

# نورواناتومی بیماریهای نورودژنراتیو

دکتر حسین حقیر<sup>\*</sup>، دکتر یوسف صادقی<sup>\*\*</sup>، پروفیسور پرویز مهر آئین<sup>\*\*\*</sup>

## خلاصه

امروزه بیماریهای نورودژنراتیو نه تنها برای نوروپاتولوژیست ها و نورولوژیست ها جذابیت دارد، بلکه به دلایل زیر در کانون توجه نورواناتومیست ها نیز واقع گردیده است. از آنجا که بیماریهای نورودژنراتیو، به ویژه در شروع بیماری، فاقد آزمایشهای پاراکلینیکی اختصاصی می باشد، بنابراین تشخیص عمدتاً بالینی است. داشتن اطلاعات کافی از نورواناتومی و چگونگی ارتباطات و اعمال بخش های مختلف سیستم عصبی مرکزی می تواند ضمن توجه علائم بیماری، محل ضایعه را نیز تعیین کند. در اتوپسی نیز تشخیص بیماریهای نورودژنراتیو، به ویژه در مراحل ابتدایی، کار دشواری است و نیاز به داشتن اطلاعات کافی از ریخت شناسی طبیعی درشت بینی و ریز بینی نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی دارد. معتقدند تا زمانی که تعداد معینی از نورون های یک هسته از بین نرود، علائم بالینی اختلال در عملکرد آن هسته ظاهر نخواهد شد. بنابراین بسیاری از موارد اتوپسی مربوط به افرادی خواهد بود که در زمان حیات فاقد علائم واضح یک بیماری نورودژنراتیو بوده اند. عدم آگاهی از ساختار طبیعی درشت بینی و ریز بینی هسته های مختلف مغز می تواند منجر به مخفی ماندن مراحل ابتدایی یک بیماری نورودژنراتیو از دید نوروپاتولوژیست گردد. دلیل دیگری که برای توجه روز افزون نورواناتومیست ها به بیماریهای نورودژنراتیو وجود دارد، تعیین مسیرهای عصبی کشف نشده در مغز انسان به کمک این بیماری هاست. همانطور که می دانید یکی از راههای تعقیب مسیرهای عصبی در مغز حیوانات ایجاد ضایعه در یک هسته یا بخشی از مغز و سپس تعقیب رشته های دژنره است. از آنجا که در مغز انسان امکان ایجاد دژنراسیون تجربی وجود ندارد و از سوی دیگر، تعیین مسیرهای عصبی در مغز حیوانات هر چند تا حدی راهگشاست ولی تا زمانی که در انسان تایید نگردد قابل تعمیم به مغز انسان نخواهد بود، می توان گفت بیماریهای نورودژنراتیو یک فرصت استثنایی را جهت تعقیب رشته های عصبی دژنره در مغز انسان فراهم می کنند.

با توجه به بحث فوق می توان نتیجه گیری کرد که دانش نورواناتومی در تشخیص پاتولوژیک بیماریهای نورودژنراتیو، به ویژه در مراحل ابتدایی، از اهمیت خاصی برخوردار است و این امر ضرورت آموزش نورواناتومی با دید تشخیصی را برای رزیدنت های نورولوژی و پاتولوژی آشکار می سازد. همچنین به نورواناتومیست ها توصیه می گردد تا بررسی های مورفومتریک خود را بر روی بخشهای مختلف مغز چه از نظر ریزی و چه از نظر درشت بینی به لحاظ کمی و کیفی گسترش دهند تا اختلاف نظرهای موجود در زمینه پارامترهای مورفومتریک ساختارهای مغز به حد اقل برسد. کشف مسیرهای جدید عصبی از طریق تعقیب رشته های دژنره و درگیر شدن بخشهای خاصی از دستگاه عصبی مرکزی در جریان یک بیماری نورودژنراتیو سیستمیک می تواند موجب کشف ارتباطات جدید در مغز انسان شود و به گسترش مرزهای دانش نورواناتومی کمک کند.

واژه های کلیدی: نورواناتومی، بیماریهای نورودژنراتیو، نوروپاتولوژی، مورفومتري

\* استادیار گروه علوم تشریحی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهدی

\*\* استاد گروه علوم تشریحی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* استادیار گروه نوروپاتولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه مونیخ

## مقدمه

در کنار برخی از بیماریهای دستگاه عصبی مرکزی نظیر تومورها و عفونت ها ، که به دلیل داشتن نشانه های بالینی واضح و وجود آزمایشهای پاراکلینیکی خاص ، به سادگی قابل تشخیص می باشند ، گروه دیگری از بیماریهای دستگاه عصبی مرکزی وجود دارند که به ویژه در مراحل ابتدایی ، فاقد علائم بالینی و آزمایش های خاص پاراکلینیکی هستند و بدین جهت در زمان حیات به دشواری تشخیص داده می شوند . در اتوپسی نیز تشخیص این بیماریها ، بخصوص در مراحل ابتدایی بیماری ، دشوار می باشد و نیاز به اطلاعات کافی از ریخت شناسی طبیعی درشت بینی و ریز بینی نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی دارد . البته با پیشرفت بیماری ، تشخیص هم در زمان حیات و هم در اتوپسی آسانتر می شود . این گروه از بیماریها را تحت عنوان دژنراسیون های دستگاه عصبی مرکزی می نامند . دژنراسیونهای دستگاه عصبی مرکزی شامل بیماریهایی است که طی آن نورون های مربوط به بخش هایی از دستگاه عصبی مرکزی از بین می رود <sup>(۱)</sup> . از سوی دیگر ، هر بخشی از دستگاه عصبی مرکزی دارای یک ذخیره نورونی مشخص است ؛ یعنی تا زمانی که تعداد معینی از نورون های آن از بین نرود ، علائم بالینی اختلال عملکرد مربوط به آن ظاهر نخواهد شد <sup>(۱)</sup> .

دژنراسیون های دستگاه عصبی مرکزی ممکن است به صورت تک سیستمی یا چند سیستمی بروز کند <sup>(۲)</sup> . به عبارت دیگر ، دژنراسیون می تواند تنها محدود به یک سیستم آناتومیک یا عملکردی باشد ؛ مانند دژنراسیون های سیستم حرکتی ، یا آنکه دژنراسیون چندین سیستم را درگیر کند ، که در این حالت ممکن است دژنراسیون همزمان در چند سیستم ایجاد شود یا آن که ابتدا یک سیستم و

سپس سیستم های دیگر درگیر شوند . دژنراسیون های چند سیستمی ، خود به دو گروه اصلی تقسیم می شوند . در گروه اول ، که به نام دژنراسیونهای مختلط موسوم اند ، بیماریهایی قرار می گیرند که در آنها چندین سیستم دچار تغییرات دژنراتیو شامل از بین رفتن نورون ها و گلیوز واکنشی می شوند . گروه دوم ، که به آتروفی چند سیستمی معروف است ، به حالتی اطلاق می شود که سه دژنراسیون زیر با هم در یک بیمار مشاهده شوند :

۱- دژنراسیون استریاتونیکرال ،

۲- دژنراسیون Olivopontocerebellar و

۳- سندرم Shy-Drager .

نکته مهم و قابل ذکر در مورد آتروفی چند سیستمی وجود تغییرات پاتولوژیک خاص در آستروسیت هاست <sup>(۲)</sup> . در این سه دژنراسیون علاوه بر از بین رفتن نورون ها و آستروسیتوز واکنشی ، خود آستروسیت ها نیز دچار تغییرات پاتولوژیک خاصی می شوند . امروزه نه تنها این تغییرات پاتولوژیک آستروسیت ها را عامل قرار دادن این سه دژنراسیون در یک گروه می دانند بلکه آنها را عامل آغازگر دژنراسیون های مذکور در نظر می گیرند <sup>(۲)</sup> . تشخیص دژنراسیون چند سیستمی به چند دلیل مشکل تر از دژنراسیونهای تک سیستمی است . اول آنکه به دلیل درگیری چند سیستم ، بیمار دچار علائم بالینی متنوعی می شود که می توانند همزمان به وجود آیند و در نتیجه علائم به یک سیستم محدود نخواهد بود . از طرف دیگر ، ممکن است علائم بالینی مربوط به یک سیستم زودتر تظاهر یابد یا از شدت بیشتری برخوردار باشد ، که در این صورت ذهن پزشک را به سمت یک دژنراسیون چند سیستمی منحرف خواهد کرد . علاوه بر آنچه گفته شد ، دشواری تشخیصی مربوط به تمام بیماریهای نورودژنراتیو ، یعنی فقدان علائم بالینی واضح و آزمایشهای پاراکلینیکی خاص

اساس وجود دو ویژگی از سه ویژگی زیر استوار است :  
برادی کینزی ، لرزش در استراحت و سفتی عضلانی<sup>(۳)</sup> .

از نظر درشت بینی ، مغز و نخاع در نمای خارجی طبیعی اند . تشخیص هسته های پیگمانته تنه مغزی ، به ویژه جسم سیاه و لوکوس سرولئوس ، به دلیل فقدان نورونهای حاوی ملانین ، مشکل می شود (شکل ۱)<sup>(۳)</sup> .

از نظر ریز بینی ، کاهش نورونهای جسم سیاه در بخش متراکم ( Pars compacta ) واضحتر است (۸۵٪-۵۰٪)

اما در Pars reticulata ، جسم سیاه و لوکوس سرولئوس نیز دیده می شود (۸۰٪-۵۰٪)<sup>(۴)</sup> . علاوه بر

این هسته دور سال واگ و هسته رافه دورسال (۵۷/۸٪) و جسم بی نام (هسته بازالیس ماینرت) (۶۰٪-۵۰٪) نیز در

این بیماری دچار کاهش نورونی و آستروسیتوز واکنشی می شوند<sup>(۴)</sup> . نورونهای باقیمانده گاهی چروکیده می شوند ، اما

معمولاً ظاهری طبیعی دارند و ممکن است حاوی Lewy body باشند (شکل ۲)<sup>(۵)</sup> . Lewy body در بیش از ۲۰

هسته مختلف اعم از پیگمانته و غیر پیگمانته یافت می شود<sup>(۶)</sup> . وجود درگیری در جسم سیاه ، لوکوس

سرولئوس و هسته های رافه، که به ترتیب دوپامین ، نورآدرنالین و مروتونین تولید می کنند، نشان می دهد که

بیماری پارکینسون اختلالی فراتر از دژنراسیون جسم سیاه و گسترده تر از مشاهدات اولیه که موید کمبود دوپامین در

مسیر نیگرواستریت بود ، می باشد<sup>(۷،۸)</sup> .

در بیماری پارکینسون ، فقدان نورونهای حاوی دوپامین در مغز میانی، پیشرونده است و بخش های مختلف جسم سیاه

را با شدتهای متفاوتی درگیر می سازد . بیشترین کاهش نورونی در بخش ونترولترال Pars compacta جسم

سیاه به وجود می آید<sup>(۱۰،۹)</sup> .

به طور کلی بخش متراکم (Pars compacta) جسم سیاه را می توان به دو ناحیه خلفی (Dorsal tier) و قدامی

به ویژه در اوایل بیماری ، در مورد دژنراسیونهای چند سیستمی نیز دیده می شود . تشخیص پس از مرگ نیز در دژنراسیونهای چند سیستمی مشکل تر از تک سیستمی است ، زیرا اگر نوروپاتولوژیست به وجود دژنراسیون واضح و درشت بینی در یک سیستم اکتفا کند ، از سایر سیستمها نمونه برداری ریز بینی به عمل نخواهد آورد . از سوی دیگر ، حتی اگر نمونه برداری ریز بینی از سیستمهای دیگر انجام شود ولی دژنراسیون این سیستمها بسیار جزئی باشد و مشاهده کننده از تعداد ، انواع و نسبت طبیعی نوروها و نوروگلی های آن ناحیه از مغز اطلاع دقیقی نداشته باشد ، چه بسا یک دژنراسیون چند سیستمی به عنوان تک سیستمی گزارش شود. از آنجا که تشخیص قطعی بیماریهای نورودژنراتیو ، پس از مرگ و در جریان اتوپسی تأیید می شود ، بحث خود را به دیدگاه نوروپاتولوژیک این بیماریها معطوف خواهیم ساخت . از سوی دیگر ، با توجه به گستردگی فراوان بحث بیماریهای نورودژنراتیو ، تنها به نمونه هایی از این بیماریها اشاره می کنیم و ارتباط تنگاتنگ این بیماریها را با نوروآناتومی ، در غالب پرسشهایی که باید در تحقیقات به دنبال پاسخ آنها بود ، بیان خواهیم کرد .

#### ۱- دژنراسیونهای تک سیستمی

از گروه دژنراسیونهای تک سیستمی، بیماری پارکینسون ، بیماری هانتینگتون و آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس را مورد بررسی قرار می دهیم .

#### ۱-۱ بیماری پارکینسون ( Parkinson's disease )

بیماری پارکینسون از نظر بالینی با اختلال سیستم حرکتی اکستراپیرامیدال مشخص می شود . تشخیص بالینی بر

دژنراسیون نورونی می شود؟ آیا این بخش دارای ارتباطات ویژه ای است ؟

۳- میزان طبیعی تراکم سلولی در قسمت‌های مختلف جسم سیاه چقدر است ؟

## ۲-۱ بیماری هانتینگتون (Huntington's disease)

این بیماری یک اختلال اتوزومال غالب است که به صورت مشخص موجب کره، سفتی عضلانی و دمانس می گردد. ژن این بیماری، که به نام ژن هانتینگتون معروف است، روی کروموزوم ۴ قرار دارد (۳).

از نظر درشت بینی، مغز معمولاً کوچک است و وزن کلی مغز تا حدود ۳۰٪ کاهش می یابد ولی معمولاً با کمال تعجب علی رغم کاهش وزن، شواهد آتروفی، یعنی عریض شدن شیارهای مغز، مشاهده نمی شود (۳،۱۳). آنالیزهای مورفومتریکی در برشهای کورونال، کاهش شدید حجم قشر مغز (۲۹٪-۲۱٪)، ماده سفید (۲۹٪-۳۴٪)، تالاموس (۲۸٪)، هسته دمدار (۵۷٪)، پوتامن (۶۴٪) و گلوبوس پالیدوس را نشان می دهد (۱۳). شاید علت عریض نشدن شیارهای مغزی علی رغم کاهش وزن مغز، آن است که قشر و ماده سفید تقریباً به یک نسبت دچار کاهش وزن می شوند. چنانچه اندازه بطن جانبی در سطح هسته های دمدار، پوتامن و اکومبسن اندازه گیری شود، تا حدود ۲/۵ برابر افزایش یافته است (شکل ۳) (۱۳).

از نظر ریز بینی، در درون استریاتوم، کاهش نورونهای کوچک به میزان متغیر و گلیوز واکنشی واضح وجود دارد و نورونهای باقیمانده معمولاً ظاهری طبیعی دارند (۱۴). در اکثر موارد، فقدان نورونها در نواحی قدامی استریاتوم شدیدتر است، اما گاهی این کاهش نورونی در قسمت‌های خلفی بارزتر می باشد (۱۵).

(Ventral tier) تقسیم کرد (۱۱). ناحیه قدامی دارای ملانین اندکی می باشد و ناحیه خلفی ملانین بیشتری دارد (۱۲). هر ناحیه خود به دو بخش داخلی و خارجی قابل تفکیک است (۱۱). در پیری فیزیولوژیک، معمولاً به ازای هر دهه از عمر حدود ۷٪ از نورونهای ناحیه دورسال Pars compacta کاهش می یابد، که تا سن ۶۵ سالگی منجر به کاهش ۵۰٪-۴۰٪ از نورونهای این ناحیه میشود (۱۱،۱۱). در بیماری پارکینسون، کاهش نورونی در بخش و نترولترال (VL) از Pars compacta بیشتر از سایر مناطق است. به طور تیپیک ۹۰٪-۷۰٪ از نورونهای این ناحیه تا زمان مرگ از بین می روند. بخش و نترومدیال (VM) در درجه بعدی آسیب قرار دارد. کاهش سلولی در ناحیه خلفی تفاوت معنی داری با پیری فیزیولوژیک ندارد (۱۱). معتقدند تا زمانی که ۸۰٪-۵۰٪ از نورونهای Pars compacta جسم سیاه از بین نرود، علائم بالینی پارکینسون ظاهر نخواهد شد (۱۱). از آنجا که نحوه توزیع دژنراسیون در بخش‌های مختلف pars compacta متفاوت است، می توان نتیجه گیری کرد که Pars compacta رشته های Projection متفاوتی دارد. برخی معتقدند که Pars compacta دارای دو نوع Projection نیگرواستریاتال مجزا از لحاظ عملکردی می باشد (۱۲). ناحیه و نترال Pars compacta عمدتاً به پوتامن رشته می فرستد (۱۲). تعیین الگوهای مرگ انتخابی نورونها ممکن است به تعیین مکانیسمهای پاتوژنیک منجر شود (۱۲). پرسش هایی که باید به دنبال پاسخ آنها بود عبارتند از :

۱- اگر بیماری پارکینسون یک دژنراسیون تک سیستمی است، دواين بیماری علت درگیر شدن هسته هایی که هیچ ارتباطی با سیستم حرکتی اکستراپیرامیدال ندارد، چیست ؟

۲- چرا بخش و نترولترال Pars compacta بیشتر از بخش و نترومدیال آن در جریان بیماری پارکینسون دچار

این گلیوز شدید در استریاتوم و نیز گلیوز متوسط در هسته آکومبنس مشاهده می شود<sup>(۱۶)</sup>.

به طور کلی می توان گفت که نخستین تغییرات در بخش پاراونتریکولار سر هسته دمدار و در بخش خلفی پوتامن ظاهر می شود و در نهایت این تغییرات به سمت قدامی تا هسته آکومبنس گسترش می یابد. پس باید هنگام نمونه برداری ریز بینی در جریان اتوپسی به یاد داشته باشیم که نمونه را از بخش پاراونتریکولار سر هسته دمدار و بخش دورسال پوتامن تهیه کنیم تا شانس بیشتری برای کشف مراحل ابتدایی بیماری داشته باشیم.

ساختار ریز بینی هسته دمدار و پوتامن شباهت زیادی به هم دارد (شکل ۵). تعداد و نسبت انواع نورونهای موجود در این دو هسته در کتب و مقالات بسیار متفاوت گزارش شده است و این امر تشخیص موارد ابتدایی بیماری و نیز درجه بندی بیماری (مثلا تمایز بین درجه صفر و یک) را مشکل می سازد. به طور کلی نورونهای استریوتوم را می توان به دو گروه نورونهای کوچک و نورونهای بزرگ تقسیم کرد. هر چند تعداد نورونهای کوچک به بزرگ حدود ۲۰/۱ تا ۶۰/۱ در نظر گرفته می شدند<sup>(۱۷)</sup>، یک آنالیز مورفومتریک و آماری روی ۱۳ مغز انسان نشان داد که.

۱ - تعداد سلولهای کوچک در استریاتوم به طور کلی حدود ۱۱۰ میلیون و تعداد سلولهای بزرگ حدود ۶۷۰ هزار است.

۲ - تراکم عددی متوسط سلولهای کوچک استریاتوم در حدود ۱۱۰۰۰ سلول در  $\text{mm}^3$  و تراکم عددی متوسط نورونهای بزرگ استریاتوم در حدود ۶۵ سلول در  $\text{mm}^3$  است<sup>(۳)</sup>. نسبت سلولهای کوچک به بزرگ در استریاتوم به طور متوسط ۱۷۱/۱ (۱۳۰/۱ تا ۲۵۸/۱) است<sup>(۱۸)</sup>. در تحلیل مورفومتریک جدیدتری، تراکم عددی نورونها در هسته دمدار انسان به صورت زیر گزارش شده است:

به دلیل تفاوت‌های موجود بین بیماران یک سیستم درجه بندی (از صفر تا چهار) به وجود آمده است<sup>(۱۶)</sup>. این سیستم درجه بندی بر اساس ظاهر درشت بینی، درصد نورونهای دژنره شده و میزان آستروسیتوز و اکنشی استوار است. در درجه صفر، ظاهر درشت بینی استریاتوم طبیعی است. از نظر ریز بینی، ۴۰٪-۳۰٪ نورونهای استریاتوم از بین رفته است و گلیوز و اکنشی وجود ندارد. در درجه ۱ باز هم ظاهر درشت بینی استریاتوم طبیعی است. از نظر میکروسکوپی ۵۰٪ نورونهای استریاتوم از بین رفته است و گلیوز آستروسیتی متوسطی در بخش پاراونتریکولار هسته دمدار و بخش دورسال پوتامن وجود دارد. در درجه ۲ آتروفی سر هسته دمدار (در حالی که حالت تحذب آن به درون بطن جانبی حفظ شده است) و نیز آتروفی پوتامن در نمای درشت بینی قابل مشاهده است. در حالی که گلوبوس پالیدوس طبیعی است؛ در نمای ریز بینی، کاهش آشکار نورونها در سر، جسم، د هسته دمدار و بخش خلفی

پوتامن، همراه با گلیوز واضح مشاهده می شود. در درجه ۳، آتروفی شدید سر هسته دمدار (که منجر به صاف شدن تحذب آن به درون بطن جانبی می شود) و نیز آتروفی شدید پوتامن همراه با آتروفی خفیف گلوبوس پالیدوس در نمای درشت بینی قابل مشاهده است (شکل ۴).

در نمای ریز بینی کاهش نورونی شدید همراه با گلیوز و اکنشی آشکار در هسته دمدار و پوتامن همراه با گلیوز خفیف گلوبوس پالیدوس مشاهده می شود. در درجه ۴، از نظر درشت بینی سر هسته دمدار چنان دچار آتروفی می شود که سطح مجاور بطن جانبی حالت مقعر به خود می گیرد. علاوه بر این آتروفی شدید پوتامن و گلوبوس پالیدوس نیز وجود دارد. در نمای ریز بینی بیش از ۹۰٪ نورونهای هسته دمدار و پوتامن از بین رفته است علاوه بر

حرکتی است). **Progressive Bulbar Palsy (PBP)**، نوعی از **ALS** است که در آن نورونهای محرکه تحتانی به جای آنکه در شاخ قدامی نخاع باشند در هسته های حرکتی تنه مغزی قرار دارند. **Progressive muscular atrophy (PMA)**، نوع دیگری از **ALS** است که در آن نشانه های درگیری نورون محرکه تحتانی همراه با کاهش نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع بدون نشانه های درگیری نورون محرکه فوقانی وجود دارد. در **Primary lateral sclerosis (PLS)**، تغییرات پاتولوژیک محدود به قشر حرکتی و راههای کورتیکواسپینال (نورون محرکه فوقانی) است و نشانه های درگیری نورون محرکه تحتانی وجود ندارد. برخی **PLS** را واریانته ای از **ALS** میدانند و گروهی دیگر آن را به عنوان بیماری جداگانه ای تقسیم بندی می کنند، زیرا در **PLS** درگیری نورون محرکه تحتانی وجود ندارد (۱۹۳).

سؤالی که در اینجا مطرح می شود آن است که چرا در بعضی از انواع این بیماری نورون محرکه فوقانی و تحتانی هر دو درگیرند و در برخی از واریانتهای فقط یکی از این دو مبتلا می شوند به عبارت دیگر، علت پیدایش واریانتهای مختلف **ALS** چیست؟

در نمای درشت بینی، در نخاع آتروفی ریشه های قدامی را می توان دید. چنانچه نخاع را به صورت عرضی برش بزیم، تغییر رنگ خاکستری در محل راههای کورتیکواسپینال قابل مشاهده است. مغز معمولاً در نمای درشت بینی طبیعی است ولی در مواردی که بیمار سالهای زیادی پس از بیماری زنده بماند آتروفی شکنج پره ستروال (بجز در واریانت **PMA**) قابل رویت است. در نمای درشت بینی تنه مغزی آتروفی مشهود است و ممکن است ریشه های عصب هیپوگلوبس (که از بین زیتون و پیرامید خارج می شوند) قابل مشاهده باشند (۱۹۳).

نورونهای بزرگ ۲۷۰ سلول در  $\text{mm}^3$  نورونهای کوچک ۲۲۶۶۳ سلول در  $\text{mm}^3$  است. نسبت نورونهای کوچک به بزرگ به طور متوسط ۸۳/۱ (۱۹۲۰) می باشد. در همین بررسی، تراکم عددی نورونها در پوتامن به صورت زیر گزارش شده است: نورونهای بزرگ ۱۶۳ سلول در  $\text{mm}^3$  نورونهای کوچک ۱۹۹۵۳ سلول در  $\text{mm}^3$  میباشد و نسبت نورونهای کوچک به بزرگ ۱۱۹/۱ است (۱۹۲۰).

نورواناتومیستها باید به دو سوال زیر جواب دهند: ۱- منشاء این اختلافات (مثلاً تفاوت بین نسبت نورونهای کوچک به بزرگ از ۲۰/۱ تا ۲۵۸/۱) چیست؟ آیا این تفاوتها ناشی از تفاوتهای فردی است یا به دلیل تفاوت در روشهای تحقیق به وجود می آید؟ برای به حد اقل رساندن این اختلافات و ارایه یک آمار مورفومتریک دقیق از تمامی هسته های سیستم عصبی مرکزی باید تحقیقات گسترده تری صورت گیرد ۲- چرا جمعیت خاصی از نورونهای استریاتوم در بیماری هانتینگتون دچار مرگ سلولی می شوند؟ همانطور که دیدید این بیماری فقط نورونهای کوچک را درگیر می سازد و شروع بیماری نیز از بخش پاراونتریکولار هسته دمدار و بخش خلفی پوتامن است. نورونهای این مناطق دارای چه ویژگی یا ارتباطات خاصی هستند؟ برای پاسخ به این سوالات باید همکاری بخشهای نورولوژی، نوروپاتولوژی و نورواناتومی را گسترش داد.

### ۳-۱ آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس (**ALS**)

این بیماری دارای انواع مختلفی است (۱۱۳). **Amyotrophic lateral sclerosis**، اختلال نورودژنراتیوی است که در آن سیستم حرکتی پیرامیدال، یعنی نورونهای محرکه فوقانی و تحتانی مبتلا می شوند. (هر چند گاهی همراه با درگیری متغیر سیستمهای غیر

efferent) چرا در جریان ALS، هسته های اعصاب هیپوگلوبس، تری ژمینال، فاسیال و آمیگوس درگیر می شوند ولی هسته های زوج سوم، چهارم و ششم سالم باقی می ماند؟ ۲- چرا علی رغم آنکه کاهش نورونی در لایه پنجم قشر حرکتی بیشتر است، گلیوز واکنشی در لایه های فوقانی، به ویژه لایه های دوم و سوم، مشاهده می شود؟ به علاوه درگیریهای خارج حرکتی در ALS گزارش شده است. از جمله دژنراسیون راه های اسپاینوسریبار و طنابهای خلفی، و کاهش شدید نورونها در ستون کلارک که برخی آن را مشخصه نوع فامیلی این بیماری می دانند<sup>(۱۱و۲۴)</sup>. به این ترتیب شاید دیگر نتوان ALS را یک دژنراسیون تک سیستمی دانست.

## ۲- دژنراسیونهای چند سیستمی

در این گروه از بیماریها، دژنراسیون چندسیستم را مبتلا می سازد. این ابتلا می تواند همزمان در چند سیستم به وجود آید یا آن که به دنبال ابتلای یک سیستم، سایر سیستم ها نیز به تدریج درگیر شوند.

در این نوع دژنراسیونها، درگیری یک سیستم معمولا غالب است. نوع خاصی از دژنراسیونهای

چند سیستمی وجود دارد که به نام آتروفی چند سیستمی معروف است و در آن سه دژنراسیون زیر با هم دیده می شود: ۱- دژنراسیون استریاتونیوگرا ۲- دژنراسیون Olivopontocerebellar و ۳- سندرم Shy-Drager.

از دژنراسیونهای چند سیستمی به عنوان نمونه به دژنراسیون Olivopontocerebellar اشاره می کنیم.

در نمای ریز بینی، کاهش نورونهای حرکتی در شاخ قدامی نخاع همراه با گلیوز واکنشی در تمام نخاع مشاهده می شود ولی در نخاع گردنی و کمری (به دلیل بزرگتر بودن شاخ قدامی) واضح تر است. یافته های مشابهی در تنه مغزی و قشر مغز وجود دارد. در تنه مغزی، هسته هیپوگلوبس بیشتر درگیر می شود. هسته های حرکتی تری ژمینال، فاسیال و آمیگوس نیز مبتلا می شوند اما هسته های زوج سوم، چهارم و ششم که مربوط به حرکات چشم هستند، سالم باقی می ماند<sup>(۲۳)</sup>.

در نخاع نیز هر چند سلولهای اتونوم پره سیناپتیک درگیر می شوند ولی نورونهای پره سیناپتیک پاراسمپاتیک نخاع ساکرال، که هسته Onuf را می سازند مبتلا نمی شوند و همین امر حفظ قدرت اسفنکتری را در این بیماران توجیه می کند<sup>(۲۱)</sup>. تحقیقات اخیر نشان داده است که نورونهای هسته Onuf هم نسبت به فرایند ALS آسیب پذیرند، هر چند شدت دژنراسیون آنها نسبت به نورونهای حرکتی کمتر است<sup>(۲۲)</sup>. در قشر مغز نیز، به ویژه زمانی که آتروفی شکنج پره سنترال وجود دارد، کاهش نورونهای Betz و سایر نورونهای پیرامیدال را در لایه پنجم قشر حرکتی مغز می توان مشاهده کرد. وقتی با رنگ آمیزی GFAP قشر مغز را مورد بررسی قرار می دهیم، به دلایل نامعلومی گلیوز مولتی فوکال در لایه های فوقانی قشر مغز، به ویژه لایه های دوم و سوم مشاهده می شود<sup>(۱۱و۲۳)</sup>.

در اینجا دو سوال وجود دارد که باید توسط نورواناتومیست ها پاسخ داده شود: ۱- با وجود آنکه منشا جنینی هسته عصب هیپوگلوبس با منشا جنینی هسته های زوج سوم، چهارم و ششم یکسان است (همگی General somatic efferent می باشند) و هسته های حرکتی زوج پنجم، هفتم و هسته آمیگوس دارای منشا جنینی دیگری هستند، ( Special somatic

## دژنراسیون Olivopontocerebellar

دژنراسیون Olivopontocerebellar معمولا یک اختلال ارثی غالب است که ژن آن روی کروموزوم ۶ قرار دارد. با این حال، این بیماری می تواند تک گیر نیز باشد. دژنراسیون Olivopontocerebellar می تواند به تنهایی روی دهد یا آن که همراه با دژنراسیون استریاتونیگرال و سندرم Shy-Drager در غالب موارد آتروفی چند سیستمی تظاهر یابد<sup>(۲۳)</sup>.

در نمای درشت بینی، نخاع و نیمکره های مغزی معمولا ظاهری طبیعی دارند، اما نیمکره های مخچه دچار آتروفی واضحی می شوند که هم قشر و هم ماده سفید را درگیر می سازد. پیل مغزی، پایه های مخچه ای میانی و زیتون (olive) دچار آتروفی می شوند. در بصل النخاع به دلیل آتروفی زیتون، پیرامیدها برجسته تر به نظر می رسند<sup>(۲۳)</sup>. در نمای ریز بینی، قسمت وترال پیل مغزی ضمن کاهش حجم، کاهش شدید نورونها و رشته های عرضی که از پایه های مخچه ای میانی می گذرند را نشان می دهد (شکل ۶). هسته زیتون تحتانی دچار کاهش شدید نورونها و گلیوز شدید می شود. در نیمکره های مخچه، کاهش سلولهای پورکنز و کمبود سلولهای گرانول مشاهده می شود، اما تغییرات مذکور در کرینه از شدت کمتری برخوردار است. هسته dentate مخچه ممکن است دچار گلیوز شدید شود، اما دژنراسیون نورونهای آن غیر معمول است، بنابراین پایه های مخچه ای فوقانی معمولا طبیعی هستند. کاهش غیر ثابت نورونها گاهی در هسته های زوج پنجم، هفتم و دوازدهم و نیز در استریاتوم و جسم سیاه دیده می شود. گاهی کاهش نورونها و گلیوز در هسته کلارک و هسته کونثاتوس فرعی همراه با دژنراسیون طنابهای خلفی دو طرف نخاع مشاهده می گردد<sup>(۲۳)</sup>.

## نتیجه گیری

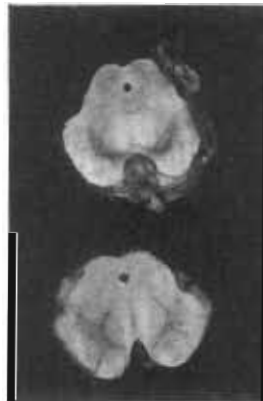
امروزه بیماریهای نورودژنراتیو فقط برای نوروپاتولوژیست ها و نورولوژیست ها جذابیت ندارد، بلکه این بیماریها به دلایل زیر در کانون توجه نورواناتومیست ها نیز واقع شده است. از آنجا که بیماریهای نورودژنراتیو، به ویژه در شروع بیماری، فاقد آزمایشهای پاراکلینیکی اختصاصی می باشند، بنابراین تشخیص عمدتا بالینی است. داشتن اطلاعات کافی از نورواناتومی و چگونگی ارتباطات و اعمال بخش های مختلف سیستم عصبی مرکزی می تواند ضمن توجیه علایم بیماری، محل ضایعه را تعیین کند. در اتوپسی نیز تشخیص پس از مرگ بیماریهای نورودژنراتیو، به ویژه در مراحل ابتدایی، کار دشواری است و نیاز به داشتن اطلاعات کافی از ریخت شناسی طبیعی درشت بینی و ریز بینی نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی دارد. معتقدند تا زمانی که تعداد معینی از نورون های یک هسته از بین نرود، علایم بالینی اختلال عملکرد آن هسته ظاهر نخواهد شد. مثلا تا زمانی که ۸۰٪-۵۰٪ از نورون های Pars compacta جسم سیاه از بین نرود، علایم بالینی پارکینسون مشاهده نمی شود. بنابراین بسیاری از موارد اتوپسی، مربوط به افرادی خواهد بود که در زمان حیات ظاهرا فاقد علایم واضح یک بیماری نورودژنراتیو بوده اند و چنانچه نوروپاتولوژیست از نظر درشت بینی به وجود دژنراسیون و آتروفی در برخی از هسته ها مشکوک نشود، نمونه ریز بینی تهیه نخواهد کرد و چه بسا به راحتی یک بیماری نورودژنراتیو حتی در اتوپسی هم از نظر پنهان بماند. از این رو، آگاهی از مورفولوژی طبیعی درشت بینی هسته ها اهمیت بسیار زیادی دارد. علاوه بر این اگر در مورد آرایش سلولی و خصوصیات مورفومتریک سلولهای یک هسته اطلاعات کمی در دست باشد، تشخیص یا درجه



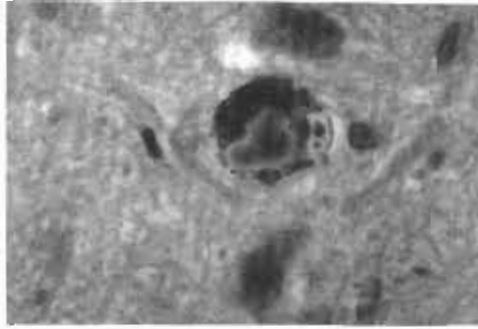
عصبی، ایجاد ضایعه در یک هسته یا بخشی از قشر مغز یک حیوان و سپس کشتن حیوان بعد از چند هفته و تعقیب رشته های دژنره در مغز است. از آنجا که امکان ایجاد چنین ضایعاتی به صورت تجربی در مغز انسان وجود ندارد و از سوی دیگر مسیرهای عصبی مغز حیوانات به سادگی قابل تعمیم به مغز انسان نیست<sup>(۲۵)</sup>، بنابراین بیماریهای نورودژنراتیو فرصتی استثنایی را جهت تعقیب رشته های عصبی دژنره در مغز انسان فراهم می کنند. همانطور که بیان شد، در جریان بیماریهای نورودژنراتیو تک سیستمی، که قاعدتا باید یک سیستم آناتومیک یا عملکردی در آن درگیر شوند، گاهی برخی از هسته ها که ظاهرا با سیستم مبتلا ارتباطی ندارند دچار تغییرات دژنراتیو می شوند. گسترش مطالعات نورواناتومیک در این زمینه از طریق تعقیب رشته های دژنره می تواند به کشف برخی از مسیرهای عصبی ناشناخته کمک کند و از این راه مرزهای دانش نورواناتومی را گسترش دهد.

بندی (Grading) ریز بینی بیماریهای نورودژنراتیو نیز، به ویژه در ابتدای بیماری، بسیار مشکل می شود. اگر از تراکم عددی و نسبت طبیعی انواع سلولها در یک هسته آگاهی نداشته باشیم، چگونه می توانیم درصد نورونهای از بین رفته یا وجود گلیوز را در آن هسته تشخیص دهیم. در اینجا دو توصیه مهم ارائه می شود: نخست ضرورت آموزش نورواناتومی با دید تشخیصی برای رزیدنت های نورولوژی و پاتولوژی و دوم تلاش هر چه بیشتر نورواناتومیست ها به گسترش بررسی های مورفومتریک بر روی بخشهای مختلف مغز چه از نظر درشت بینی و چه از نظر ریز بینی جهت کاهش اختلاف نظرهای موجود در زمینه پارامترهای مورفومتریک ساختارهای مغز که تشخیص این بیماریها را بخصوص در شروع بیماری با مشکلات فراوانی روبرو ساخته است. دلیل دیگری که مورد توجه روز افزون نورواناتومیست ها به بیماریهای نورودژنراتیو شده است، کمکی است که این بیماریها به تعیین مسیرهای عصبی کشف نشده می کنند. همانطور که می دانید یکی از راه های تعیین مسیرهای

شکل ۱- در بالا مقطع مزانسفال طبیعی و در پایین مقطع مزانسفال یک بیمار پارکینسونی مشاهده می شود. همانطور که می بینید جسم سیاه (Substantia nigra) در بیمار پارکینسونی به دلیل فقدان نورون های حاوی ملانین، به سختی قابل تشخیص است. (بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ)

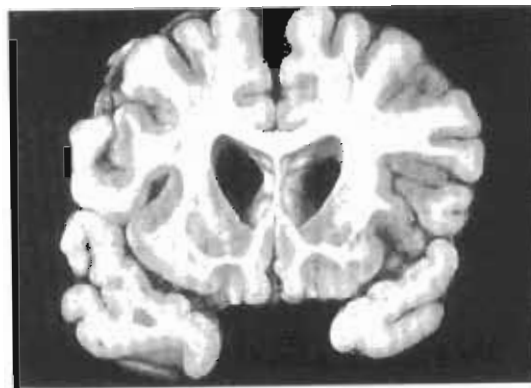


شکل ۲- انکلوزیون های داخل نورونی **Lewy body** در درون یک نورون. (بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ).



شکل ۳- مقطع کورونال مغز در یک بیمار مبتلا به هانیت نکتون در سطح هسته های دمدار، پوتامن و اکومبیس. همانطور که مشاهده می شود اندازه بطن جانبی در اینجا حدود ۲/۵ برابر افزایش یافته است.

(بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ).

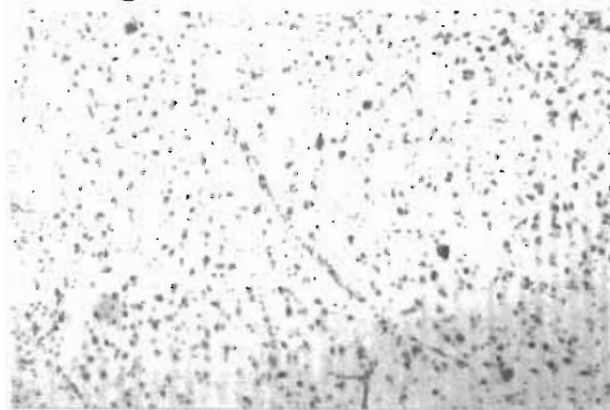


شکل ۴- مقطع کورونال مغز یک بیمار مبتلا به هانیت نکتون در سطح رابط قدامی، صاف شدن تحدب طبیعی سر هسته دمدار به درون بطن جانبی، آتروفی شدید پوتامن و آتروفی خفیف گلوبوس پالیدوس که نشان دهنده بیماری هانیت نکتون درجه ۳ می باشد، قابل مشاهده است.

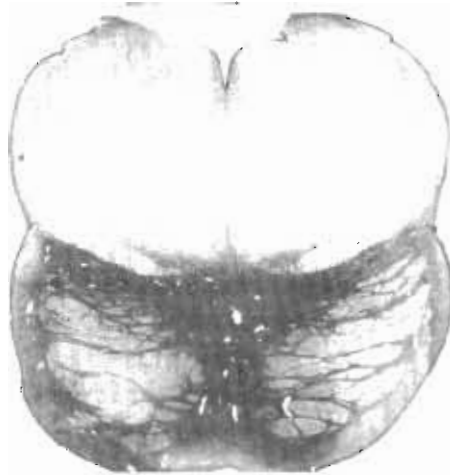
(بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ).



شکل ۵- ساختار ریز بینی طبیعی هسته دمدار و پوتامن (استریاتوم) شباهت زیادی به هم دارد. در این شکل، نورون های کوچک و بزرگ موجود در سر هسته دمدار در یک فرد طبیعی مشاهده می شود. (بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ).



شکل ۶- مقطع تنه مغزی در یک بیمار مبتلا به آتروفی شدید قاعده پل مغزی و نیز دژنراسیون رشته های عرضی پل مشاهده می شود. (بخش نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ).



#### فهرست منابع

- 1- Calne DB. Neurodegenerative disease. Philadelphia : W.B. Saunder Company 1994: 25-31.
- 2- Graham DI, and Lantos PL. Greenfield's Neuropathology. 6th ed. London. Edward Arnold L.T.D, Volume 2. Chapter 6: Disorders of movement and system degenerations 1997: 281-366.
- 3- Davis RL, Robertson MD. Textbook of Neuropathology. 3<sup>rd</sup> Ed. Baltimore. Williams & Wilkins; 1997: 1063-1078.

- 4- Jellinger K .Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45:1-8.
- 5- Gray F, Gherardi R, Marshall A, Joanota I, Poirier J Adult polyglucosan body disease (APBD). *J Neuropathol Exp Neural*. 1988;47:459.
- 6- Ohama E, and Ikuta F. Parkinson's disease : distribution of lewy bodies and mono amine neuron system. *Acta Neuropathol (Berl)* . 1976;34:311-316.
- 7- Hornykiewicz O. Dopamine (3- hydroxy tyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1966;18:925-936.
- 8- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical Pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:19-27.
- 9- Damier P, Hirsch Ec, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine- containig neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1998;8:1434-1448.
- 10- Fearnley JM, and Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283-2301.
- 11- Ellison D, and Love S. *Neuropathology*. London, Mosby 1998. Section 9 Chapters 26,27,28,30 .
- 12- Gibb WR. Neuropathology of the substantia nigra. *Eur Neurol* 1991;31 (Suppl 1): 48-59.
- 13- De la Monte SM, Vonsattel JP, Richardson EJ. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter , and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:516-522.
- 14- Roizin L, Kaufmann MA ,Wilson N, Stellar S, Liu JC. Neuropathologic observations in Huntington's chohera. *Prog Neuropathol* 1977;3:447-552.
- 15- Dunlap CD. Pathological changes in Huntington's chorea with special reference to the corpus striatum. *Arch Neurol Psychiatry* 1927;18:867-871.
- 16- Vorsattel JP , Myers RH, Sterens TJ, Ferrante RJ, Bird ED , Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559-565.
- 17- Namba M . Cytoarchitektonische Untersuchung am Striatum. *J Hirn forsch* 1957;3:24-48.
- 18- Schoder KF , Hopf A, Lange H, Thorner G . Morphometrical-statistical structure analysis of human striatum , pallidum and subthalamic nucleus. *J Hirnforsch* 1975;16(4):333-350.
- 19- Dom R, De Saedeler J, Bogerts B, Hopf A. Quantitative cytometric analysis of basal ganglia in catatonic schizophrenics. *Biol Psychiatry*1981;723-726.
- 20- Dom R. Neostriatal and thalamic interneurons. Their role in the Pathophysiology of Huntington's chorea, Parkinson, s disease ,and Catatonic schizopbrenia. Thesis, Leuven 1976.

- 21- Konno H, Yamamoto H, Iwazaki y, Iizuka H. Shy-Drager Syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. Cytoarchitectonic and morphometric studies of sacral autonomic neurons. J Neurol Sci 1986;73:193-199.
- 22- Kihira T, Yoshida S, Yoshimasu F, Wakayama I, Yase Y. Involvement of Onuf's nucleus in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol sci 1997;174:81-88.
- 23- Kamo H, Haebara H, Akiguchi I, Kameyama H, Kimura H, Mc Geer PL. A distinctive distribution of creative astroglia in the precentral Cortex in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol (Berl)1987; 74:33-39.
- 24- Averback P, and Croker P. Regular involvement of clarke's nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 1982;39:155-162.
- 25- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy. 38<sup>th</sup> Ed. New york. Churchill Livingstone 1995:1120,1131.

## Abstract

### Neuro anatomy of neurodegenerative disorders

Today the neurodegenerative diseases interesting not only for neuropathologists and neurologists but also for neuroanatomists. Since the neurodegenerative diseases, specially in early stages, have not any special para-clinical tests, diagnosis is mainly clinical. For explaining the symptoms and signs and localizing the lesion, we must have adequate information about neuroanatomical connections among different parts of CNS. Diagnosis of neurodegenerative diseases, specially in early stages, is also difficult during an autopsy. It needs adequate information about normal macroscopic and microscopic morphology of different parts of CNS.

It is believed that we couldn't find any symptom and sign of a nucleus dysfunction until a definite percentage of its neurons and degenerated. So many of autopsies have no report from symptoms and signs of a neurodegenerative disease if his/her knowledge about normal macroscopic and microscopic structure of different brain nuclei is not adequate. On the other hand, neuroanatomists can find the neurodegenerative disease very interesting because the diseases can help them to find undiscovered neural pathways in human brain. All of experimental ways for tracing the neural pathways cannot be used on human brain ethically. So neurodegenerative disease provide a golden opportunity for tracing the degenerated nerve fibers in human brain.

Therefore we can conclude that neuroanatomical knowledge is very important in neuropathological diagnosis of neurodegenerative disease specially in early stages. So the neuroanatomical diagnostic courses are necessary for residents of neurology and pathology. On the other hand, it is very important for neuroanatomists which develop their morphometrical researches on different regions of human brain, both macroscopically and microscopically, in order to minimize the controversy about morphometrical parameters of human brain structures. Tracing of degenerated nerve fibers and involving of particular regions of CNS during a systemic neurodegenerative disease can help to find new connections in human brain and to develop of neuroanatomical knowledge limits.

**Keywords:** Neuroanatomy, Neurodegenerative disease, Neuropathology, Morphology.