

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٤٤٨



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

ثبت پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به فتوفوبیا در کلینیک قدس از مرداد

۸۷ لغایت مرداد ۸۸

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر فرهاد ادهمی مقدم

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر سیدمحمدمسعود شوشتریان

نگارش:

۳۸۹/۶/۲

خانم دکتر مریم السادات میردهقان

شماره پایان نامه : ۴۳۲۰

سال تحصیلی : ۱۳۸۸

سازمان اسناد و کتابخانه ملی جمهوری اسلامی ایران  
تاسیس ۱۳۵۸

۱۴۰۹۳۸

## تقدیم به

پدر و مادر عزیزم که وجودم برایشان همیشه رنج و وجودشان برایم  
مهر بود. آنانکه فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه  
های جاودان زندگیم هستند. آنانکه راستی قامت در شکستگی قامتشان تجلی  
یافت، در برابر وجود با عظمتشان زانوی ادب بر زمین می نهم و با دلی  
مملو از عشق و محبت بر دستانشان بوسه می زنم.

## تقدیم به

همسر مهربانم، او که سایه سار آرامش را بر سرم گستراند و با محبت  
بی دریغش کوه مشکلات را از سر راهم برداشت و همواره با تمام وجود  
مرا یاری نمود.

تقدیم به

اساتید گرانقدرم، جناب آقای دکتر فرهاد ادهمی مقدم و جناب آقای دکتر

سید محمد مسعود شوشتریان که در تمامی مراحل انجام این پایان نامه مرا

حمایت نمودند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۳	مقدمه و بیان اهمیت مسأله
۵	بررسی متون
۳۲	روش مطالعه
۳۵	یافته ها
۴۳	بحث و نتیجه گیری
۴۷	فهرست منابع مورد استفاده
۵۰	چکیده انگلیسی

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۶	جدول ۱- توزیع فراوانی و لتاژ در افراد مبتلا به فوتوفوبیا
۳۷	جدول ۲- توزیع فراوانی Latency در افراد مبتلا به فوتوفوبیا

## فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۳۱	نمودار ۱- VEP طبیعی ثبت شده در انسان
۳۸	نمودار ۲- توزیع فراوانی ولتاژ در افراد مبتلا به فوتوفوبیا
۳۹	نمودار ۳- توزیع فراوانی Latency در افراد مبتلا به فوتوفوبیا
۴۰	نمودار ۴- VEP غیر طبیعی در بیمار شماره ۱
۴۱	نمودار ۵- VEP غیر طبیعی در بیمار شماره ۲
۴۲	نمودار ۶- VEP غیر طبیعی در بیمار شماره ۳

ثبت پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به فتوفوبیا در کلینیک قدس از مرداد

## ۸۷ لغایت مرداد ۸۸

دانشجو: مریم السادات میردهقان

استاد راهنما: جناب آقای دکتر ادهمی مقدم      استاد مشاور: جناب آقای دکتر شوشتریان

تاریخ دفاع: شماره پایان نامه: ۴۳۲۰      کد شناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۲۱۱۴

هدف: این مطالعه با هدف تعیین یافته های حاصل از ثبت پتانسیل برانگیخته از بینایی در بیماران مبتلا به فتوفوبیا در کلینیک قدس از مرداد ۸۷ لغایت مرداد ۸۸ انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه به صورت یک بررسی توصیفی - تحلیلی مقطعی انجام شده است. حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه شامل ۵۰ بیمار مبتلا به فتوفوبیا بود که در بازه زمانی مرداد ۸۷ لغایت مرداد ۸۸ به کلینیک قدس مراجعه نموده بودند و از آنها VEP به عمل آمد.

نتایج: میانگین ولتاژ در افراد دچار فتوفوبیا  $1/37 \pm 2/4$  میکروولت بود که تفاوت آماری معناداری را با میزان نرمال نشان می داد ( $P=0.0001$ ). میانگین Latency در افراد دچار فتوفوبیا  $97/08 \pm 10/6$  میلی سکند بود که تفاوت آماری معناداری را با میزان نرمال نشان می داد ( $P=0.0001$ ).



نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه به خوبی نشان دادند که بیماران مبتلا به فتوفوبیا دچار

اختلال در مسیر بینایی هستند که با VEP قابل ارزیابی می باشد.

واژه های کلیدی : پتانسیل برانگیخته بینایی، فتوفوبیا

# فصل اول

مقدمه و بررسی متون

## مقدمه و بیان اهمیت مسئله:

فتوفوبیا یا ترس از نور به صورت حساسیت غیرطبیعی نسبت به نور تعریف می شود. این علامت به طور طبیعی با درگیری های افتالمولوژیک، نورولوژیک و نوروسرجیکال در ارتباط است و معمولاً با درگیری سگمان قدامی چشم، مننژیت، خونریزی ساب آراکنوئید، ضربه به سر و انسفالیت همراه می باشد. به طور کلی، افرادی که دارای پاتولوژی اینتراکرانیا می باشند، ممکن است به علت تحریک حاد مننژ، مبتلا به فتوفوبیا شوند. لذا شناسایی علت منجر به فتوفوبیا می تواند حائز اهمیت بسزایی باشد.

در این زمینه از آزمونهای تشخیصی مختلفی می توان استفاده نمود که شامل آزمونهای تصویربرداری، ارزیابی های الکترودیآگنوستیک و غیره می باشد. آزمونهای الکترودیآگنوزیس با توجه به دقت تشخیصی مناسبی که دارند و نیز این قابلیت که Objective بوده و لذا می توان از آنها با Reliability بالاتری استفاده نمود، حائز اهمیت می باشند. از جمله رایجترین انواع آزمونهای الکترودیآگنوستیک موجود در این زمینه می توان به ثبت پتانسیل برانگیخته از بینایی (Visual Evoked Potential=VEP) اشاره نمود که مسیر بینایی را از شبکه تا کورتکس اکسی پیتال ارزیابی می نماید و لذا وجود هرگونه پاتولوژی در طی این مسیر را به خوبی نمایان می سازد و می تواند علت های منجر به فتوفوبیا را نیز آشکار سازد. بر همین اساس بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی یافته های حاصل از ثبت پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به فتوفوبیا در کلینیک قدس از مرداد ۸۷ لغایت مرداد ۸۸ بپردازیم.

## بررسی متون:

### شبکیه

شبکیه قسمت حساس به نور است که حاوی مخروطها و استوانه ها می باشد. مخروطها مسئول دید رنگی هستند و استوانه ها عمدتاً مسئول دید در تاریکی می باشند . هنگامی که استوانه هاو مخروطها تحریک می شوند پیامهایی از طریق نرونهاي متوالی خود شبکیه و فیبرهای عصب بینایی ارسال می شود که نهایتاً به قشر مخ می رسند.

### لایه های شبکیه

اجزای عملکردی شبکیه از بیرون به درون بترتیب در لایه های زیر مرتب شده اند:

۱. لایه رنگدانه دار

۲. لایه استوانه ها و مخروط ها

۳. غشاء محدود کننده خارجی

۴. لایه هسته دار خارجی

۵. لایه هسته دار داخلی

۶. لایه مشبک داخلی

۷. لایه مشبک داخلی

۸. لایه عقده ای

۹. لایه فیبرهای عصبی بینایی

۱۰. لایه محدود کننده داخلی

نور پس از گذر از دستگاه عدسی و زجاجیه در سمت داخل وارد شبکیه می شود. بعبارت دیگر نور پیش از آن که به لایه استوانه ها و مخروطها که در سمت خارجی شبکیه قرار گرفته برسد، ابتدا از سلولهای عقده ای و سپس از لایه های مشبک، لایه هسته دار و غشای محدود کننده می گذرد. طول این مسیر در ضخامت شبکیه چندصد میکرون است، بعلت عبور نور از اینگونه بافتهای ناهمگون، دقت دید کم می شود.

#### لکه زرد

ناحیه ریزی موسوم به لکه زرد(فوه آ) در مرکز شبکیه وجود دارد که کل سطح تحت اشغال آن اندکی کمتر از ۱mm مربع است. ولی قابلیت خاصی در دید دقیق و جریئی نگر دارد. قسمت مرکزی لکه زرد که قطر آن تنها ۰/۳mm است به فوه آ مرکزی معروف است. این ناحیه کلاً متشکل از مخروطهاست و مخروطهای واقع در قسمتهای محیطی تر شبکیه که بسیار ضخیم تر هستند. تنه ای دراز و باریک دارند. همچنین در این ناحیه عروق خونی، سلولهای عقده ای، لایه هسته دار داخلی سلولها و لایه های مشبک بجای آن که درست بر روی مخروطها خوابیده باشند، همگی کنار زده شده اند. بدین ترتیب نور می تواند بدون مانع به مخروطها برسد.

## استوانه ها و مخروطها:

قطعه خارجی مخروطها به شکل مخروطی است بطور کلی استوانه ها باریک تر و دراز تر از مخروطها هستند. اما این اصل همیشه صادق نیست. در قسمتهای محیطی شبکه قطر استوانه ها ۵-۲ میکرون است. در حالی که قطر مخروطها ۸-۵ میکرون است. در قسمت مرکزی شبکه یعنی در لکه زرد، مخروطها باریکترند و قطر آنها تنها ۱/۵ میکرون است.

قسمت های عملکردی اصلی هر استوانه یا مخروط شامل:

۱- قطعه خارجی

۲- قطعه داخلی

۳- هسته

۴- جسم سیناپسی

ماده شیمیایی حساس به نور در قطعه خارجی قرار دارد. این ماده در استوانه ها ردوپسین است و در مخروطها یکی از سه ماده شیمیایی حساس به نور رنگی که معمولاً باختصار آنها را رنگدانه های رنگی می نامند این رنگدانه ها تقریباً عین ردوپسین عمل می کنند. جزآنکه در حساسیت به طیف نور باهم تفاوت دارند. هر یک از دیسکهای مخروطها در واقع چین تورفته ای از غشای سلولی است، همین حالت در نزدیکی قاعده استوانه ها هم دیده می شود. اما دیسکهای سمت نوک استوانه ها از غشاء جدا هستند و به صورت کیسه هایی مسطحند که کاملاً درون سلول واقع است. قریب ۱۰۰۰ دیسک در هر استوانه یا مخروط وجود دارد.

هم رودوپسین و هم رنگدانه ها، پروتئینهای کونژوگه هستند. آنها بشکل پروتئینهای خلال غشایی در ساختمان غشایی دیسکها بکار رفته اند. غلظت این رنگدانه های حساس به نور در دیسکها بعدی زیاد است که حدود ۴۰٪ از کل وزن قطعه خارجی را خود رنگدانه ها تشکیل می دهند.

قطعه داخلی حاوی سیتوپلاسم معمولی سلول به همراه ارگانهای معمول سیتوپلاسمی است. در این میان میتوکندریها از اهمیت خاصی برخوردارند، در ادامه خواهیم دید که میتوکندریهای این قطعه نقش مهمی در تأمین انرژی لازم برای عملکرد گیرنده های نوری، بازی می کنند. جسم سیناپسی، قسمتی از استوانه یا مخروط است که به سلولهای نرونی بعدی (یعنی سلولهای افقی و دوقطبی) متصل می شود. این سلولها مراحل بعدی زنجیره بینایی را تشکیل می دهد.

#### لایه رنگدانه دار شبکیه:

رنگدانه سیاه ملانین (melanin) در لایه رنگدانه دار مانع از بازتابش نور در داخل کره چشم می شود. و این امر برای دید واضح فوق العاده مهم است. این رنگدانه همان کاری را انجام می دهد که رنگ سیاه داخل محفظه فیلم دوربین می کند پرتوهای نور در صورت نبود ملانین در تمام جهات داخل چشم بازتابیده خواهند شد و بجای پیدایش تقابل طبیعی بین لکه های تاریک و روشن که برای تشکیل تصاویر دقیق لازم است، تمامی شبکیه روشن خواهد شد.

اهمیت ملانین لایه رنگدانه دار کورویید را زمانی می فهمیم که اثرات فقدان آن را در زالها «albinism» که بطور ارثی فاقد ملانین در کلیه قسمتهای بدن هستند می بینیم لایه رنگدانه دار

مقادیر زیادی ویتامین A هم ذخیره می کند، این ویتامین A در محل غشای قطعه خارجی استوانه ها و مخروطها که خود در لایه رنگدانه دار مدفونند به بیرون و درون تبادل می شود.

استوانه ها و مخروطها حاوی مواد شیمیایی هستند که در معرض نور تجزیه می شوند و در این فرایند، فیبرهای عصبی را که از چشم خارج می گرتند تحریک می کنند ماده شیمیایی استوانه ها ردوپسین نام دارد و مواد شیمیایی حساس به نور در مخروطها که از نظر ترکیب تنها اندکی با ردوپسین متفاوتند رنگدانه های مخروطی نامیده می شوند.

#### چرخه ردوپسین- شبکیه در دید و تحریک استوانه ها

ردوپسین و تجزیه آن بر اثر انرژی نور: قطعه خارجی استوانه که تا درون لایه رنگدانه دار شبکیه نفوذ می کند دارای غلظتی در حدود ۴۰٪ از یک رنگدانه حساس به نور موسوم به ردوپسین یا ارغوان بینایی است این ماده ترکیبی است از پروتئین اسکوتوپسین (Scotopsin) و رنگدانه شبه کاروتنی رتینال (retinal) که به آن رتینین (retinine) هم گفته می شود ضمناً رتینال به شکل خاصی موسوم به ۱۱-سیس رتینال است. این نکته از این جهت مهم است که تنها این شکل می تواند با اسکوتوپسین ترکیب شود و ردوپسین بسازد.

ردوپسین هنگام جذب نور خیلی سریع شروع به تجزیه می کند که علت آن، فعال شدن الکترونهاي بخش رتینال ردوپسین بر اثر نور است که بلافاصله منجر به تغییر رتینال سیس به رتینال تمام ترانس می شود. این شکل رتینال دارای همان ساختمان شیمیایی شکل سیس است ولی ساختمان



فیزیکی آن با شکل سپس تفاوت دارد. (مولکول آن بجای زاویه دار بودن مستقیم است) باتوجه به این که نحوه آرایش سه بعدی جایگاههای واکنشی رتینال تمام ترانس دیگر با آرایش جایگاههای فعال پروتئین اسکوتوپسین مطابقت ندارد، رتینال شروع به جدا شدن از اسکوتوپسین می کند. اولین فرآورده واسطه ای که تشکیل می شود باتوردوپسین (Bathorhodopsin) است که یک ترکیب نیمه تفکیک شده از رتینال تمام ترانس و اسکوتوپسین می باشد. خود باتوردوپسین ترکیبی فوق العاده و ناپایدار است که ظرف نانو ثانیه های بعدی به لومی ردوپسین (lumirhodospin) تبدیل می شود.

سپس این ماده هم ظرف میکروثانیه های بعدی به متاردوپسین I (metharhodopsin) و سپس ظرف ۱ میلی ثانیه به متاردوپسین II تبدیل می شود و نهایتاً با روندی بسیار آهسته تر (ظرف ثانیه ها) بطور کامل به ردوپسین و رتینال تمام ترانس می شکند. متاردوپسین II که به آن ردوپسین فعال هم می گویند باعث ایجاد تغییراتی الکتریکی در استوانه ها می شود و سپس استوانه ها تصویر تشکیل شده را به دستگاه مرکزی اعصاب می فرستند.

#### بازسازی ردوپسین:

نخستین مرحله در بازسازی ردوپسین تبدیل مجدد رتینال تمام ترانس به ۱۱-سیس رتینال است این فرآیند به انرژی متابولیک نیاز دارد و توسط آنزیم رتینال ایزومراز کاتالیز می شود. ۱۱-سیس

رتینال به محض ساخته شدن مجدداً و بطور خودکار با اسکوتوپسین ترکیب می شود تا ردوپسین را بازسازی نماید. آنگاه ردوپسین تا زمانی که مجدداً تجزیه آن با جذب نور آغاز شود، پایدار می ماند.

## مدارهای عصبی شبکه

انواع مختلف سلولهای نرونی از این قرارند:

۱. خودگیرنده های نور (استوانه ها و مخروطها)
۲. سلولهای افقی: که پیامها را به طور افقی در لایه مشبک خارجی از استوانه و مخروطها به دندریتهای سلولهای دوقطبی می رسانند.
۳. سلولهای دوقطبی: که پیامها را از استوانه ها، مخروطها و سلولهای افقی به لایه مشبک داخلی ارسال می نماید و در آنجا با سلولهای عقده ای و سلولهای آماکرین سیناپس می کنند.
۴. سلولهای آماکرین که پیامها را در ۲ جهت ارسال می کنند، یا مستقیماً از سلولهای ۲ قطبی به سلولهای عقده ای یا به صورت افقی در لایه مشبک داخلی در فاصله میان آکسونهای سلولهای دوقطبی، دندریتهای سلولهای عقده ای، و یا سایر سلولهای آماکرین.
۵. سلولهای عقده ای: که پیامهای خروجی را از طریق عصب بینایی از شبکه به مغز می رسانند.
۶. نوع ششمی از سلولهای نرونی شبکه موسوم به سلول بین مشبکی (Interplexiform) هم وجود دارد. این سلول پیامها را در جهت معکوس از لایه مشبک داخلی به لایه مشبک

خارجی می رسانند. تمام این پیامها مهاری هستند و معتقدند که وظیفه آنها کنترل گسترش

جانی پیامهای بینایی توسط سلولهای افقی در لایه مشبک خارجی است. احتمالاً نقش آنها

کمک به کنترل میزان تقابل در تصویر بینایی است.

مسیر بینایی از مخروطها تا سلولهای عقده ای با مسیر مربوط به استوانه ها متفاوت است. چنان که

در مورد بسیاری از دیگر سیستمهای حسی نیز دیده می شود، شبکه هم دارای نوع قدیمی بینایی با

مخروطها است. نرونها و فیبرهای عصبی که پیامهای بینایی مربوط به مخروطها را هدایت می

کنند به طور قابل ملاحظه ای بزرگتر از نرونها و فیبرهای هدایت کننده پیامهای استوانه ای هستند،

ضمناً سرعت ارسال پیام مخروطها به مغز ۵-۲ برابر سرعت پیام استوانه هاست. همچنین

مداربندهای این دو سیستم با هم تفاوت دارند که تفاوتهای آنها از این قرار است.

در بینایی صرفاً استوانه ای ، چهار نرون در مسیر مستقیم بینایی وجود دارد:

(۱) استوانه ها (۲) سلولهای عقده ای (۳) سلولهای آماکرین (۴) سلولهای عقده ای

**میانجی های عصبی که از نرونهای شبکه آزاد می شوند:**

هنوز تمامی میانجی های عصبی مورد استفاده در سیناپسهای شبکه مشخص نشده اند، اما می دانیم

که هم استوانه ها و هم مخروطها در محل سیناپس خود با سلولهای و قطبی گلوتامات آزاد می کنند.

بررسیهای بافتی و فارماکولوژیک هم چندین نوع سلول آماکرین را نشان داده اند که حداقل ۸ نوع

ماده میانجی از جمله اسید گاما آمینوبوتریک است (GABA)، گلیسین دوپامین، استیل کولین و

ایندولامین ترشح می کنند. تمام این میانجیها در حالت طبیعی عملکرد مهاری دارند. میانجی سلولهای دوقطبی، افقی و بین مشبکی نامشخص است. اما حداقل برخی از سیناپسهای سلولهای افقی بجای هدایت شیمیایی به هدایت الکتریکی اشتغال دارند.

### مسیرهای بینایی:

ایمپالسهای عصبی پس از ترک شبکه ها از طریق اعصاب بینایی روبه عقب می روند. تمام فیبرهای دونیمه سمت بینی شبکه ها در محل کیاسمای بینایی Optic chiasma به سمت مقابل می روند و در آنجا با پیوستن به فیبرهای سمت گیجگاهی (تمپورال) شبکه مقابل را ههای بینایی (Optic Tract) راتشکیل می دهند. فیبرهای هرکدام از راههای بینایی در هسته زانویی پشتی طرفی (genuculated nuclear dorsal lateral) سیناپس و از آنجا فیبرهای زانویی کالکارینی (geniculocalcarine fibers) از طریق تشعشع بینایی (Optic radiation) به قشر اولیه بینایی (Primary visual cortex) در ناحیه کالکارین لوب پس سری می روند.

بعلاوه فیبرهای بینایی به نواحی قدیمی تر مغز هم می روند: ۱) از راههای بینایی به هسته فوق کیاسمایی هیپوتالاموس (superachiasmatic nucleus) که احتمالا برای کنترل ریتمهای شبانه روزی است. ۲) بدون هسته های پره تکتال (Pretectal nuclei) برای برانگیختن حرکات رفلکسی چشمها در تمرکز بر روی اشیا مهم و برای فعال کردن رفلکس مردمک به نور ۳) بدون برجستگی فوقانی (superior calliculus) برای کنترل حرکات سریع و جهت دار چشمها ۴)