



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

پاتوفیزیولوژی انقباضات عضلانی در فلج مغزی

کلمات کلیدی: فلج مغزی؛ عضله اسکلتی؛ ماتریکس برون سلولی؛ ساکرومور؛ فیبر؛ بیان ژن؛ پاتوفیزیولوژی

مقدمه

بیان مسئله

فلج مغزی یک اختلال حرکتی ناشی از آسیب غیر پیشرونده به مغز در حال نمو است. آسیب مغزی معمولاً قبل از تولد رخ می دهد با این حال دلایل آن معلوم نیست و فلج مغزی در نوزادان پری ترم (نارس) با وزن تولد پایین شایع تر است (4). فلج مغزی در 2 تا 3 نفر در هر 1000 تولد زنده رخ می دهد و دارای علائم متعدد، علائم اناتومیکی و اختلالات عملکردی از جمله تغییرات مادام العمر در کارکرد حرکتی است. این تغییرات ناشی از هر دو تغییرات در محرک های عصبی ماهیچه ها و تغییر در خود عضله هاست.

علائم

فلج مغزی اسپاستیک که شامل آسیب به سیستم هرمی مغز است، رایج ترین نوع فلج مغزی می باشد که تقریباً در 75 درصد نمونه ها دیده می شود. اسپاستیسیت به صورت مقاومت به کشیدگی وابسته به سرعت تعریف شده است. نقش پایین تنه در بیماران مختلف متغیر است که علائم رادر همه 4 اندام نشان می دهد و در یک طرف بدن می تواند اندام های پایین تر را نیز درگیر کند (دیپلژی). تحرک بیماران را می توان با استفاده از مقیاس های رتبه بندی مختلف از جمله سیستم طبقه بندی حرکتی GMFCS اندازه گیری و رتبه بندی کرد. اگرچه آسیب مربوط به فلج مغزی در مغز در حال رشد رخ می دهد، علائم در سطح ماهیچه قابل درمان هستند. چون جمعیت مبتلا به فلج مغزی بزرگ و متنوع است، یک دانش بهتر از سازگاری های عضلانی و ماهیچه ای در فلج مغزی می تواند منجر به بهبود هایی در درمان و یا حتی رشد راهبرد های درمانی جدید شود.

به منظور درک سازگاری هایی که در عضله از بیماران فلج مغزی رخ می دهد، ارزیابی عملکرد عضله ها از اهمیت زیادی برخوردار است.

ساختار عضله های اسکلتی سالم و عملکرد آن ها

ساختار عضله

واحد اصلی تولید نیروی عضله، ساکرومر است. ساکرومر ها تولید نیرو با اثر متقابل بین 2 پروتین، اکتین و میوزین می کنند. تولیدنیرو تحت تاثیر هر دو سرعت ماهیچه و مقدار هم پوشانی بین 2 پروتین یا طول ساکرومر است. رابطه کشش- طول ساکرومر در منحنی طول- کشش شناسایی شده است. ساکرومر ها به صورت انتها به انتها متصل شده و تشکیل میوفیبریل ها می دهند. دسته های میوفیبریل تشکیل میوفایبر یا سلول های عضلانی چند هسته ای می کنند. این الیاف عضله به دسته های الیاف عضله متصل میشوند.

در هر مقیاس اندازه افزایشی، ماتریکس برون سلولی که بافت مفصلی یا همبند را محاصره می کند، اطراف ساختار های عضلانی قرار گرفته است. اندومیوزیوم میوفایبر ها را احاطه کرده است. و پری میوزیوم فیثیکل ماهیچه ای را احاطه کرده و اپی میوزیوم کل ماهیچه را احاطه کرده است (شکل 1). ترکیب و آرایش این ساختار ها از اهمیت زیادی برای عملکرد ماهیچه متغیر است و در اختلالات ماهیچه ای متغیر است.

ظرفیت باززایی و رشد گسترده مشاهده شده در ماهیچه ناشی از جمعیت سلول های بنیادین است. بیشتر این سلول های بنیادین موسوم به سلول های ماهواره ای بوده و در زیر میوفایبر ها قرار می گیرد. تعداد و زنده ماندن سلول های ماهواره ای با افزایش سن و یا بیماری کاهش می یابد. شرایطی نظیر دیستروفی عضلانی که نیازمند باززایی ثابت الیاف ماهیچه ای است منجر به از بین رفتن جمعیت سلول های ماهواره ای و کاهش توانایی ماهیچه برای انجام وظایف جدید می شود.

پلاستیسیته

عضله دارای ظرفیت باززایی بوده و می تواند بر اساس تقاضای کارکردی تغییر کند و از اینرو اتروفی الیاف ماهیچه ای (که منجر به کاهش در اندازه الیاف عضلانی میشود) با افزایش بیماری و پیری افزایش می یابد. تعداد ساکرومر ها نیز در پاسخ به رشد تغییر می کند. این تغییر سریالی در تعداد ساکرومر ناشی از تغییرات مزمن در طول عضله می باشد که در مطالعات کلاسیک در موش و گربه نشان داده شده است. این عضله ها سریعاً موجب تعدیل ساکرومر ها برای احیای طول ساکرومر می شود. یک پاسخ مشابه در مطالعه استخوان زایی گزارش شده است که در آن تفاوت طول پا به صورت یک استخوان بیمار 4C-FPO در نظر گرفته می شود.

طول ساکرومر اندازه گیری شد و تعداد ساکرومر در طول درمان محاسبه شد. با کشیدگی استخوان و عضله، تعداد ساکرومر افزایش یافته و طول ساکرومر به مقدار قبل از درمان بازگشت. تعداد ساکرومر از بیماران با فلج مغزی در مقایسه با عضله های در حال رشد تغییر کرده است و این نشان می دهد که پلاستیسیته در عضله ها دیده می شود.

پاتولوژی ماهیچه فلج مغزی

تولید نیرو و عملکرد ماهیچه

تغییرات در حرکت، تعادل و تولید نیرو برای بیماران فلج مغزی گزارش شده است (22-26). برای مثال، نیروی اکستنسور زانو با فلج مغزی کاهش می یابد که به طور معنی داری مانع از حرکت می شود. تولید نیروی اختیاری به طور کلی کاهش یافته است. شواهدی وجود دارد که نشانی دهد انقباض بیشتر و فعال سازی هم زمان عضله و انتاگونیست آن در فلج مغزی رخ می دهد. ترکیب مسئله تولید نیرو، سفتی مچ پا 51 درصد در فلج مغزی کاهش می یابد که نشان دهنده افزایش مقاومت به کشش مچ پا می شود.

معماری ماهیچه

عضله ها در فلج مغزی اسپساتیک اغلب انقباض می یابند که به موجب آن دامنه حرکتی محدود می شود و عضله ها نسبتا کوتاه می باشند. بسیاری از محققان تغییراتی را در ویژگیهای عضله نظیر اندازه شکم، طول ماهیچه، طول فشیکل و طول ساکرومر اندازه گیری کرده اند که به توضیح این مشاهده کمک می کند. اولتراسونوگرافی ناشی از یکبار مشترک مورد استفاده برای توصیف تغییرات ساختاری عضله نظیر طول الیاف و ضخامت بافت است. مطالعات معماری قبلی بر عضله های گاستروسمیوس، فلکسور پلانتر مچ پا و فلکسور زانو متمرکز بوده است و نقش مهمی در انقباض های خمش مچ پا ایفا می کند. اندازه گیری های اولتراسونوگرافی نشان میدهند که حجم عضله در بیماران فلج مغزی کوچک تر است. یک مطالعه اولتراسونوگرافی سه بعدی گاستروسمیوس موجب کاهش طول عضله شکم شد. بر اساس توصیف ساختار آرایه شده، می توان گفت که اولتراسونوگرافی قادر به انجام پیش بینی های کارکردی بر اساس ابعاد بافتی مختلف است زیرا ساکرومر های ترکیبی را نمی توان با استفاده از این شیوه شناسایی کرد.

بر عکس آن چه که برای انقباض ها انتظار می رود، اندازه گیری طول فشیکل در بیماران فلج مغزی سختی باشد. اگرچه برخی از مطالعات فشیکل های عضله کوچک تر در فلج مغزی را گزارش می کنند، سایرین تفاوتی را بین طول فشیکل فلج مغزی گزارش نکرده اند. برعکس طیف وسیعی از نتایج ارائه شده برای طول فشیکل، طول ساکرومر، بهترین شاخص پیش بین نیروی عضله فعال، در بیماران فلج مغزی نشان داده شده است. اگرچه یک مطالعه به بررسی اهمیت کارکردی طول ساکرومر بر اساس اندازه گیری نیرو در دامنه حرکتی پرداخته است و مطالعات قبلی در خصوص طول ساکرومر، ساکرومر های بلند را در فلج مغزی در فلکسور های بالا تنه و پایین تنه نشان داده اند. بدیهی است که کنترل و تنظیم طول ساکرومر به طور مشابه در بیماران رخ می دهد.

ویژگی های بافتی

خواص مکانیکی

اگرچه انقباض های فلج مغزی به دلیل فعال سازی بیش از حد عضله به صورت سفت در نظر گرفته می شود، باین حال سفتی می تواند ناشی از سفتی پسیو یا منفعل بافت باشد.

مطالعه اخیر به بررسی ویژگی های مکانیکی منفعل 2 عضله پایین، ماهیچه نیم وتری و ماهیچه راست داخلی پرداخته است. الیاف یا فیبر ها که خواص مکانیکی منفعل آن ها بیشتر بستگی به پروتین ساختاری تیتین دارد، سفتی مشابهی را در توسعه و بافت فلج مغزی هر دو ماهیچه نشان دادند. عضله تیتین بین 2 گروه متفاوت نیست که از سفتی مشابه الیاف متفاوت نیست. عضله های راست داخلی سفت تر از عضلات دیگر هستند. عضله نیم وتری فلج مغزی سفت تر از سایرین می باشد. این تفاوت در سفتی ناشی از نقش ECM است. اگرچه افزایش کلاژن در این عضله ها مشاهده شده است هیچ گونه ابزاری برای سنجش صحیح ساختار های برون سلولی وجود نداشت. تفاوت در سفتی در میان عضله ها که ناشی از تفاوت ها در کیفیت و آرایش ECM است نشان دهنده اهمیت مطالعه انفرادی عضله هاست. به علاوه، توسعه ابزار های جدید برای اندازه گیری دقیق ویژگی های ماهیچه که دارای بیشترین اهمیت بالینی است مهم است.

بافت شناسی

پروفیل یا نیمرخ بافت شناسی عضله از بیماران با فلج مغزی متفاوت است. اگرچه شکل الیاف عضلانی انفرادی تغییر نمی کند بیشتر مطالعات یک کاهش را در اندازه الیاف و یک افزایش را در تغییرات اندازه الیاف گزارش

کرده اند. در یک مطالعه تراکم مویرگ 30 درصد در بیماران با فلج مغزی کمتر بود. مقدار لیپید در برخی موارد افزایش یافته است. مقدار کلاژن نیز افزایش یافته است و این با افزایش سفتی الیاف ماهیچه ای همبستگی دارد. زنجیره سنگین میوزین، پروتین عضله اصلی ای است که تعیین کننده نوع الیاف بوده و در بیماران با فلج مغزی تغییر می کند اگرچه جهت این تغییرات در میان عضله های مطالعه شده متفاوت بوده است. یک مطالعه با استفاده از نیکوتین آمید آدنین دینکلوتید (NADH) و آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase) نشان دهنده ظرفیت اکسیداتیو عضله و سرعت انقباض می باشد که افزایش تغییرات اندازه الیاف را در بیماران با فلج مغزی نشان داده است. این تفاوت ها اغلب بزرگ تر از 40 درصد هستند، در حالی که بیماران هیچ گونه غالبیتی را نشان ندادند. مطالعه دیگر با استفاده از فنون هیستوشیمی مشابه در کالبد شکافی ها افزایش در درصد فیبر نوع 1 و کاهش در درصد فیبر نوع 2 را نشان داده اند. تغییرات زیادی در میان عضله ها وجود دارد و مطالعات بیشتری برای درک اثر فلج مغزی بر روی غالبیت انواع الیاف یا فیبر عضلانی لازم است. از دیدگاه فیزیولوژیک، درصد نوع الیاف منجر به اختلالات کارکردی زیادی نمی شوند.

بیان ژن

روش دیگر برای مطالعه عضله در سطح سلولی، تحلیل بیان ژن است. با استفاده از ریز آرایه ها، امکان مقایسه هزاران ژن به طور هم زمان وجود دارد. دو مطالعه اخیر به ارزیابی و کمی سازی بیان ژن پرداخته است. اولین مطالعه که به مقایسه عضله های بازو پرداخته است، تفاوت های رونویسی مجزایی را بین بیماران مبتلا به فلج مغزی و بیماران غیر مبتلا مشاهده کردند. تغییراتی در مسیر های مختلف با تفاوت های مهم در ژن های مربوط به ECM، تغییر در نوع الیاف زنجیره عضله میوزین به سمت میوزین سریع تر، کاهش در متابولیسم اکسیداتیو و ژن هایی که امکان انقباض را می دهد همراه بوده است. دومین مطالعه که بیان ژن را در همسترینگ اندازه گیری کرده است، نتایج مشابهی را بدست آورده است از جمله یک افزایش در تولید ECM- بیان ژن و کاهش بیان ژن متابولیسم اکسیداتیو. این نتایج با مشاهدات فیزیولوژیکی در بیماران با فلج مغزی هم خوانی دارد. این داده های رونویسی ابهاماتی را در سلول های ماهیچه ای در محیط فلج مغزی نشان می دهند.

سلول های بنیادین

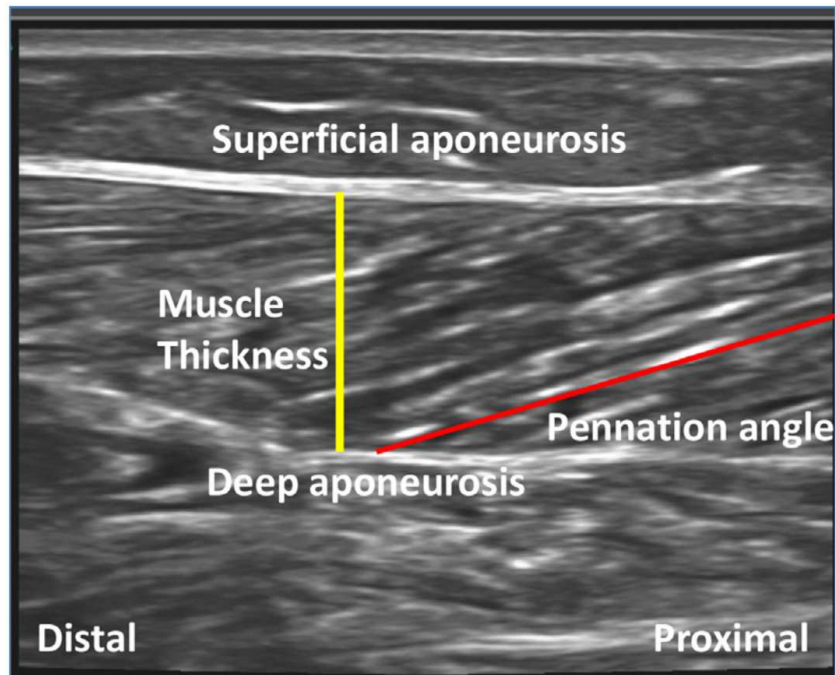
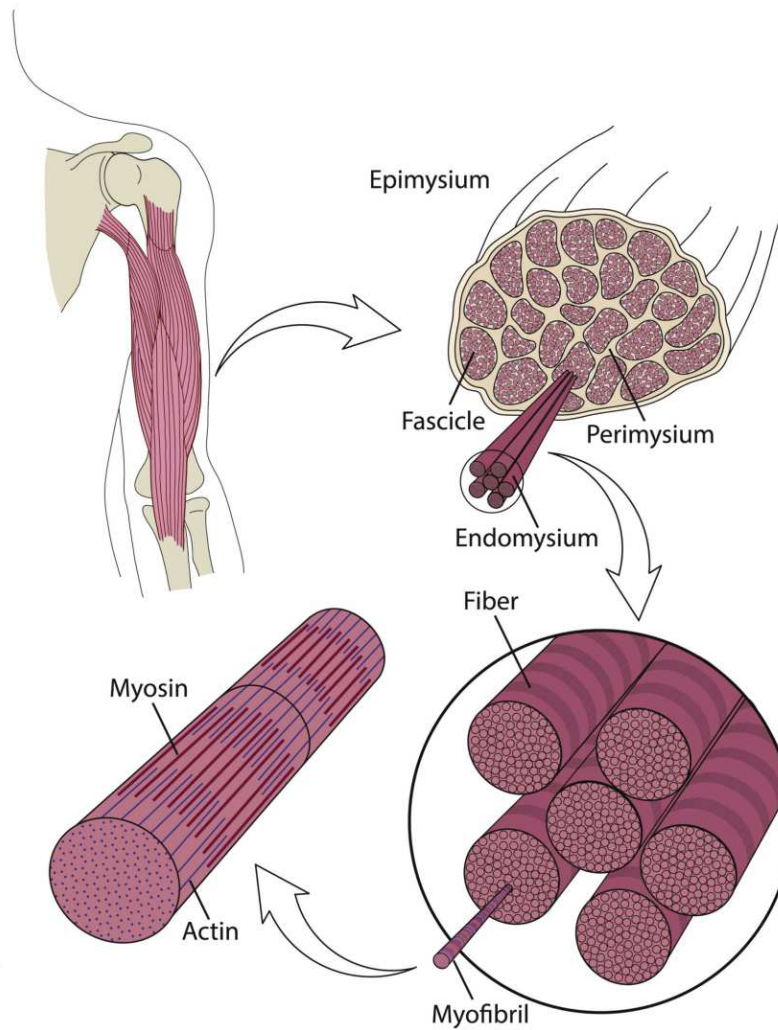
در رویکرد جدید برای درک عضله فلج مغزی، یک مقاله اخیر به بررسی اهمیت سلول های بنیادین عضله ها موسوم به سلول های ماهواره ای پرداخته است. در فلو سایتومتری، که روشی برای محاسبه و ایزوله سازی سلول های نشان گذاری شده می باشد برای شمارش سلول ها در بیوپسی انسان استفاده شد. اگرچه تغییراتی در تعداد سلول های اندوتلیال وجود دارد بیماران فلج مغزی دارای سلول های ماهواره ای کم تری در مقایسه با بیماران شاهدداشتند (شکل 6 الف).

این مشاهده نشان دهنده کاهش تعداد سلول های ماهواره ای Q9 و یا تخلیه سلول های ماهواره ای در فلج مغزی می شود و نشان میدهد که این تغییرات نقش مهمی در ایجاد طول غیر طبیعی سارکومر، تغییرات در خواص ماده و انقباض دارند. مکانیسم سلولی این تغییرات هنوز پاسخ داده نشده است.

نتیجه گیری

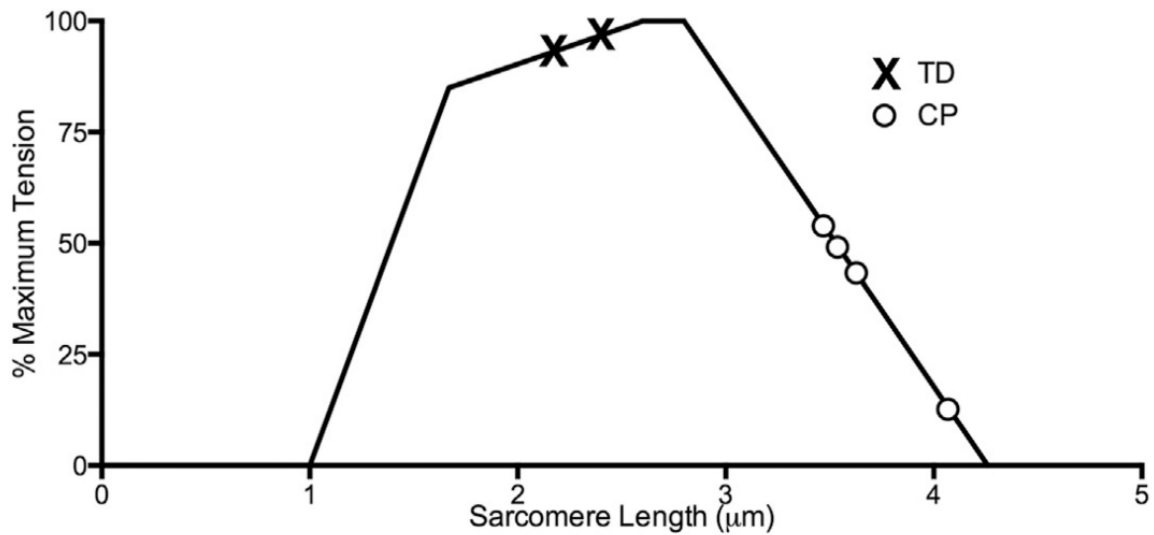
اگرچه فلج مغزی ناشی از آسیب به مغز است، علایم مهمی در عضله ها ایجاد می شود. انقباض و اسپاسم با تغییرات در طول سارکومر عضله، نوع فیبر، غلظت ECM، سفتی فیبر و تعداد سلول های بنیادین همراه است. درک بهتر تغییرات ماهیچه ای و توسعه درمان های جدید متمرکز بر این ابعاد می تواند منجر به ایجاد مسیر های جدید برای بهبود عملکرد در بیماران فلج مغزی شود.

شکل 1: سلسله مراتب ساختاری عضله اسکلتی. عضله اسکلتی متشکل از دستجات الیاف عضله ای موسوم به فشیکل است. الیاف در این فشیکل ها متشکل از میوفیبریلها هستند که متشکل از پروتین های انقباضی اکتین و میوزین هستند. بافت رابط یا هم بند که اطراف عضله در سطوح مختلف است، به اپیمیوزیوم سازمان دهی شده و دور ماهیچه را احاطه می کند: پریمیوزیوم فشیکل را احاطه کرده و اندومیوزیوم الیاف عضلانی را احاطه می کند.

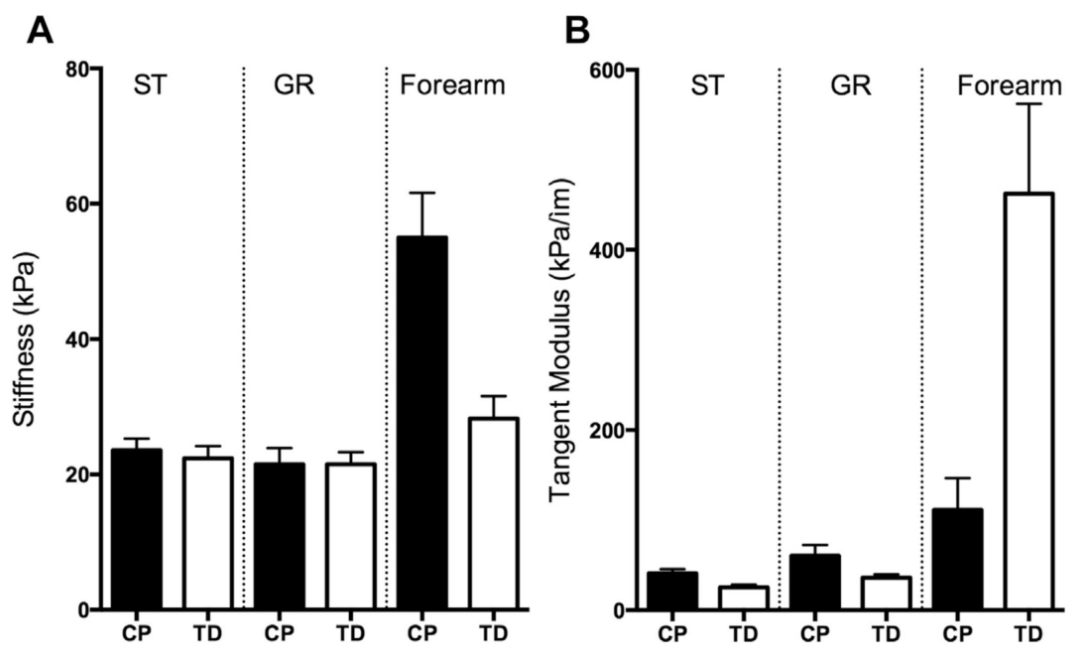


شکل 2: تصویر اولتراسونوگرافی از ماهیچه نعلی. عضله ظاهرا تیره است و بافت های رابط یا همبند روی

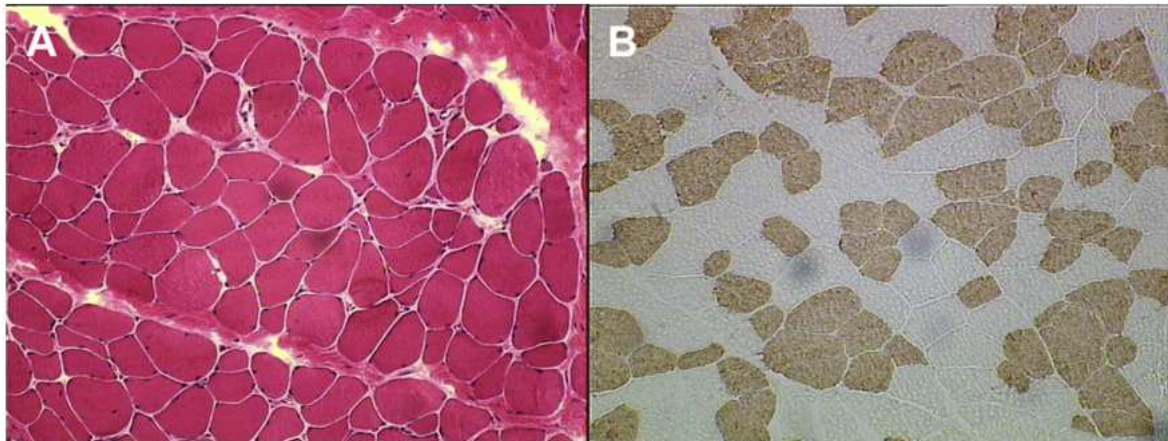
سونوگرام روشن هستند.



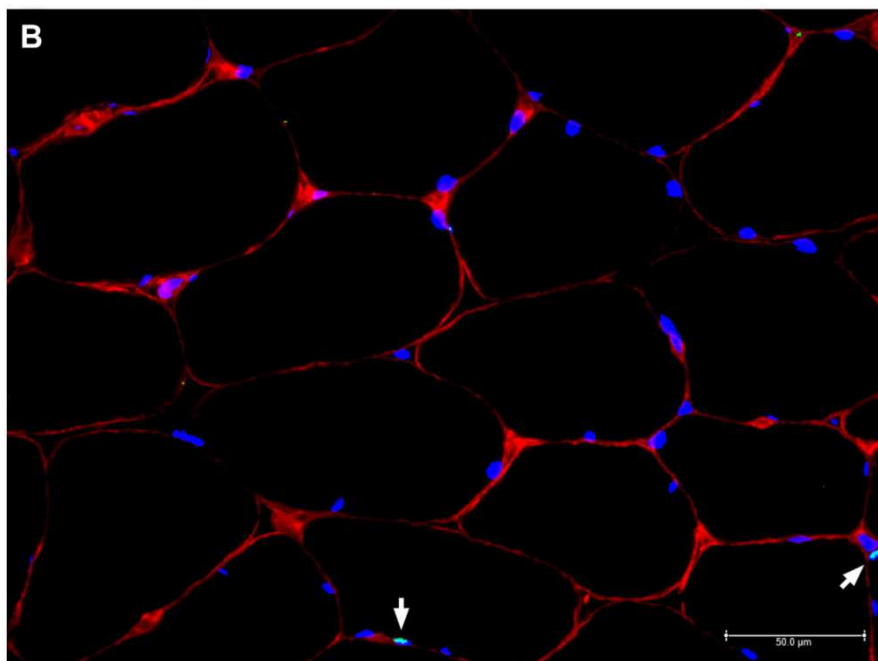
شکل 3: منحنی کشش طولی شماتیک از عضله. وقتی که داده های طول سارکومر برای ماهیچه فلج مغزی و در حال رشد در این نمودار ترسیم شود، سارکومرها در یک منطقه متفاوت از منحنی برای فلج مغزی در مقایسه با نمونه های TD عمل می کنند.



شکل 4: مقایسه بین الیاف و سفتی در کودکان با فلج مغزی و کودکان در حال رشد.



شکل 5: میکروگراف های روشن عضله از یک بیمار مبتلا به فلج مغزی الف: هماتوکسیلین و ائوزین امکان ارزیابی مورفولوژی عضله ماهیچه ای را می دهد ب: رنگ امیزی هیستوشیمی تری فسفاتاز ادنوزین امکان تعیین نوع الیاف عضلانی را می دهد



شکل 6: تفکیک چندین جمعیت تک هسته ای سلول فعال شده با فلورسینس . الف: اگرچه درصد انواع سلولهای دیگر نظیر سلول های تک هسته ای و سلول های التهابی در بیماران فلج مغزی ثابت است، بخشهای سلولهای ماهواره ای در عضله CP نیمی از عضله TD است.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی