

۶۲۵۹

" دانشگاه ملی ایران "  
\*\*\*\*\*

" دانشکده پزشکی "  
\*\*\*\*\*

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع :

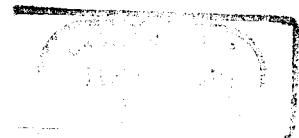
بررسی درباره اتیولوژی و پاتوژنز Multiple Sclerosis

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر رضا سلطانی نسب

نگارش :

بهزاد بصیرگیلانسی



" سوگند نامه پزشکی ( اعلامیه ژنو/ ۱۹۴۷ ) "

هم اکنون که حرفه پزشکی را برای خود اختیار میکنم با خود عهد می بندم  
که زندگی را یکسرووقف خدمت به بشریت ندایم .

احترام و تشکرات قلبی خود را بعنوان دین اخلاقی و معنوی  
به پیشگاه اساتید محترم تقدیم میدارم ، و سوگند یاد میکنم که وظیفه  
خود را با وجدان و شرافت انجام دهم .

اولین وظیفه من اهمیت و بزرگی شماری سلامت بیمارانم خواهد  
بود ، اسرار بیمارانم را همیشه محفوظ خواهم داشت ، شرافت و حیثیت  
پزشکی را از جان و دل حفظ خواهم کرد .

همکاران من برادران من خواهند بود ، دین ، ملیت ، نژاد  
و عقاید سیاسی و موقعیت اجتماعی هیچگونه تأثیری در وظایف پزشکی  
من نسبت به بیمارانم نخواهد داشت .

من در هر حال به زندگی بشر کمال احترام را مبذول خواهم داشت  
و هیچگاه معلومات پزشکی ام را برخلاف قوانین بشری و اصول انسانی بکار  
نخواهم برد .

آزادانه و شرافت خود سوگند یاد میکنم ، آنچه را که قول داده ام  
انجام دهم .

” فهرست مطالب ”

\*\*\*\*\*

صفحه

مقدمه

۱/

بافت عصبی

۷/

: Multiple Sclerosis

تعریف

۱۰/

شیوع

۱۱/

عوامل تشدید کننده

۱۲/

علائم بالینی

۱۳/

اتیولوژی و پاتوژنز :

یافته های آسیب شناسی :

— یافته های ماکروسکوپی

۲۰/

— یافته های میکروسکوپی

۲۳/

— تغییرات اکسون ها

۳۸/

— تغییرات سلولهای عصبی

۴۲/

— تغییرات گلیا

۴۳/

— واکنش های التهابی

۵۵/

ب

- ۶۲/ پاتوزنرعلت وشكل ضایعات وامكانات اتیولوژیک
- ۷۳/ ویروس هابمنوان عوامل اتیولوژیک
- ۸۳/ دلائل الکترومیکروسکوپی برله وعلیه وجود عامل ویروسی در <sup>کها</sup> ریلا
- ۹۳/ سرخک و M.S
- ۹۷/ ایمونیاتوزنز M.S
- ۱۱۸/ انسفالیت آلرژیک تجریمی ( EAE )
- ۱۲۴/ جنبه های ایمونولوژیک EAE و M.S
- ۱۳۳/ مطالعه ایمونیاتوزنز M.S از طریق کشتهای بافتی
- ۱۵۵/ خلاصه مقایسه ایمونیاتولوژیک بین EAE و M.S
- ۱۷۴/ خلاصه
- ۱۷۸/ شرح تما ویر
- ۱۸۶/ منابع

”مقدمه“

\*\*\*\*\*

در سال ۱۹۵۷ Poser اختلالات اولیه میلین را به دو گروه

تقسیم کرد. گروه اول اختلالات Myelinoclastic

Demyelinating که اختلالاتی را شامل میشوند که در آنها میلین

تا زمان خاصی بطور طبیعی تشکیل شده و تکامل می یابد و بعد بدلائل

ناشناخته مختلف، دچار تخریب شده، از بین میروند، این گروه شامل

Multiple Sclerosis (M.S) که شایعترین بیماری

Demyelinating است و انسفالومیلیت حاد منتشر و چند بیماری دیگر

است و گروه دوم انواع Dysmyelinating که در آنها یک اختلال

احتمالی متابولیک مادرزادی باعث نقص تکامل میلین میشود. این گروه

شامل لگودیستروفی ها، بعضی اسکروزهای منتشر، لیپیدوزها و آمینواسید

اوری هاست.

در M.S که مورد بحث این مقاله است واگر بیماریهای

Demyelinating علت اختلالات نامعلوم مانده است، تخریب

میلین پاسخ مشخص ماده سفید دستگاه عصبی به محرک های زیان آور است

که ظاهراً قدرت کافی برای ایجاد نکرز کامل بافتی نداشته اند. بسیاری از

عوامل عفونی، تغذیه ای، عروقی یا سمی میتوانند باعث تخریب میلیتین شوند و دلائلی برله وجود هر یک از عوامل فوق در بحث اتیولوژی ویاتوزنوز این بیماریها قابل بیان و بررسی است.

در حال حاضر اساس الکزیک اکثر بیماریهای مخرب میلیتین با مؤثر بودن عوامل ژنتیک و جغرافیائی مورد تأیید اکثریت محققین است که در این زمینه فعالیت کرده اند.

از مدت‌ها پیش معلوم شده بود که در تعدادی از بیمارانی که تحت درمان با واکنس ضد هاری باشند، علائمی عصبی پیدا میشود که تحت عنوان انسفالومیلیت بعد از واکنسیناسیون نامیده میشود. درمان واکنسی ضد هاری شامل ۱۴ تزریق روزانه زیرجلدی و پیروس گشته شده هاری در سوسپانسیون بافت مغزی خرگوش است و انسفالیت یا فلج بین هفته اول بعد از اولین تلقیح تا دو هفته بعد از آخرین تلقیح رخ میدهد. اگر "تصور میکردند که این عوارض مربوط به خود پیروس است. تا اینک ه Rivers و همکارانش در سال ۱۹۳۳ نشان دادند که تزریقات مکرر بافت مغزی طبیعی به میمون‌ها میتواند منتج به انسفالومیلیت با ضایعاتی شبیه آنچه در انسفالومیلیت بعد از واکنسیناسیون وجود دارد بشود. این

مطالعات توسط سایر محققین ادامه یافت تا اینکه در ۱۹۴۰ Wolf ,  
 و Kabat و همکارانشان فوق شدند نشان دهند که با تزریق بافت  
 عصبی مرکزی همولوگ ، هتروولوگ و یا اتولوگ به علاوه ترکیب روغن پارافین  
 و میکوباکتری کشته شده ( ترکیب فروند Freund's Adjuvant )  
 انسفالیت آکرژیک تجربی ( EAE ) ایجاد میشود . بنظر میرسد  
 ماده سفید بیش از ماده خاکستری انسفالیت زا باشد در حالیکه اعصاب  
 محیطی و یا بافت مغزی جنینی ( بدون میلین ) قادر به ایجاد اینگونه  
 اختلالات نیستند . عامل انسفالیت زا به حرارت و سایر عوامل فیزیکی مقاوم  
 بنظر میرسد و از اینجهت احتمالا " نباید مربوط به یک عامل عفونی قابل انتقال  
 باشد . EAE نیز از طریق سرم قابل انتقال به حیوانات دیگر نیست .  
 در حالیکه سرم حاوی فیکساسیون کپلمان ضد مغزی است . تخنیفات  
 پاتولوژیک ابتداء ماده سفید بافت مغزی رخ میدهد که شامل التهاب  
 در عروق و مننژ و تخریب میلین است . این یافته ها در اکثر موارد از بیماریهای  
 مخرب میلین انسانی قابل تفکیک نمیشوند .

مایع مغزی نخاعی ( CSF ) در Pleocytosis , EAE  
 ( از دیاد لنفوسیت ها ) و افزایش گاماگلوبولین را نشان میدهد که شبیه

تغییرات CSF در بیماریهای مخرب میلین انسانی است . این اقدامات اولیه بعد ها با مطالعات ژنتیک ، ایمونولوژیک ، بیوشیمیایی و الکترومیکروسکوپی ادامه داده شد و بسیاری نکات دیگر روشن گردید . مثلاً "استعداد ابتلاء به EAE در انواع مختلف حیوانات متفاوت است . بعنوان مثال یک نوع موش ۱۰۰٪ مستعد و نوعی دیگر ۱۰۰٪ مقاوم است . مطالعات ژنتیک نشان داد که مقاومت مربوط به دوجفت عامل مقاوم کننده ژنتیک میباشد . محققین دیگری توانستند از طریق سلولهای لنفوئید حساس شده بیماری را در انواع همولوگ حیوانات انتقال دهند و نیز همدها معلوم شد که سرم مبتلایان به EAE و یا مبتلایان به M.S سبب تخریب میلین در گشت های بافت های مغزی میشود .

ماهیت عامل انسفالیت زا باطوروسیعی مطالعه شد و اکثر مطالعات نشان دهند که این امر بود که این عامل یک پروتئین اساسی میلین ( Basic Protein = B.P ) است ( Kies ۱۹۶۵ و Alvord ) در مطالعات ایمونوفلوئورسانس مشاهده شد که لنفوسیت های حساس شده مخصوص این پروتئین میلین را میگیرند . محققین دیگری نشان دادند که واکنش پوستی از نوع تأخیری به پروتئین میلین را باطوره



مستقیم با شروع و شدت EAE دارد. داروهای دیگری غیر از کورتیسترون که فعالیت لنفوسیتی را تضعیف میکنند (6-MP, Methotrexate) و نیز دارن اشعه به عقده های لنفاوی مسئول تخلیه از ایجاد و توسعه EAE جلوگیری میکند. نشان داده شد سرم حیواناتی که از EAE بهبودی یافته اند حاوی انتی بادی IgM است که وقتی به حیوانی کسه تازه حساس شده باشد منتقل شود از ایجاد EAE جلوگیری میکند و همچنین نشان داده شد که تخریب میلین در EAE حاصل فاگوسیتوز سلولهای اولیگودندروگلیا و تحلیل لایه های میلین توسط سلولهای تک هسته ای است. رابطه EAE با بیماریهای مخرب میلین هنوز بر اساس حدس و قرائن است. از آنجائیکه مفرز تخلیه لنفاتیک ندارد، آنتی ژنهای میلین از دسترس دستگاه رتیکولواندوتلیال بدن دور میباشند. فرض اینکه بدن در شرایط خاصی میتواند آنتی بادی های میلین را ایجاد کند (سلولی یا همورال) که باعث تخریب میلین شده نیز چندان بی اساس نیست، ولی اینکه چگونه آنتی ژنهای میلین غیر قابل دسترس به محل های تشکیل آنتی بادی میرسند و تحت چه شرایطی این حوادث رخ میدهد معلوم نیست.

اگرچه کوششهایی که برای جدا کردن ویروس انجام گرفته نتایج  
 موفقیت آمیزی نداشته است ولی اتیولوژی ویروسی بیماری همیشه مطرح  
 بوده است . امکان وجود يك عفونت ویروسی از نوع Slow Virus با  
 دوره های نهفتگی طولانی بخصوص با معلوم شدن روابطی بین این  
 ویروسها و بیماریهایی نظیر Kuru ، پان انسفالیت اسکلسروزان  
 تحت حاد و Creutzfeldt-Jakob باید مورد بررسیهای بیشتری  
 قرارگیرد . و باید در نظر داشت که این امکان مطرح است که يك Slowvirus  
 تخریب میلین را شروع کند و حساسیت نسبت به حاصل تخریب میلین از طریق  
 يك مکانیسم اتوایمون باعث توسعه بیماری و تخریب هرچه بیشتر میلین  
 بصورت پیشرونده شود . در هر حال در این مقاله سعی شده است که  
 بعد از اطلاعات مختصری در مورد M.S اتیولوژی و پاتوژنیمیماری  
 از طریق مکانیسم های حساسیت آلرژیک و ویروسی بررسی شده و از این نظر  
 که یافته های پاتولوژیک ماکروسکوپی و میکروسکوپی اطلاعات فراوانی در مورد  
 چگونگی جستجوی علل احتمالی بیماری در مقایسه آن با سایر بیماریها  
 بدست میدهد و شناخت سلولها و بافت عصبی اهمیت دارند مختصری در مورد  
 سلول شناسی بافت عصبی ضروری بنظر میرسیده است . بافت عصبی نیز  
 باختصار شرح داده شده است .

## بافت عصبی :

بافت عصبی از يك عده سلول های اصلی بنام نورون بوجود آمده كه در آنها خاصیت تحريك پذیری و انتقال تحريك بحد اكثر وجود دارد . همانطور كه میدانیم هر سلول عصبی یا نورون دارای يك قسمت اصلی است زكـــــه در اطراف هسته تمرکز پیدا کرده و بنام جسم سلول ویا Perikaryon نامیده میشود . از این جسم سلولی دو دسته استتاله جدا میشود ، يك عده آورنده تحريكات عصبی كه "دندريت" یا "دندرون" نامیده میشوند و در مقابل این عده يك استتاله وجود دارد كه تحريك را از سلول بخارج میبرد واكسون نام دارد .

جسم سلولی شكل و اندازه های مختلف دارد و دارای هسته\*

گروی ، مرکزی باغشائی واضح و معمولاً "يك و بندرت چند هستك" دارد ،

رشته های گروماتین هسته ظریف است ، غشاء سلولی بسیار ظریف و بعلت

وجود استتاله ها بسیار نامنظم است و با رنگ آمیزی های معمولی بوضوح دیده

نمیشود ، سیتوپلاسم حاوی دستگاه گلژی ، اجسام نیسل و نوروفیبریــــــــــــل

گراتولهای چربی بمقدار زیاد ، پیگمان های رنگی نظیر ملانین و لیپوگرم میباشد .

استتاله های سلولی كه دندريتها واكسون باشند از جسم سلولی جدا میشوند .

دند ریت ها عموماً " کوتاه و بسیار منشعب هستند و در واقع قسمتی از سیتوپلاسم هستند که به این صورت درآمده اند . این استتاله ها هیچگونه پوشش خارجی ندارند . دند ریت هر سلول از طریق تماس ساده با اکسون یا جسم سلولهای دیگر تماس پیدا میکند .

اکسون استتاله ای است که در هر سلول فقط یکی وجود دارد و اگر "

طویل است ، اگر اکسون ها در مسیر خود بوسیله پوشش هائی حمایت

میشوند ، نزدیکترین پوشش به اکسون میلین است که مطالعات میکروسکوپ

الکترونی نشان داده حتی در اکثر الیافی که سابقاً " بنام رشته های بدون

میلین نامیده میشد غلاف ظریف میلین در اطراف اکسون آنها وجود دارد .

در اطراف رشته های عصبی میلین در سلولهای کپسولی غلافی ایجاد

میکند که Sheath of Schwann نامیده میشود . سلولهای

شوان واحدهای مجزای چسبیده بهمی هستند و در بین آنها فرورفتگی هائی

بنام Node of Ranvier وجود دارد . این سلول میلین را ایجاد

کرده و ظاهراً " برای رزئرانس الیاف عصبی لازم میباشند . علاوه بر سلولهای

کپسولی سلولها و نسوج کمکی و نگهدارنده دیگری نیز وجود دارد . سلولهای که

فضای داخلی بطن های مغزی و مجرای داخلی نخاع را میپوشانند بنام سلولهای

پاندمی میباشند که از ابتدای پیدایش بافت عصبی تا زمان رشد کامل بافت اشکال و وظایف مختلفی را عهده دار میباشند. در ابتدای امر عمل تکثیر داشته و سلولهای زایگر Germinal میباشند که سلولهای طبقه<sup>۱</sup> وسطی را در دیواره<sup>۲</sup> لوله<sup>۳</sup> عصبی ایجاد کرده نورویلاست ها و اسپونژیویلاستهای آزاد را بوجود میآورند.

سلولهای کمکی دینورسلولهای نوروگلیا ( Neuroglia )

هستند. این سلولها از کتودرم سرچشمه میگیرند و بین آنها سه دسته قابل تشخیص میباشند :

۱- استروسیتها یا استروگلیا که سلولهای ستاره ای شکلی هستند با استتاله های متعدد و هسته های نسبتاً "درست که تکه های کروماتین آن بخصوص نزدیک به غشاء واضح تراست، هسته آنها گرد یا بیضی شکل میباشد. گروهی از اینان که سیتوپلاسم زیاد استتاله های ضخیم دارند استروسیت پروتوپلاسمیک نامیده میشوند، که بیشتر در ماده<sup>۴</sup> خاکستری وجود دارند و گروهی از اینان که سیتوپلاسم کم و استتاله های نازک دارند استروسیت فیبری نامیده میشوند که بیشتر در ماده<sup>۵</sup> سفید قرار دارند.

۲- اولیگودندروگلیا یا Oligodendrocyte : این سلولها

هسته های کوچکتر زاستروسیت دارند، تعدادشان بیشتر است، دانه های کروماتین هسته بهم نزدیکتر و هسته پررنگ تر است و در اطراف سلولهای عصبی اصلی بصورت Satellite قرار میگیرند .

۳- میکروگلی یا Mesoglia : از آنجائیکه منشأ آنها زیافت

مزانسیم است فروگلی نیز نامیده میشوند، هسته آنها معمولاً " کشیده تریویر رنگ تر بوده و در هر طرف هسته تعدادی سیتوپلاسم وجود دارد .

### Multiple Sclerosis :

اسکلروز متعدد ( M.S ) یا منتشره Sclerose En Plaque

و انسفالومیلیت منتشر مزمن نیز نامیده شده است، شایعترین بیماری مخرب میلین است و بطور کلی بیماریست مزمن و عود کننده که دارای دوره های شدت و ضعف میباشد ولی حملات وخیم نیز داشته و در حدود ۳۰٪ از مبتلایان بیماری را بصورت نوع پیشرونده و دائمی نشان میدهند . علائم معمولاً " دال بر ابتلاء میلین دستگانه عصبی مرکزی ( CNS ) است ولی گاهی علائم واضح ابتلاء نورون های اطده خاکستری نیز وجود دارد، ولی در هر حال بیماری ساده سفید مرکزی است با ضایعاتی که از نظر زمان و مکان متفاوت میباشد .

شیوع :

شیوع بیماری در ایالات متحد آمریکا و اروپا از  $۳۰^{\circ}$  تا  $۶۰^{\circ}$  در جنوب تا  $۶۰^{\circ}$  در شمال متفاوت است و بیماری در تمام نقاط دنیا پراکنده می‌باشد، نسبت ابتلاء زن و مرد تقریباً مساوی است. حدود ۶۷٪ موارد بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی و ۹۵٪ موارد بین ۱۰ تا ۲۵ سالگی رخ می‌دهد. بیماری در فاصله بین ۴۰ درجه عرض جغرافیائی شمالی و ۴۰ درجه عرض جغرافیائی جنوبی (مناطق گرم و حاره) شیوع کمتری دارد و با چند استثنا معلوم شیوع در مناطق شمالی این حد جغرافیائی در اروپا و آمریکا بیشتر می‌باشد. استثنای دیگر مربوط به ژاپن و آفریقای جنوبی است که شیوع کمی گزارش شده است کوششهایی که برای ایجاد رابطه ثابتی بین این محدود ۴۰ جغرافیائی با عوامل تغذیه‌ای، ژنومفاطیسی، حرارتی و تابش خورشید بعمل آمده موفقیت آمیز نبوده است. بنظر میرسد که عامل نژادی نقش مهمی نداشته باشد نسبت شیوع در سیاه پوستان و سفید پوستان آمریکا تقریباً یکسان است. گزارشهایی دال بر شیوع فامیلی وجود دارد ولی نقش عوامل محیطی انکار نشده‌اند، مطالعاتی که در دوقلوها انجام شده تا حدود مختصری نقش عوامل ارثی را بعنوان علت بیماری رد میکنند.