

Hipokampal Antikorları Olan Multipl Skleroz Hastalarında Bilişsel İşlev Bozukluğu

Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients with Hippocampal Antibodies

Erdil ARSOY¹, Hande YÜCEER², Beyzanur YALÇIN², Sedat GÜNBEK², Melike TEZEL²,
Recai TÜRKÖĞLU¹, Erdem TÜZÜN²

¹İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıbbi Araştırma Enstitüsü, Nörobilim Bölümü, İstanbul, Türkiye

Multipl skleroz (MS), biriken nörodejenerasyon ve aksonal hasar nedeniyle zamanla somatik ve bilişsel bozulmaya neden olan kronik bir otoimmün demiyelinizan hastalıktır. Altta yatan etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış ve öncelikle hücre immünitinin aracılık ettiği düşünülse de, biriken kanıtlar anti-nöronal antikorların da hastalık mekanizmasında yer alabileceğini düşündürmektedir (1). Özellikle, bazı MS hastalarında hipokampal ve serebellar nöronların aksonal projeksiyonları ile etkileşime giren serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) antikorları tespit edilmiştir (2,3). Ayrıca, MS hastalarında bulunabilen nörofascin antikorlarının pasif transferinin deney hayvanlarında kompleman aracılı aksonal hasarı indüklediği gösterilmiştir (4). Otoantikorlar, kompleman aktivasyonu ve hücre aracılı sitotoksitesite yoluyla MS'in hastalık mekanizmalarına potansiyel olarak katkıda bulunabilir (1).

Öne Çıkan Noktalar

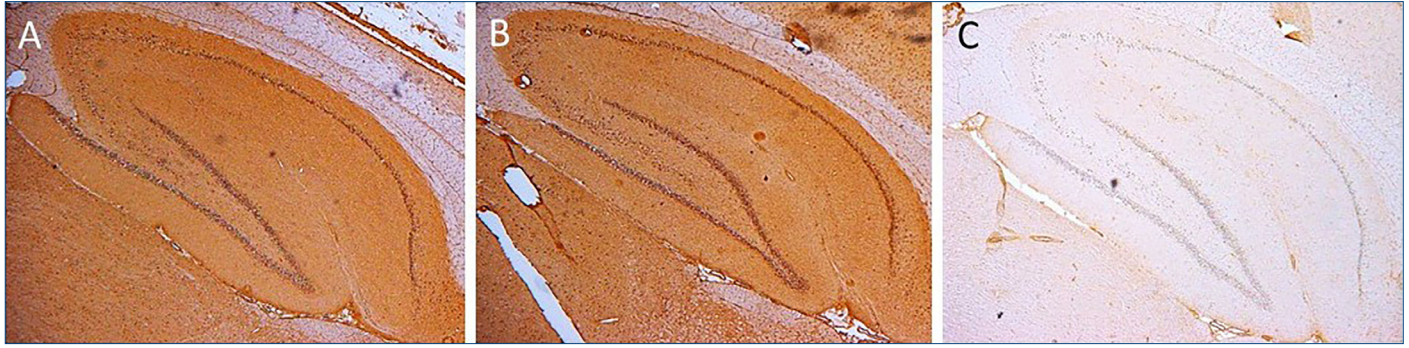
- MS hastalarında anti nöronal antikorlar bulunur.
- MS'de hipokampal antikorlar bilişsel bozukluk ile ilişkilidir.
- MS hastalarının nöronal antikorları beyin örneklerinde farklı bağlanma şekilleri gösteriyor.

MS'teki bilişsel bozulmanın anti-nöronal antikorlarla ilişkili olup olmadığını araştırmak için, revize edilmiş McDonald kriterlerini karşılayan 58 ataklı yineleyici MS (RRMS) hastasından (41,9±10,7 yaş; 41 kadın) ve 35 yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrolden serum topladık ve Tablo 1'de listelenen bir dizi nöropsikolojik ve psikiyatrik test uyguladık. Tüm RRMS hastaları remisyondaydı, son üç ay içinde steroid tedavisi almamışlardı, eşlik eden malign, otoimmün/enfeksiyöz bozuklukları yoktu ve immünomodülatör ilaç tedavisi görüyorlardı (Tablo 1). Çalışma, etik kurul tarafından onaylanmış ve tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onamlar alınmıştır.

İyi karakterize edilmiş anti-nöral antikorlar (NMDAR, LGI1, CASPR2, GABAB reseptörü, AMPA reseptörü, GAD, MOG, Aqp-4), hücre bazlı test kullanan ticari kitlerle (Euroimmun, Luebeck, Almanya) tüm katılımcıların serumlarında negatif bulunmuştur. Karakterize edilmemiş anti-nöronal antikorların tanımlanması için indirekt immünohistokimya kullanılmıştır. Bu test, bir gece boyunca paraformaldehitte fikse edilmiş sıçan beyninin dondurulmuş 10 µm kalınlığındaki kesitleriyle, hasta ve kontrol serumları (1:200, 4°C'de bir gece inkübasyon), biyotin işaretli anti-insan sekonder IgG (1:1000, oda sıcaklığında 2 saat) ve avidin-biyotin-peroksidaz yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (5). 13 RRMS hastasının serum IgG'si ağırlıklı olarak hipokampal nöropil ile belirgin reaktivite gösterirken (Şekil 1A,B), kalan RRMS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin serumları reaktivite göstermemiştir (Şekil 1C). Hipokampal antikorlar için son nokta titreleri 11 seropozitif hasta için 1:200 (n=4)-1:400 (n=7) ve kalan 2 hasta için 1:800-1:1600 idi.

Hipokampal antikorlu olan ve olmayan MS hastaları benzer demografik ve klinik özellikler gösterdi. Ayrıca psikoz (Gözlerden Zihni Okuma Testi ve Kişilerarası Tepkisellik Endeksi) ve depresyon (Beck Envanteri) riskini değerlendiren psikiyatrik test puanları ile sözel hafıza, öğrenme (California Sözlü Öğrenme Testi-II) ve dili de (Boston Adlandırma testi) değerlendiren bilişsel test puanları benzerdi. Buna karşın, hipokampal antikor pozitif hastalar, sürekli dikkat, zihinsel işlem hızı, sözel akıcılık ve zihinsel esneklik gibi yürütücü işlevleri değerlendiren Sembol Rakam Modaliteleri ve Kontrollü Sözlü Kelime İlişkilendirme Testlerinde (Tablo 1) daha kötü skorlar göstermişti.

Cite this article as: Arsoy E, Yuceer H, Yalçın B, Günbek S, Tezel M, Türkoğlu R ve ark. Hipokampal Antikorları Olan Multipl Skleroz Hastalarında Bilişsel İşlev Bozukluğu. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:293-295.



Şekil 1. Multipl skleroz (MS) hastalarının serumlarıyla, dondurulmuş sıçan beyin kesitlerinin immünoetiketlenmesi. İki MS hastasının (A, B) serum IgG'si hipokampus ile güçlü immünoreaktivite (kahverengi renk) gösterirken, başka bir MS hastasının (C) serum IgG'si immünoreaktivite göstermez. Boyama, hematoksin (mavi renk) karşı boyama (orijinal büyütme 4x) ile avidin-biotin-peroksidaz tekniği ile gerçekleştirildi.

Tablo 1. Hipokampal antikorları olan ve olmayan ataklı yineleyici multipl skleroz (RRMS) hastalarının klinik özellikleri ve bilişsel test skorlarının karşılaştırılması.

	Hipokampal antikorları negatif (n=45)	Hipokampal antikorları pozitif (n=13)	p değeri
Yaş	42,9 ± 10,2	38,4 ± 12,0	0,115
Cinsiyet (kadın/erkek)	30/15	11/2	0,211
MS süresi (yıl)	9,8 ± 6,6	8,5 ± 7,7	0,285
Atak sayısı	4,9 ± 3,0	4,7 ± 2,3	0,378
EDSS	3,0 ± 1,1	2,9 ± 0,9	0,318
İlerleme indeksi	0,5 ± 0,4	0,8 ± 0,8	0,110
İmmünomodülatör ilaçlar			
İnterferon beta	6	0	0,722
Fingolimod	9	2	
Teriflunomid	6	2	
Dimetil fumarat	5	1	
Ocrelizumab	11	5	
Natalizumab	8	3	
California Sözlü Öğrenme Testi-II			
Hatırlanan toplam kelime sayısı	43,8 ± 11,1	46,7 ± 10,3	0,200
Sembol Rakam Modaliteleri Testi	39,2 ± 10,0	31,9 ± 10,8	0,031
Boston Adlandırma Testi			
Spontan adlandırma	26,5 ± 3,0	27,1 ± 3,5	0,306
Fonemik ipucu	2,4 ± 1,6	2,5 ± 2,1	0,453
Semantik ipucu	0,6 ± 1,0	0,3 ± 0,6	0,112
Parafazi	0,3 ± 0,9	0,2 ± 0,4	0,198
Kontrollü Sözlü Kelime İlişkilendirme Testi			
Hayvan kelimelerinin sayısı	22,3 ± 9,6	18,3 ± 4,5	0,023
K-A-S kelimelerinin sayısı	32,5 ± 4,2	27,4 ± 5,2	0,036
Toplam	52,7 ± 12,2	45,5 ± 7,5	0,040
Beck Depresyon Envanteri	15,4 ± 10,0	14,1 ± 9,2	0,332
Gözlerden Zihni Okuma Testi	20,6 ± 5,1	20,9 ± 3,9	0,405
Kişilerarası Tepkisellik Endeksi	63,8 ± 13,2	64,8 ± 12,0	0,393

Sayısal değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilir. EDSS, genişletilmiş engellilik durumu ölçeği. p değerleri kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için Student t-testi ile elde edilir. Anlamlı p değerleri kalın karakterlerle gösterilir.

Çalışmamızda bulunan immün boyama paterni, daha önceki iki çalışmada bulunanları oldukça benzerdir (2,3). Bu antikorların varlığını doğruladık ve ayrıca ilk kez bozulmuş yürütücü işlevleri ile ilişkisini bulduk. İlginç bir şekilde, anti-hipokampal antikorlar, hipokampal ağ ile daha tipik olarak ilişkilendirilen hafıza kaybı veya psikiyatrik semptomlarla bağlantılı değildi. Bununla birlikte, hipokampusün dorsal dikkat ve merkezi yürütme ağlarıyla etkileşime girdiği iyi bilinmektedir ve bu nedenle hipokampal antikorlar,

diğer bölgelerle işlevsel bağlantı kuran ve hipokampusle ilişkili bilişsel işlevin oluşumunu destekleyen hipokampal kuyruktaki aksonal projeksiyonların zarar görmesi yoluyla yürütme işlevlerine müdahale edebilir (6).

Bir sınırlama olarak, çalışmaya alınan tüm hastalar halihazırda bilinen bir tanıya sahip kronik MS hastaları olduğundan ve bu nedenle BOS toplanması etik kurul tarafından onaylanmadığından, anti-nöronal antikorları

BOS'ta test edemedik. Ayrıca, oluşturulan hipokampal antikorların hedef antijenleri tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, sonuçlarımız MS'in otoantikör aracılı bir alt tipinin var olabileceği veya en azından anti-nöronal antikorların bilişsel bozulmaya katkıda bulunabileceği fikrine daha fazla destek sağlamaktadır. Bu otoantikörlerin bağlanma bölgelerinin ve patojenik etkilerinin daha fazla karakterize edilmesi, MS'in yeni patojenik mekanizmalarının tanımlanmasına yol açabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ET, RT, EA; Tasarım- EA, RT, BY, HY ; Denetleme- RT, EA; Kaynaklar- ET, RT, SG; Malzemeler- BY, SG, MT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HY, MT, BY, ET, EA; Analiz ve/veya Yorum- ET, HY, BY; Literatür Taraması- MT, SG, EA; Yazıyı Yazan- ET, BY, RT; Eleştirel İnceleme- HY, BY, MT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu makalede yer alan çalışma ile ilgili herhangi bir fon bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Höftberger R, Lassmann H, Berger T, Reindl M. Pathogenic autoantibodies in multiple sclerosis - from a simple idea to a complex concept. *Nat Rev Neurol* 2022; 18: 681-688. [\[Crossref\]](#)
2. Hahn S, Trendelenburg G, Scharf M, Denno Y, Brakopp S, Teegen B, et al. Identification of the flotillin-1/2 heterocomplex as a target of autoantibodies in bona fide multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 123. [\[Crossref\]](#)
3. Endres D, Rauer S, Venhoff N, Süß P, Dersch R, Runge K, et al. Probable autoimmune depression in a patient with multiple sclerosis and antineuronal antibodies. *Front Psychiatry* 2020; 11: 745. [\[Crossref\]](#)
4. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 2007; 204: 2363-2372. [\[Crossref\]](#)
5. Nagata N, Kanazawa N, Mitsuhata T, Iizuka M, Nagashima M, Nakamura M, et al. Neuronal surface antigen-specific immunostaining pattern on a rat brain immunohistochemistry in autoimmune encephalitis. *Front Immunol* 2023; 13: 1066830. [\[Crossref\]](#)
6. Zarei M, Beckmann CF, Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Oghabian MA, Sanz-Arigita EJ, et al. Functional segmentation of the hippocampus in the healthy human brain and in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2013; 66: 28-35. [\[Crossref\]](#)