (۱۳۹۴)** متفاوت است که در آن سطح سرمی اینترلوکین ۶ و عامل نکروز کننده تومورآلفا در بیماران بالاتر بود.

در ارتباط با تفاوت‌های بین گروهی از نظر کارکردهای شناختی نتایج حاکی از آن بود که بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. گروه کنترل در کلیه شاخص‌های کارکردهای شناختی میانگین بالاتری نسبت به گروه‌های بیماران داشت. مطالعات مختلفی حیطه‌های خاصی از کارکردهای شناختی را بررسی کرده‌اند. به طور مثال، **دی جوزیه و همکاران (۲۰۱۸)** تفاوت سرعت پردازش اطلاعات را بین گروه‌های بیماران و گروه کنترل مشاهده کرده‌اند. **آماتو و همکاران^۱ (۲۰۰۱)** تفاوت در کارکردهای شناختی در حوزه حافظه کلامی، استدلال انتزاعی و فرایندهای زبانی میان بیماران مولتیپل اسکلروزیس و گروه کنترل را نشان دادند. **دیکر و همکاران^۲ (۲۰۱۶)**، در بررسی خود دریافتند حتی کسانی که در مراحل اولیه بیماری هستند نسبت به گروه کنترل در حافظه کلامی، حافظه و یادگیری دیداری-فضایی و سیالی کلامی عملکرد پائین‌تری داشته‌اند. در بررسی **هیسین و همکاران^۳ (۲۰۱۰)** بر روی بیماران مولتیپل اسکلروزیس دارای اختلال شناختی، حوزه‌های آسیب‌دیده غالب عبارت بودند از توجه (۵۰٪ غیرطبیعی) و سرعت پردازش اطلاعات (۳۵ درصد) و پس از آن حافظه کلامی (۳۰ درصد) و عملکرد اجرایی (۲۵ درصد). **پیرخائفی^۴ (۲۰۱۸)** نیز این تفاوت را در حافظه کاری، توجه و تمرکز و درک دیداری-فضایی مشاهده کرد. علاوه بر این، در پژوهش حاضر، مقایسه بین گروه‌های بیمار نیز نشان داد که در مؤلفه حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی، گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه در مقایسه با گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبودیابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده میانگین پائین‌تری دارد. هم‌چنین، سرعت پردازش اطلاعات در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه میانگین پائین‌تری نسبت به گروه‌های مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبودیابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده داشت. به طور کلی، نتایج بسیاری از پژوهش‌ها حاکی از آنند که مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه منجر به اختلال شناختی شدیدتری نسبت به مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبودیابنده می‌شود که احتمالاً به دلیل آتروفی شدید ماده خاکستری قشر مغز می‌باشد (**والمر و همکاران^۵، (۲۰۱۶)**). به طور کلی این یافته‌ها تأیید می‌کند که حتی بیماران تازه تشخیص داده شده در مقایسه با گروه کنترل سالم درجاتی از اختلال شناختی را تجربه می‌کنند، که نشان می‌دهد اختلال شناختی می‌تواند در اوایل بیماری نیز رخ دهد. هم‌چنین، بر اساس نتایج، بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه حداقل در دو تست شناختی نسبت به دیگر بیماران مولتیپل اسکلروزیس عملکرد ضعیفی داشتند. بسیاری از مطالعات عملکرد عصب-روانشناختی ضعیف‌تری را در بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه نسبت به بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده - بهبودیابنده گزارش کرده‌اند. این یافته‌ها حاکی از آن است که هر چه ناتوانی در مراحل پیشرفته‌تر مولتیپل اسکلروزیس بیشتر باشد، اختلال شناختی نیز بیشتر خواهد بود که تأییدی است بر این فرضیه که لوب‌های پیشانی، حتی در مراحل اولیه بیماری، به دلیل ارتباطات فراوان با نواحی دیگر قشری و زیر قشری مغز، بسیار حساس هستند، به طوری که آسیب وارده به آن‌ها سبب اختلالات نسبتاً وسیعی در بخش‌های مختلف مغز می‌شود (**میگلیوره و همکاران، (۲۰۱۷)**).

در پژوهش حاضر، ارتباط بین عوامل ایمونولوژیک و کارکردهای شناختی در پنج حیطه شناختی بررسی شد. از میان این عوامل، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز نقش مهمی را در برخی کارکردهای شناختی بخصوص عملکرد اجرایی نشان داد و پیش‌بین مهمی در حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی و عملکرد اجرایی در بین بیماران از نوع عودکننده - بهبودیابنده و هم‌چنین در عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده بود. مشابه این یافته در پژوهش‌ها بر روی حیوانات و هم‌انسان مشاهده شده است و شواهدی مبتنی بر رابطه عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز و کارکردهای شناختی (به عنوان مثال؛ **کوون و**

1. Amato et al.
2. Diker et al.
3. Heesen et al.
4. Pirkhaefi
5. Vollmer et al.

کالینز^۱، ۲۰۱۴) به ویژه در توانایی عملکردهای اجرایی (گاجوسکی و همکاران^۲، ۲۰۱۱) را نشان داده است. به نظر می‌رسد، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز نقش مهمی در فرآیندهای شناختی ایفا می‌کند و بر پیشرفت و حرکت ساختارهای مغز تأثیر می‌گذارد. عمدتاً در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز، با تعدیل انتقال عصبی سیناپسی، انعطاف پذیری و تکثیر نورون‌ها را از طریق تنظیم فرآیندهای مهاجرت عصبی مانند تمایز، تداوم، اصلاح عصبی و جایگزینی ساختارهای سیناپسی تغییر می‌دهد. ترشح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بر افزایش درون داده‌های دوپامینرژیک^۳، سروتونرژیک^۴، کولینرژیک^۵ و گابا ارژیک^۶ تأثیر می‌گذارد. بعلاوه، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز باعث واکنش‌های سریع پس سیناپسی در کانال‌های یونی و گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع گیرنده‌های این-متیل-دی-آسپاراتات^۷ می‌شود. هم‌چنین، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز به عنوان یک جزء حیاتی در عملکرد طبیعی مغز یکی از نوروتروفین‌هایی است که به توسعه، حفظ عملکرد و سلول‌های عصبی سالم کمک می‌کند (سیلاکارما و سودوی^۸، ۲۰۱۹).

عامل نکروز کننده تومورآلفا و اینترفرون گاما نیز از عوامل ایمنولوژیکی بودند که در کارکردهای شناختی بیماران مولتیپل اسکلروزیس نقش داشتند. عامل نکروز کننده تومورآلفا پیش بینی کننده منفی سرعت پردازش اطلاعات در گروه بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و اینترفرون گاما پیش بینی کننده منفی عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده بود. بدین معنا که هر چه میزان عامل نکروز کننده تومورآلفا بالاتر باشد سرعت پردازش اطلاعات در بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه کمتر است و نیز هرچه اینترفرون گاما بیشتر باشد بر روی عملکرد بیماران تازه تشخیص داده شده اثر منفی بیشتری دارد. مطالعات پیشین نشان می‌دهد که بیماران مولتیپل اسکلروزیس از سرعت پردازش اطلاعات رنج می‌برند بخصوص اگر در مراحل پیشرفته تر بیماری باشند. بر اساس نتایج بدست آمده به نظر می‌رسد عامل نکروز کننده تومورآلفا این نقص را به خوبی آشکار می‌کند. نتایج تحقیقات پیشین (راسی مرزآبادی و همکاران^۹، ۲۰۲۰) در بیماری الزایمر نقش عامل نکروز کننده تومورآلفا را در کارکردهای شناختی نشان داده است. بدین معنا که سطح سرمی این عامل رابطه منفی با کارکرد شناختی در این نوع بیماران داشت.

به طور کلی نتایج نشان داد که اختلال در تنظیم برخی عوامل ایمنولوژیکی، می‌تواند نقش احتمالی آن‌ها در تخریب عصبی و مکانیسم استفاده از سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها در مدیریت و درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس را روشن کند. نقص در کارکردهای شناختی بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم حتی در مراحل اولیه و نیز ضعف بیشتر در مراحل پیشرونده و مزمن بیماری بیانگر نقش تخریبی این بیماری در عملکرد ذهنی این بیماران دارد. سطح سرمی عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز با عملکرد آزمون‌های عصب-روانشناختی و هم‌چنین سطوح سرمی عوامل ایمنولوژیکی اینترفرون گاما و عامل نکروز کننده تومورآلفا می‌تواند شاخص زیستی مناسبی برای پیش بینی کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس باشد. در تحقیق حاضر دسترسی به نمونه‌های بزرگتر برای محقق میسر نبوده است بنابراین توصیه می‌شود تحقیقات آینده در مقیاس‌های وسیعتری انجام شوند. انتخاب نمونه از یک مرکز درمانی از محدودیت‌های دیگر این پژوهش بود. اجرای پژوهش در دوره شیوع کووید - ۱۹ امکان استفاده از مراکز مختلف را محدود نمود و منجر به طولانی شدن زمان نمونه‌گیری به مدت یکسال گردید. در مطالعه حاضر مقایسه گروه‌های بیمار به روش مقطعی انجام گردید که به نظر می‌رسد با توجه به ماهیت بیماری مولتیپل اسکلروزیس نیازمند مطالعات طولی بر روی این بیماران در ایران است.

1. Koven & Collins
2. Gajewski et al.
3. Dopaminergic
4. Serotonergic
5. Cholinergic
6. GABAergic
7. N-Methyl-D-Aspartate receptors (NMDA)
8. Silakarma & Sudewi

۵. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان با شماره (IR.UI.REC.1399.097) تأیید و تصویب شده است. بدین‌وسیله اعلام می‌کنیم که این مقاله کار مستقل و شخصی است. تمامی منابع و کمک‌هایی که استفاده شده، به درستی ذکر شده‌اند. تمامی متون، چه به صورت نقل قول مستقیم و چه به صورت بازنویسی شده، درون‌متنی ارجاع داده شده‌اند. جزئیات کامل منابع در فهرست مراجع آمده است. این کار به هیچ مرجع دیگری برای بررسی ارائه نشده است.

۶. تقدیر و تشکر و حمایت مالی

نویسندگان از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش کمک کرده‌اند، از جمله بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس برای مشارکت‌شان در این تحقیق، تشکر می‌کنند. این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

۷. تعارض منافع

در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافع وجود ندارد که نیاز به اعلام باشد.

منابع:

پیرویان، ف. (۱۳۹۴). بررسی مقایسه‌ای پروفایل سایتوکاین‌ها در افراد طبیعی و بیماران اسکلروز منتشر در استان فارس. رساله دکتری فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

References

- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
- Ashtari, F., Madanian, R., Shaygannejad, V., Zarkesh, S. H., & Ghadimi, K. (2019). Serum levels of IL-6 and IL-17 in multiple sclerosis, neuromyelitis optica patients and healthy subjects. *International Journal of Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology*, 11(6), 267-273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6971496/>
- Azoulay, D., Urshansky, N., & Karni, A. (2008). Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. *Journal of Neuroimmunology*, 195(1-2), 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.01.010>
- Azoulay, D., Vachapova, V., Shihman, B., Miler, A., & Karni, A. (2005). Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *Journal of Neuroimmunology*, 167(1-2), 215-218. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.001>
- Babaloo, Z., Babaie, F., Farhoodi, M., Aliparasti, M., Baradaran, B., Almasi, S., & Hoseini, A. (2010). Interleukin-17A and interleukin-17F mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells of patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Immunology*, 7(4), 202-209. https://iji.sums.ac.ir/article_17059.html
- Babaloo, Z., Khajir Yeganeh, R., Farhoodi, M., Baradaran, B., Bonyadi, M., & Aghebati, L. (2013). Increased IL-17A but decreased IL-27 serum levels in patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Immunology*, 10(1), 47-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502338/>

- Benedict, R. H. (2005). Effects of using same-versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 727-736. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050782>
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G.J, Fisk, J.D., Langdon, D.W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N.G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M.& Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>
- Bjartmar, C., & Trapp, B. D. (2001). Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Current Opinion in Neurology*, 14(3), 271-278. <https://doi.org/10.1097/00019052-200106000-00003>
- Carotenuto, A., Costabile, T., Moccia, M., Falco, F., Scala, M. R., Russo, C. V., Sacca, F., De Rosa, A., Lanzillo, R. & Brescia Morra, V. (2019). Olfactory function and cognition in relapsing–remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 27, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.024>
- Christensen, J. R., Börnsen, L., Ratzner, R., Piehl, F., Khademi, M., Olsson, T., Sorenson, P.S.& Sellebjerg, F. (2013). Systemic inflammation in progressive multiple sclerosis involves follicular T-helper, Th17-and activated B-cells and correlates with progression. *PloS One*. 8(3), e57820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057820>
- DiGiuseppe, G., Blair, M., & Morrow, S. A. (2018). Prevalence of cognitive impairment in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(4), 153-157. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-029>
- Diker, S., Has, A. C., Kurne, A., Göçmen, R., Oğuz, K. K., & Karabudak, R. (2016). The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 10, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.08.008>
- Eshaghi, A., Riyahi-Alam, S., Roostaei, T., Haeri, G., Aghsaei, A., Aidi, M.R., Pouretemad, H.R., Zarei, M., Farhang, S., Saeedi, R., Nazeri, A., Ganjgahi, H., Etesam, F., Azimi, A.R., Benedict, R. H. B, Sahraian, M. A. (2012) Validity and reliability of a Persian translation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Clinical Neuropsychology*, 26, 975- 984. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.694912>
- Farrokhi, M., Etemadifar, M., Jafary Alavi, M. S., Zarkesh-Esfahani, S. H., Behjati, M., Rezaei, A., & Amani-Beni, A. (2015). TNF-alpha production by peripheral blood monocytes in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Immunological Investigations*, 44(6), 590-601. <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1059851>
- Fitzner, B., Hecker, M., & Zettl, U. K. (2015). Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmunity Reviews*, 14(10), 903-913. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.001>
- Frota, E. R. C., Rodrigues, D. H., Donadi, E. A., Brum, D. G., Maciel, D. R. K., & Teixeira, A. L. (2009). Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after

- multiple sclerosis relapse. *Neuroscience Letters*, 460(2), 130-132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.057>
- Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Golka, K., Falkenstein, M., & Beste, C. (2011). The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2327e7-2327e19. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.010>
- Hasheminia, S. J., Tolouei, S., Zarkesh, E. S. H., Shaygannejad, V., Shirzad, H., Torabi, R., & Hashem, Z. C. M. (2015). Cytokine gene expression in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *Iran Journal Allergy Asthma Immunology*, 14(2), 208-216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780887/>
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., Poettgen, J., Krieger, T., Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1148-1155. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.05.006>
- Howitt, D., & Cramer, D. (2011). *Introduction to SPSS Statistics in Psychology: For version 19 and earlier* (5th Edition), Prentice Hall.
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
- Kallaur, A. P., Oliveira, S. R., Delicato de Almeida, E. R., Kaminami Morimoto, H., Lopes, J., de Carvalho Jennings Pereira, W. L., Marques Andrade, R., Muliterno Pelegrino, L., Donizete Borelli, S., Kaimen-Maciel, D. R., & Vissoci Reiche, E. M. (2013). Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Molecular Medicine Reports*, 7(3), 1010-1020. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1256>
- Kolls, J. K., & Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467-476. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>
- Koven, N. S., & Collins, L. R. (2014). Urinary brain-derived neurotrophic factor as a biomarker of executive functioning. *Neuropsychobiology*, 69(4), 227-234. <https://doi.org/10.1159/000362242>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- Larocca, N. G. & King, M. (2016). *Managing Cognitive Problems in MS*, National MS Society. <https://ncrgea.com/wp-content/uploads/2024/04/Brochure-Managing-Cognitive-Problems.pdf>
- Liu, M., Hu, X., Wang, Y., Peng, F., Yang, Y., Chen, X., Lu, Z. & Zheng, X. (2009). Effect of high-dose methylprednisolone treatment on Th17 cells in patients with multiple sclerosis in relapse. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(4), 235-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01158.x>

- Martins, T. B., Rose, J. W., Jaskowski, T. D., Wilson, A. R., Husebye, D., Seraj, H. S., & Hill, H. R. (2011). Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay. *American Journal of Clinical Pathology*, 136(5), 696-704. <https://doi.org/10.1309/AJCP7UBK8IBVMVNR>
- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Squitieri, F., Curcio, G., Landi, D., Palmieri, M.G., Moffa, F., Filippi, M. M., & Vernieri, F. (2017). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behavioral Neurology*, 2017, 7404289. <https://doi.org/10.1155/2017/7404289>
- Naegelin, Y., Saeuberli, K., Schaedelin, S., Dingsdale, H., Magon, S., Baranzini, S., Amann, M., Parmar, K., Tsagkas, C., Calabrese, P., Penner, I.K., Kappos, L. & Barde, Y. A. (2020). Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), 2251-2261. <https://doi.org/10.1002/acn3.51215>
- Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., & Iwakura, Y. (2003). IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 5986-5990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1035999100>
- Oraby, M. I., El Masry, H. A., Abd El Shafy, S. S., & Galil, E. M. A. (2021). Serum level of brain-derived neurotrophic factor in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a potential biomarker for disease activity. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 57 (1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00296-2>
- Pirkhaefi, A. (2018). Evaluation of Cognitive Abilities of Different Groups of Sclerosis Patients and Its Comparison with Healthy People. *Journal of Practice in Clinical Psychology*, 6(2), 111-118. <http://dx.doi.org/10.29252/nirp.jpccp.6.2.111>
- Prokopova, B., Hlavacova, N., Vlcek, M., Penesova, A., Grunnerova, L., Garafova, A., Turcani, P., Kollar, B. & Jezova, D. (2016). Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 302, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.007>
- Rasi Marzabadi, L., Sadigh-Eteghad, S., & Talebi, M. (2021). Circulating inflammatory cytokine levels correlates with cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 12(1), 66-71. <https://doi.org/10.1111/cen3.12613>
- Rostami, A., & Ciric, B. (2013). Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *Journal of the Neurological Sciences*, 333(1-2), 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.002>
- Segal, B. M. (2019). Multiple sclerosis, In Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Jr., Anthony J. Frew, & Cornelia M. Weyand (Eds), *Clinical Immunology (Fifth Edition): Principles and Practice* (pp. 891-902), Fifth Edition, Elsevier Inc.
- Şen, M., Akbayır, E., Mercan, Ö., Arsoy, E., Gencer, M., Yılmaz, V., Küçükali C., Tüzün E, & Türkoğlu, R. (2021). Cytokine–chemokine and cognitive profile of multiple sclerosis

- patients with predominant optic nerve and spinal cord involvement. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 44(3), 411-417. <https://doi.org/10.1080/10790268.2019.1666238>
- Serre-Miranda, C., Roque, S., Santos, N. C., Portugal-Nunes, C., Costa, P., Palha, J. A., Sousa, N. & Correia-Neves, M. (2015). Effector memory CD4+ T cells are associated with cognitive performance in a senior population. *Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2(1), e54. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000054>
- Silakarma, D., & Sudewi, A. A. R. (2019). The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cognitive functions. *Bali Medical Journal*. 8(2): 427- 434. [Link](#)
- Sosa, R. A., Murphey, C., Robinson, R. R., & Forsthuber, T. G. (2015). IFN- γ ameliorates autoimmune encephalomyelitis by limiting myelin lipid peroxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(36), E5038-E5047. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505955112>
- Sundgren, M. (2016). *Cognitive function and neurophysiological correlates in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Ph.D. Dissertation, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45030>
- Tauil, C. B., da Rocha Lima, A. D., Ferrari, B. B., da Silva, V. A., Moraes, A. S., da Silva, F. M., Brandao, C. O, Leonilda, M.B.D. & dos Santos-Neto, L. L. (2020). Depression and anxiety in patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta or fingolimod: Role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and pro-inflammatory cytokines. *Brain, Behavior, & Immunity Health*. 9, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100162>
- Thomas, A. J., Hamilton, C. A., Donaghy, P. C., Martin-Ruiz, C., Morris, C. M., Barnett, N., Olsen, K., Taylor, J.P. & O'Brien, J. T. (2020). Prospective longitudinal evaluation of cytokines in mild cognitive impairment due to AD and Lewy body disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(10), 1250-1259. <https://doi.org/10.1002/gps.5365>
- Thöne, J., Ellrichmann, G., Seubert, S., Peruga, I., Lee, D. H., Conrad, R., Hayardeny, L., Comi, G. Wiese, S. Ralf & Ralf, A. (2012). Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *The American Journal of Pathology*, 180(1), 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.037>
- Vollmer, T., Huynh, L., Kelley, C., Galebach, P., Signorovitch, J., DiBernardo, A., Sasane, R., (2016). Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurological Sciences*, 37(2), 165-179. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2400-1>
- Yoshimura, S., Ochi, H., Isobe, N., Matsushita, T., Motomura, K., Matsuoka, T., Minohara, M. & Kira, J. I. (2010). Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(10), 1178-1188. <https://doi.org/10.1177/1352458510375706>

Investigating the Relationship of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients

Extended Abstract

Aim

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune chronic disease of the central nervous system, in which degeneration of myelin sheath was regarded as the main pathological symptom, and different physical and psychological problems may be caused by the disease (Larocca & King, 2016). MS may be divided into four major types, among them the relapsing remitting type (RRMS) is the most prevalent form of the disease (Sundgren, 2016; Segal, 2019).

Cognitive impairments is substantially frequent in patient with MS. Cognition is typically encompassed of high cerebral functions including information processing, attention, memory, and executive functions. Most of the patients with MS may experience various forms of cognitive dysfunctions, and their quality of life may be affected to different degrees due to the disease (Migliore et.al, 2017). Immunological factors were recognized as the prominent correlatives of MS. Recent researches elucidated that both T cells and B cells play a major role in the pathogenesis of the disorder (Martins et.al, 2011). T cells predominantly release cytokines as the major contributing agent in homeostasis, which alongside neurotrophins and interleukins have been perceived as pathophysiological components of relapsing or expanding of the disease processes (Naegelin et.al, 2020). While it is generally accepted that immunological factors may play a role in multiple sclerosis, but it is not clearly identified that how cognitive functions may be influenced by those factors. In the present study the authors investigated the possible role of gamma-interferon cells (IFN- γ), brain derived neurotrophic factors (BDNF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17) and tumor necrotic factor-alpha (TNF- α), in cognitive functions among Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients, and Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) patients; furthermore, we have compared a newly diagnosed (ND) group of MS patients with the normal people as well.

Materials and Methods

The research design was a correlational study in which participants were 68 patients with definite MS aged 19 to 49 years who were selected through a convenience sampling method. The patients received care by a neurologist in 2021 in Imam Reza Clinic affiliated to Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Inclusion criteria were: (1) MS diagnosis by neurologist, (2) no neurologic/psychiatric diagnosis other than MS, (3) no IV corticosteroid use or MS relapse within 6 weeks of assessment, and (4) no history of developmental disorder. The sample comprised of 23 Newly Diagnosed (ND) patients, 23 Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients, and 22 Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) patients. Their mean duration of disease for each group was 2, 4, and 10 years, respectively. The control group of 22 was selected from normal individuals, and they were matched on different variables including sex, age and education. The ND patients were clinically diagnosed according to McDonald Diagnostic Criteria, and neuropsychological assessment completed prior to pharmacotherapy.

Cognitive functions were assessed using five subtests from a test battery of Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (Benedict et al., 2002). These subtests included the California Verbal Learning Test (CVLT-II) to assess verbal learning and memory, the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) to assess visuospatial memory and orientation ability, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) to assess information processing speed and working memory, the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) to assess verbal fluency, and the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) to assess logical thinking and reasoning. These tests are highly

reliable, with reliability scores ranging from 70 to 95 (Benedict, 2005). Additionally, this battery was normed in Iran by Eshaghi and colleagues (2012), with subtest reliability measured using test-retest methods ranging from 0.66 to 0.82. In the current study, the reliability of these subtest data ranged from 0.78 to 0.92.

The serum levels of five immunological factors, including cytokines IFN- γ , IL-6, TNF- α and IL-17 as well as BDNF were measured using ELISA kits obtained from Karmania Pars Gene Company. The measurements were performed following the manufacturer's instructions in the Immunology Laboratory of Shiraz University of Medical Sciences, and the results were analyzed accordingly.

Data analysis was performed using SPSS version 26. Descriptive statistics were calculated for all demographic and clinical variables. Group differences in cognitive performance and cytokine levels were examined using one-way ANOVA, with post-hoc comparisons. Correlations between cytokine levels, BDNF, and cognitive test scores were calculated using Pearson's correlation coefficients. Additionally, multiple regression analyses were conducted to determine the predictive value of cytokines and BDNF on cognitive functions within each MS subtype.

Findings

The results revealed significant differences in the levels of cytokines IFN- γ and IL-17. Both cytokines were significantly elevated in the RRMS and SPMS groups compared to the control group, while BDNF levels were lower in the ND group relative to both RRMS patients and healthy controls. Specifically, the findings indicated that IFN- γ levels were significantly higher in both RRMS and SPMS groups compared to controls. However, no statistically significant difference was found between the patient groups themselves. BDNF levels were lower in the ND group than in the RRMS group, suggesting a potential protective effect of BDNF that may increase during early stages of disease-modifying treatments. IL-17 levels were significantly elevated in both RRMS and SPMS patients compared to the control group, underscoring the role of this cytokine in MS progression.

In terms of cognitive performance, MS patients, regardless of their disease subtype, performed significantly worse than healthy controls across all cognitive domains. The largest impairments were observed in information processing speed (SDMT) and visuospatial memory (BVMT-R). Newly diagnosed patients demonstrated relatively better performance in visuospatial memory compared to SPMS patients, suggesting that cognitive decline worsens as the disease progresses. SPMS patients exhibited the most significant deficits in information processing speed compared to both ND and RRMS groups. No significant differences were observed between MS subgroups in verbal fluency (COWAT) or executive functioning (D-KEFS), although all MS groups performed worse than controls.

To examine the relationship between immunological factors and cognitive functions, correlation analysis revealed that while no significant relationships were found between cognitive functions and the inflammatory cytokines across groups, BDNF levels exhibited strong positive correlations with cognitive functions in MS patients. Specifically, in the RRMS group, BDNF was significantly correlated with visuospatial memory, orientation ability, and executive functioning. Similarly, in SPMS patients, BDNF levels were positively correlated with visuospatial memory. Interestingly, in the ND group, BDNF was a positive predictor of executive functioning, while IFN- γ had a negative predictive relationship with this cognitive domain.

Simultaneous multiple regression analyses further demonstrated that BDNF was a significant positive predictor of visuospatial memory and executive functioning in RRMS patients, explaining 8% and 41% of the variance in these cognitive domains, respectively. In SPMS patients, TNF- α was found to negatively predict information processing speed, accounting for 10% of the variance in this cognitive function. In newly diagnosed patients, IFN- γ emerged as a negative predictor of executive functioning, while BDNF was a positive predictor. Together, these factors explained 13% of the variance in executive function.

Table 1 presents the regression analysis results for predicting cognitive functions based on immunological factors in the RRMS, SPMS, and newly diagnosed patient groups.

Table 1: Simultaneous Regression Analysis for Predicting Cognitive Functions Based on Immunological Factors

Cognitive Functions	Group	Predictors	B	β	R	R ² A	T	P
Visual-Spatial Memory	RRMS	IFN- γ	-0.01	-0.06	0.54	0.08	-0.27	0.79
		BDNF	1.23	0.46			2.19	0.04
		IL-6	-0.85	-0.22	0.54	0.08	-0.89	0.39
		TNF- α	0.15	0.08			0.32	0.76
		IL-17	0.85	0.25			1.13	0.28
Executive Function	RRMS	IFN- γ	0.03	0.08			0.44	0.66
		BDNF	5.37	0.65			3.80	0.001
		IL-6	-3.89	-0.32	0.74	0.41	-1.62	0.12
		TNF- α	0.58	0.10			0.49	0.63
		IL-17	1.66	0.15			0.88	0.39
Information Processing Speed	SPMS	IFN- γ	0.03	0.30			1.06	0.31
		BDNF	-0.38	-0.06			-0.20	0.84
		IL-6	0.32	0.07	0.56	0.10	0.34	0.74
		TNF- α	-1.31	-0.67			-2.16	0.05
		IL-17	1.82	0.34			1.16	0.26
Executive Function	ND	IFN- γ	-0.14	-0.64			-2.41	0.03
		BDNF	7.18	0.63			2.43	0.03
		IL-6	-2.32	-0.29	0.57	0.13	-1.33	0.20
		TNF- α	1.59	0.27			1.15	0.26
		IL-17	-1.11	-0.14			-0.60	0.56

B: Unstandardized coefficient, **β :** Standardized coefficient, **R:** Model R value, **R²A:** Adjusted R² (percent of variance explained), **T:** T-value, **P:** Significance level

Conclusion

This study aimed to identify the potential role of certain immunological factors in cognitive functions. We measured serum levels of IFN- γ , BDNF, IL-6, TNF- α , and IL-17 in three groups of MS patients, as well as in a group of healthy controls. Significant differences were observed in cognitive functions and serum levels of cytokines (IFN- γ , IL-17) and BDNF in MS patients compared to the control group.

Our findings regarding differences in serum immunological factors revealed significant variations between MS patients and the control group. Specifically, mean IFN- γ levels were significantly higher in RRMS and SPMS patients compared to the control group, but this difference was not observed in ND patients. These results are consistent with previous studies, such as that by Kallaur et al. (2013), who also reported elevated IFN- γ levels in RRMS patients. Overall, IFN- γ is recognized for its role in the pathogenesis of MS and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis.

Similarly, IL-17 levels were significantly elevated in both RRMS and SPMS patients compared to the control group. Studies by Babaloo et al. (2013) and Ashtari et al. (2019) also reported higher serum IL-17 levels in MS patients. Disease progression appears to influence IL-17 levels, which are associated with the severity of MS. IL-17 plays a critical role in enhancing T cell activity and promoting the release of pro-inflammatory mediators like IL-1, IL-6, and TNF- α (Nakae et al., 2003), contributing to endothelial inflammation.

Regarding BDNF, no significant difference was found between the control group and RRMS or SPMS patients. Research on BDNF levels in MS patients has yielded mixed results. Naegelin et al. (2020) reported a small but significant decrease in BDNF levels in MS patients compared to controls. Their findings indicated that MS patients had, on average, 8% lower BDNF levels, with SPMS patients showing lower levels than RRMS patients. Frota et al. (2009) observed that BDNF levels increase

after the relapse phase, suggesting its involvement in MS pathogenesis and the neurotrophins' role in recovery from acute demyelinating lesions.

Cognitive function assessments in this study confirmed that even ND patients exhibit some degree of cognitive impairment compared to healthy controls, indicating that cognitive dysfunction can occur early in MS. SPMS patients showed significantly poorer performance on at least two cognitive tests compared to RRMS and ND patients, which aligns with previous studies demonstrating worse neuropsychological performance in SPMS patients. These findings suggest that cognitive decline worsens as MS progresses, possibly due to frontal lobe damage, which has extensive connections with other brain regions (Migliore et al., 2017).

The relationship between immunological factors and cognitive functions across five cognitive domains was also examined. BDNF emerged as a significant factor in certain cognitive functions, particularly executive functioning. It was an important predictor of visuospatial memory, orientation ability, and executive functioning in RRMS patients, as well as executive functioning in ND patients. These results are consistent with studies showing a correlation between BDNF and cognitive functions, especially in the domain of executive functions (Gajewski et al., 2011; Koven & Collins, 2014). BDNF plays a key role in brain processes such as synaptic plasticity, neuronal proliferation, and neural repair, particularly in the hippocampus and frontal cortex.

Additionally, TNF- α and IFN- γ were identified as important immunological factors influencing cognitive functions. In SPMS patients, TNF- α negatively predicted information processing speed, while IFN- γ negatively predicted executive functioning in ND patients. Higher levels of TNF- α were associated with slower information processing in SPMS patients, and increased IFN- γ levels were linked to poorer executive functioning in ND patients. Previous research has highlighted information processing speed as a major cognitive deficit in MS patients, particularly in advanced stages, with TNF- α playing a role in this impairment (Rasi Marzabadi et al., 2021).

Overall, this study highlights the dysfunction in regulating certain immunological factors and their potential role in neurodegeneration. Cytokines and neurotrophins, such as BDNF, IFN- γ , and TNF- α , may serve as useful biomarkers for predicting cognitive functions in MS patients. However, this study had limitations, including a relatively small sample size and the restriction to a single clinical center. Future studies with larger, more diverse samples are recommended. Additionally, longitudinal research is needed to assess the progression of cognitive impairment and its relationship with immunological factors over time, especially in MS patients in Iran.

Keywords: autoimmunity, brain-derived neurogenesis factor, cognitive functions, inflammatory cytokines, multiple sclerosis

Acknowledgements:

The authors wish to thank all who helped in carrying out the research including Multiple Sclerosis Patients for their participation in the current research.

Conflict of interest:

There is no conflict of interest for this submission to be declared.

Ethical issues:

This study was admitted and approved by the ethics committee of the Isfahan University Council by the number (IR.UI.REC.1399.097).

Disclaimers:

We hereby declare that paper is our own and autonomous work. All sources and aids used have been indicated as such. All texts either quoted directly or paraphrased have been indicated by in-text citations. Full bibliographic details are given in the reference list. This work has not been submitted to any other journal.

Source(s) of support/funding:

This research received no external funding.

References

- Ashtari, F., Madanian, R., Shaygannejad, V., Zarkesh, S. H., & Ghadimi, K. (2019). Serum levels of IL-6 and IL-17 in multiple sclerosis, neuromyelitis optica patients and healthy subjects. *International Journal of Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology*, 11(6), 267-273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6971496/>
- Babaloo, Z., Khajir Yeganeh, R., Farhoodi, M., Baradaran, B., Bonyadi, M., & Aghebati, L. (2013). Increased IL-17A but decreased IL-27 serum levels in patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Immunology*. 10(1), 47-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502338/>
- Benedict, R. H. (2005). Effects of using same-versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 727-736.
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G.J, Fisk, J.D., Langdon, D.W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N.G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M. & Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>
- Eshaghi, A., Riyahi-Alam, S., Roostaei, T., Haeri, G., Aghsaei, A., Aidi, M.R., Pouretamad, H.R., Zarei, M., Farhang, S., Saeedi, R., Nazeri, A., Ganjgahi, H., Etesam, F., Azimi, A.R., Benedict, R. H. B, Sahraian, M. A. (2012) Validity and reliability of a Persian translation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Clinical Neuropsychology*, 26, 975- 984. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.694912>
- Frota, E. R. C., Rodrigues, D. H., Donadi, E. A., Brum, D. G., Maciel, D. R. K., & Teixeira, A. L. (2009). Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neuroscience Letters*, 460(2), 130-132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.057>
- Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Golka, K., Falkenstein, M., & Beste, C. (2011). The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2327e7-2327e19. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.010>
- Kallaur, A. P., Oliveira, S. R., Delicato de Almeida, E. R., Kaminami Morimoto, H., Lopes, J., de Carvalho Jennings Pereira, W. L., Marques Andrade, R., Muliterno Pelegrino, L., Donizete Borelli, S., Kaimen-Maciel, D. R., & Vissoci Reiche, E. M. (2013). Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Molecular Medicine Reports*, 7(3), 1010-1020. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1256>
- Koven, N. S., & Collins, L. R. (2014). Urinary brain-derived neurotrophic factor as a biomarker of executive functioning. *Neuropsychobiology*, 69(4), 227-234. <https://doi.org/10.1159/000362242>
- Larocca, N. G. & King, M. (2016). *Managing Cognitive Problems in MS*, National MS Society. <https://ncrgea.com/wp-content/uploads/2024/04/Brochure-Managing-Cognitive-Problems.pdf>
- Martins, T. B., Rose, J. W., Jaskowski, T. D., Wilson, A. R., Husebye, D., Seraj, H. S., & Hill, H. R. (2011). Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay. *American Journal of Clinical Pathology*, 136(5), 696-704. <https://doi.org/10.1309/AJCP7UBK8IBVMVNR>

- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Squitieri, F., Curcio, G., Landi, D., Palmieri, M.G., Moffa, F., Filippi, M. M., & Vernieri, F. (2017). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behavioral Neurology*, 2017, 7404289. <https://doi.org/10.1155/2017/7404289>
- Naegelin, Y., Saeuberli, K., Schaedelin, S., Dingsdale, H., Magon, S., Baranzini, S., Amann, M., Parmar, K., Tsagkas, C., Calabrese, P., Penner, I.K., Kappos, L. & Barde, Y. A. (2020). Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), 2251-2261. <https://doi.org/10.1002/acn3.51215>
- Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., & Iwakura, Y. (2003). IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 5986-5990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1035999100>
- Rasi Marzabadi, L., Sadigh-Eteghad, S., & Talebi, M. (2021). Circulating inflammatory cytokine levels correlates with cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 12(1), 66-71. <https://doi.org/10.1111/cen3.12613>
- Segal, B. M. (2019). Multiple sclerosis, In Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Jr., Anthony J. Frew, & Cornelia M. Weyand (Eds), *Clinical Immunology (Fifth Edition): Principles and Practice* (pp. 891-902), Fifth Edition, Elsevier Inc.
- Sundgren, M. (2016). *Cognitive function and neurophysiological correlates in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Ph.D. Dissertation, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45030>