





دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع:

بررسی ارتباط خستگی و یافته های مغز و نخاع در
بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به
انجمن MS ایران

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر فاطمه خمسه

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر سیده مریم وحدت شریعت پناهی

نگارش:

دکتر زینب امّی

شماره پایان نامه: ۴۵۶۸

سال تحصیلی: ۱۳۸۹



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY
College of Medicine

THESIS:
FOR DOCTORATE OF MEDICINE

Subject:

**Fatigue in multiple sclerosis: Cross-sectional
correlation with brain & cervical MRI
findings**

Thesis Adviser:

Dr. F. Khamseh

Consultant Adviser:

Dr. M. Shariat Panahi

Written By:

Dr. Zainab Ommi

Year: 2010

No:4568

شفا بخشا!

تو دانش پزشکی را واسطه تحقق اراده خویش در شفای بیماران و جلوه ای از
رأفت ربوبی در مسکین آلام دردمندان قرار داده ای.

توفیق ده تا رضای تو را با خدمت شایسته، استوار و سنجیده نسبت به بندگان تو

بیابم.

تقدیم بہ مادر م

کہ ہفت آسمان وجود م مسخر عشق اوست

مادر عزیز م

آنچہ را آموختہ ام و نگاشتہ ام و دارم از صدقہ وجود پر مہر توست و

بہ تو تقدیم می کنم .

تقدیم بہ روح پاک پدرم

بہ او کہ نام پر افتخارش، ہموارہ سر بلندم نموده است۔ بہ او کہ

ہموارہ در پرتو تلاشش آسودہ زیستم، و حضور اطمینان بخشش

بزرگترین تکیہ گاہ زندگی ام است۔

تقدیم بہ:

یگانہ خواہر عزیزم زہرا، بہ پاس مہر و محبت بی پایانش

تقدیم بہ:

ہمہ عزیزانم کہ صمیمانہ و جاودانہ دوستیامی دارم

تقدیم به استاد عزیزم، سرکار خانم دکتر ختمه:

که کلامشان، روزنه‌ی امید برای بیماران و هرکامشان، سرمنشقی نو و
قدم نهادن در راهشان، آرزوی ماست.

تقدیم به استاد گرانقدرم، سرکار خانم دکتر شریعت پناهی:

به خاطر راهنمایی‌ها و مساعدت‌های بی‌دریغ و حمایت دلسوزانه و صمیمانه‌شان.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسي
۳	فصل اول
۴	مقدمه
۶	بيان مسئله (بررسي متون جنين شناسي)
۷	آناتومي
۱۰	پاتوژنز
۱۱	فيزيولوژي
۱۲	ايدميولوژي
۱۴	ايمونولوژي
۱۵	علائم باليني
۲۱	خستگي
۲۲	اندازه گيري خستگي
۲۴	تشخيص
۲۸	پروگنوز
۳۰	درمان
۳۰	EDSS
۳۹	مطالعات پيشين
۴۲	فصل دوم
۴۳	روش انجام مطالعه

۴۳	نوع مطالعه
۴۳	جمعیت مورد مطالعه
۴۳	روش آنالیز داده ها
۴۴	حجم نمونه
۴۴	معیار های ورود به مطالعه
۴۴	معیار های خروج از مطالعه
۴۵	روش انجام مطالعه
۴۶	تعریف مفاهیم
۴۶	اهداف مطالعه
۵۶	فصل سوم
۵۷	یافته ها
۶۳	فصل چهارم
۶۴	بحث و نتیجه گیری
۶۷	پیشنهادات
۶۸	پیوست ها
۱۲۸	منابع فارسی
۱۲۹	منابع انگلیسی (References)
۱۳۰	Abstract
۱۳۲	پرسشنامه
۱۳۶	فرم گزارش MRI

فهرست جداول

صفحه	عنوان
١٣	Risk of developing MS
١٥	Initial Symptoms of MS
٣١	EDSS
٤٠	DSM-IV-TR Research Criteria
٨٠	Mean of age
٦٩	Frequency of gender
٧٠	Frequency of education
٧١	Frequency of marriage state
٧١	Frequency of fatigue duration
٧١	Frequency of MS duration
٧٢	First symptoms
٧٣	Frequency of functional score
٧٦	Frequency of lesions site
٨٠	Correlation between fatigue & age
٨١	Correlation between fatigue & gender
٨٢	Correlation between fatigue & education

۸۳	Correlation between fatigue & marriage
۸۴	Correlation between fatigue & EDSS
۸۵	Correlation between fatigue & lesions load
۸۷	Correlation between fatigue & brain atrophy
۸۸	Correlation between fatigue & cervical atrophy
۸۹	Correlation between fatigue & functional score
۹۷	Correlation between fatigue & lesions' site
۹۹	Correlation between EDSS & lesions load
۱۰۰	Correlation between EDSS & functional score
۱۰۷	Correlation between EDSS & lesions' site
۹۹	Correlation between EDSS & brain atrophy
۹۹	Correlation between EDSS & cervical atrophy
۱۲۴	Correlation between fatigue duration & lesions' load
۱۲۴	Correlation between MS duration & lesions' load
۱۲۵	Correlation between fatigue duration & atrophy
۱۲۷	Correlation between MS duration & atrophy

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
٦٩	Frequency of gender
٧٠	Frequency of education
٧٢	First symptoms
٨١	Correlation between fatigue & gender
٨٢	Correlation between fatigue & education
٩٠-٩٦	Correlation between fatigue & functional score
٩٨	Correlation between fatigue & right periventricular lesions
١٠٠-١٠٦	Correlation between EDSS & functional score
١٠٨-١٢٣	Correlation between EDSS & lesions' site
٩٩	Correlation between EDSS & brain atrophy

چکیده

موضوع: بررسی ارتباط خستگی و یافته های مغز و نخاع در بیماران مبتلا به

مولتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به انجمن MS ایران

نام و نام خانوادگی: زینب امی

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر فاطمه خمسه

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر سیده مریم وحدت شریعت پناهی

کد پایان نامه : ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۲۰۸۴

شماره دانشجویی : ۸۱۴۶۶۲۰۸

شماره پایان نامه : ۴۵۶۸

تاریخ دفاع : ۸۹/۳/۴

سابقه هدف: MS یکی از شایعترین اختلالات نورولوژیک ناتوان کننده است که با تریاد التهاب ، demyelination ، و گلیوزیس نوروها مشخص می شود . بیش از ۲٫۵ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند و بیشترین شیوع آن در بالغین جوان است . یکی از شایعترین علائم MS ، خستگی می باشد که حدود ۹۰ % بیماران به آن دچارند . با وجودیکه fatigue ، شایعترین علت ناتوانی بیماران MS می باشد ، هنوز پزشکان در تشخیص و درمان آن با مشکل مواجه اند . MRI با نشان دادن ۹۵% ضایعات ، روش تشخیصی مناسبی برای MS می باشد . بر اساس برخی مطالعات ، کیفیت زندگی در مبتلایان به MS با ضایعات مغزی موجود در MRI مرتبط می باشد ؛ با توجه به این مسئله به طور غیرمستقیم می توان انتظار داشت که ضایعات مغزی با خستگی نیز در ارتباط باشند . اما از آنجایی که تا به حال بررسی های محدودی در این زمینه انجام شده است ، لذا تصمیم گرفتیم در این مطالعه به بررسی ارتباط خستگی و یافته های مغز و نخاع موجود در MRI بیماران مبتلا به MS بپردازیم .

روش مطالعه:

این تحقیق یک بررسی Analytical است که به صورت cross-sectional بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به MS و درجاتی از خستگی مراجعه کننده به انجمن MS ایران در سال ۸۹-۸۸ انجام گردیده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران افسرده و بیماران مصرف کننده داروهای آنتی دپرسانت، آمانتادین، پمولین، متیل فنیدیت، مدافینیل می باشد. بررسی fatigue با اندازه گیری fatigue score انجام شد. EDSS نیز با معاینات بالینی اندازه گیری شد. و سپس MRI مغز و نخاع گردنی بیماران از لحاظ تعداد و محل پلاکها و آتروفی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها:

یافته ها نشان دادند که بین تعداد پلاک ها در مغز و نخاع گردنی با fatigue score و شدت EDSS و نیز بین آتروفی مغز و نخاع گردنی با fatigue score ارتباطی وجود نداشت. اما رابطه آماری معناداری بین شدت EDSS و آتروفی مغز ($p < 0.05$) و نیز بین پلاک های پری و نتریکولار راست ($p < 0.05$) با fatigue score و همچنین بین fatigue score با pyramidal ($p < 0.01$) و نیز بین EDSS و pyramidal func. و bowel-bladder func. و cerebellar func. ($p < 0.01$) وجود داشت.

نتیجه گیری:

بر اساس این مطالعه، بین پلاک های مناطق پری و نتریکولار راست با میزان fatigue score و نیز بین EDSS و آتروفی مغز رابطه آماری معناداری وجود داشت. ولی بین تعداد پلاک ها و آتروفی با fatigue score و همچنین بین شدت EDSS و تعداد پلاک ها رابطه آماری معناداری یافت نشد.

فصل اول

مقدمه

مقدمه:

مولتیپل اسکلروزیس (multiple sclerosis) با تریاد التهاب ، demyelination ، و گلیوزیس نورونها مشخص می شود. سیر این بیماری اغلب پیشرونده است و غالباً مراحل عود و فروکش های متناوب در آن مشاهده می شود که با تشکیل یکسری ضایعات پایدار (پلاک های دمیالینیزان) در هر مرحله در نهایت منجر به ناتوانی فیزیکی در بیماران می شود. ضایعات سیستم اعصاب مرکزی در این بیماری به صورت منتشر در زمان و مکان به وجود می آید.

این بیماری یکی از شایعترین اختلالات نورولوژیک است که ۵۰۰۰۰۰-۳۵۰۰۰۰۰ نفر را در ایالات متحده گرفتار کرده است و بیشترین شیوع آن در بالغین جوان و در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال است. در جوامع غربی MS بعد از تروما شایعترین علت مهم برای ناتوانی نورولوژیک در بالغین جوان می باشد. بیش از ۲/۵ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند و در هر هفته ۲۰۰ مورد جدید تشخیص داده می شود. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک شیوع بیماری با افزایش فاصله از استوا بیشتر می شود و هیچ جمعیت پرخطری از جهت ابتلا به بیماری بین مدارهای ۴۰° شمالی و ۴۰° جنوبی وجود ندارد. این بیماری زنان را ۲ برابر مردان مبتلا می کند. میزان شیوع آن در ایران بر اساس قرارگیری آن در خاور میانه ۵-۳۰ در هر صد هزار نفر است. البته در مطالعه ای که دکتر اعتمادی فر و همکاران وی در شهر اصفهان انجام دادند این میزان ۳۵٫۵ در هر صد هزار نفر است. شیوع MS در برخی کشورهای دیگر بالاتر است؛ به عنوان مثال در ایتالیا حدود ۳ برابر و ۹۴ در هر صد هزار نفر است.

مطالعه بر روی دوقلوها ، بروز خانوادگی گاهگاهی و ارتباط قوی بین بیماری و برخی آنتی ژنهای (HLA(HLA-DR₂)) مطرح کننده ی یک استعداد ژنتیکی است . شواهد حاضر حاکی از آن است که این بیماری اساس خود ایمنی دارد.

علائم بالینی مولتیپل اسکلروزیس شامل خستگی (Fatigue) ،علائم موتور شامل ضعف (weakness) وspasticity،علائم حسی مانندnumbness,paresthesia و درد شامل Trigeminal Frequency ,Urgency ,neuralgia و مشکلات مثانه شامل Dysaesthesia new ، Constipation ، اختلالات عملکرد جنسی مثل Impotency ،اختلال بلع، بینایی مثل Diplopia ، Blurred vision ، optic neuritis و نوبیستاگموس،اختلالات مخچه مثل ataxia،Intention tremor نیز از تظاهرات دیگر این بیماری است. این بیماران اکثراً" دچار اختلالات cognitive، کاهش حافظه ، فراموشی و سرگیجه نیز می شوند.افسردگی از علائم شایع و صرع و آفازیا از علائم نادر این بیماری می باشد.

خستگی (fatigue) یکی از شایعترین علائم بالینی مولتیپل اسکلروزیس و مهمترین عامل ناتوان کننده ی بیماران می باشد که حدود ۹۰% بیماران رادرگیری کند و در ۵۰% این تعداد خستگی متوسط یا شدید می باشد.باوجود چنین شیوعی تشخیص و درمان خستگی بسیار مشکل می باشد که این به علت فاکتورهای متنوع و تعاریف مختلف خستگی می باشد.

تشخیص MS براساس علائم بالینی ،معاینه فیزیکی و اقدامات پاراکلینیکی صورت می گیرد. MRI روش تشخیصی غیرتهاجمی و مناسبی برای MS می باشد که ۹۵% ضایعات را نشان می دهد. افزایش نفوذ پذیری عروق به دلیل شکسته شدن BBB, توسط نشت گادولینیوم (IV) به داخل پارانشیم تشخیص داده می شود. این اتفاق در مراحل اولیه تشکیل پلاک های MS

رخ مي دهد و به عنوان يك ماركر مفيد جهت تشخيص التهاب به كار مي رود. Enhancement of Gd حدود ۱ ماه باقي مي ماند ولي پلاكهاي فوكال بوجود آمده به صورت مناطق هايپرسينگنال (T2W) در مكانهاي مختلف ماده سفيد مغز، ساقه مغز، عصب بينايي و نخاع براي هميشه باقي مي مانند.

برخي مطالعات نشان دادند كه كيفيت زندگي در مبتلايان به MS با ضايعات مغزي موجود در MRI مرتبط مي باشد؛ با توجه به اين مسئله به طور غيرمستقيم مي توان انتظار داشت كه ضايعات مغزي با خستگي نيز در ارتباط باشند. اما از آنجايي كه تا به حال بررسي هاي محدودتي در اين زمينه انجام شده است، اين مسئله نيازمند بررسي هاي بيشتري مي باشد؛ لذا تصميم گرفتيم در اين مطالعه به بررسي ارتباط خستگي و يافته هاي مغز و نخاع موجود در MRI بيماران مبتلا به MS بپردازيم.

بيان مسئله (بررسي متون)

جنين شناسي:

در شروع سومين هفته ي رشد، دستگاه عصبي مركزي به صورت يك ضخيم شدن اکتودرم به نام صفحه عصبي ايجاد مي شود. اين صفحه در ناحيه ي primitive pit قرار دارد و به زودي كناره هاي جانبي آن neural folds نامي سازد. اين چين ها تبديل به neural tube مي گردد. نوروبلاست يا سلول عصبي اوليه منحصرًا بر اثر تقسيم سلولهاي نورو اپي تليال ايجاد مي شوند. در آغاز اين سلولها داراي يك استطاله مركزي مي باشند كه به داخل مجرا كشيده مي شود (Transient Dendrite) اما هنگامي كه اين سلولها به لايه ي پوشاننده مهاجرت مي كنند، اين استطاله از بين مي

رود و نوروبلاست ها به طور موقت گرد می گردند که به نام نورو بلاست های بی قطب (Apolar Neuroblast) نامیده می شوند. با تمایز بیشتر دو استتاله تازه سیتوپلاسمی در دوسوی، در مقابل هم، در تنه سلول ظاهر می شود و به این طریق نوروبلاست دو قطبی (Bipolar Neuroblast) را می سازند. در یک انتهای سلول استتاله به سرعت طویل می گردد تا آکسون اولیه (Primitive Axon) را تشکیل دهد، و استتاله ی واقع در انتهای دیگر دارای تعدادی شاخه های سیتوپلاسمی می گردد که دندریت های اولیه (Primitive Dendrites) نامیده می شود. در این زمان سلول را نوروبلاست چند قطبی (Multipolar Neuroblast) می خوانند و با تکامل بیشتر تبدیل به سلولهای عصبی بالغ یا نرون (neuron) می گردند. میلین دار شدن اعصاب محیطی توسط سلولهای نوریلما یا سلولهای شوآن (Neurilemma Cells or Cells of Schwann) صورت می گیرد. این سلول ها از ستیغ عصبی منشأ گرفته به طرف محیط مهاجرت کرده و خود را به دور آکسون ها می پیچانند و بدین ترتیب یک غلاف نوریلمی ایجاد می شود. در شروع ماه چهارم زندگی جنینی بسیاری از رشته های عصبی یک منظره سفیدرنگی به خود می گیرند که در نتیجه ی رسوب ماده ی میلین که این ماده به توسط پیچ خوردگی های مکرر غشاء سلول شوآن در اطراف آکسون ایجاد می شود، می باشد.

آناتومی:

سیستم عصبی مرکزی شامل مغز و نخاع است. مغز (Brain) شامل مخ، مخچه و ساقه مغزی باشد. دستگاه خارج هرمی (Extrapyramidal system) و دستگاه کناره ای یا لیمبیک که به صورت هسته ها و راه های عصبی ویژه ای هستند نیز در مغز قرار دارند. مخ (cerebrum)