

مقالات پژوهشی

# ارزیابی سیر پیشرفت ناتوانی‌های عملکردی بیماران مبتلا به آمیوتروفیک لترال اسکروز و عوامل مؤثر در آن طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹

آمیوتروفیک لترال اسکروز<sup>(۱)</sup> یک بیماری دژنراتیو، پیش رونده و کشنده نورو حرکتی است. در این مقاله سیر پیشرفت ناتوانی‌های عملکردی بیمار و فاکتورهای مؤثر بر آن مورد بررسی قرار می‌گیرد. پس از انتخاب ۵۹ بیمار ALS (بر اساس معیارهای EL-Escorial)، برای هر بیمار در ابتدا و انتهای یک دوره پیگیری شش ماهه ALSFRS<sup>(۲)</sup> تعیین شد. از ۵۹ بیمار، ۹ بیمار طی دوره پیگیری فوت شدند. نسبت مرد به زن برابر با ۱/۹ بود. (این نسبت در نوع بولبار ۰/۸ و در غیر بولبار ۲/۵ بود). شایع‌ترین گروه سنی مبتلا، گروه ۶۵-۴۰ ساله بودند (۶۸٪). شایع‌ترین لوکالیزاسیون شروع بیماری، دست‌ها بود. (۴۶٪) میانگین سنی بیماران، ۵۳/۴ سال بود. (گروه بولبار ۵۹/۸ سال و گروه غیر بولبار ۵۱/۷ سال) گروه سنی یا جنس بیمار در میزان پیشرفت ناتوانی‌ها تأثیر معنی داری نشان نداد، ولی لوکالیزاسیون بولبار سیر سریع‌تری نسبت به غیر بولبار نشان داد. در نوع بولبار، زنان پیش از مردان مبتلا شدند ( $\frac{m}{f}=0/8$ ). در بیماران فوت شده، میانگین مدت زنده ماندن ۲۴ ماه، در گروه بولباری ۱۴ ماه و غیربولباری ۲۷ ماه بود. گروه سنی بالاتر از ۵۳ سال نسبت به گروه سنی جوان‌تر، مدت بقای کمتری نشان داد. مدت بقا با جنس بیمار ارتباط معنی داری نشان نداد.

دکتر اکبر سلطان زاده  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهدی سلطانی

واژگان کلیدی: ALS / ناتوانی عملکردی / موتور نورو / بیماری‌های دژنراتیو

## مقدمه

بیماری ALS (آمیوتروفیک لترال اسکلروز) یک بیماری شایع دژنراتیو و پیش رونده نورونهای حرکتی مغز و ساقه مغز و نخاع است که متأسفانه تاکنون درمان مؤثر و قاطعی برای آن یافت نشده است. تاکنون هیچ ریسک فاکتور قطعی برای بروز این بیماری شناخته نشده است (۱) علائم آن به طور شایع با ضعف و لاغری عضلات دست‌ها و پاها و در اندکی از موارد، با ضعف و لاغری عضلات زبان و حلق شروع می‌شود. بیماری با سیر پیش رونده، در نهایت با درگیری عضلات تنفسی و ایجاد پنومونی آسپیراسیون موجب مرگ بیمار می‌شود (۳ و ۲). از آن جایی که بیماران اکثراً در سنین میانسالی و فعال زندگی مبتلا شده و ناتوانی‌های عملکردی و درمان‌های علامتی و حمایتی احیاناً کمتر مورد توجه است، این بررسی با هدف شناسایی انواع ناتوانی‌های عملکردی در ALS و عوامل مؤثر بر آن صورت گرفت. اهداف نگارش این مقاله موارد زیر هستند:

- ۱- تعیین توزیع فراوانی بیماران براساس گروه‌های سنی و جنس
- ۲- تعیین میانگین ALS Functional Rating Scale در بدو مطالعه و ۶ ماه بعد از شروع مطالعه
- ۳- تعیین توزیع فراوانی انواع محل‌های گرفتار در شروع بیماری
- ۴- تعیین رابطه میزان پیشرفت ناتوانی‌ها با ۳ متغیر جنس، گروه سنی، لوکالیزاسیون شروع
- ۵- تعیین رابطه مدت زنده ماندن پس از شروع بیماری (در گروه بیماران فوت شده) با ۳ متغیر گروه سنی، جنس، لوکالیزاسیون شروع

در یک مطالعه مدت زنده ماندن بیش از ۳ سال در ۵۰٪ بیماران نشان داده شده است (۵). در مطالعه دیگری فاکتورهای مؤثر بر ناتوانی سریع تر ALS شامل: سابقه فامیلی و سن بیش از ۶۵ سال و شروع درگیری از ناحیه بولبار بوده است (۵). در مطالعه دیگری، مدت زندگی کمتر بیماران با سن بالاتر مرتبط دانسته شده است (۱۲). در مقاله دیگری نشان داده شده است که سیر ناتوانی‌ها ربطی به لوکالیزاسیون ندارد (۱۲). این مطالعه به منظور بررسی عوامل زمینه ساز احتمالی برای پیش آگهی و سیر بدتر ALS به اجرا درآمد.

## مواد و روش تحقیق

در این مطالعه آینده‌نگر توصیفی، افراد مبتلا به ALS قطعی (براساس معیارهای EL-Escorial) طی یک دوره ۶ ماهه از میان

بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی و مطب خصوصی انتخاب شدند. همگی در معاینه، دارای علائم درگیری گسترده نوروون حرکتی تحتانی و فوقانی (اتروفی و هیپررفلکسی) بودند و اختلال حسی یا اسفنکتری نداشتند.

در تمام بیماران EMG مطابق با بیماری نوروون حرکتی بوده و سایر بیماری‌های مشابه، به کمک MRI گردن و مغز و سایر تست‌های مربوطه رد شده بود. سپس برای آنان ALSFRS (ALS functional rating scale) نوبت اول تعیین شد (۶).

این معیار شامل ۱۰ قسمت است که در هر قسم آن، پرسشی در مورد فونکسیون خاص عضلات مختلف در زندگی روزمره طرح شده است. این معیار در امتحان‌های مکرر قابل اعتماد و معتبر است (۴ و ۹). حداکثر نمره آن ۴۰ و حداقل آن صفر است.

در این مطالعه، افراد با ALS محتمل یا مشکوک و نیز بسیار پیشرفته با ALSFRS کمتر از ۱۰ یا ALS همراه با بیماری ناتوان کننده دیگری نظیر دیابت پیشرفته، حذف شدند. بیماران از لحاظ گروه‌های سنی، به ۳ گروه کمتر از ۴۰ سال و ۴۰-۶۵ سال و بیش از ۶۵ سال تقسیم شدند. سپس، کل بیماران که شامل ۵۹ نفر بودند، مدت ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند و برای هر بیمار در انتهای دوره ۶ ماهه ALSFRS نوبت دوم تعیین شد. با مقایسه ALSFRS دو نوبت، عوامل مؤثر بر سیر پیشرفت ناتوانی‌های عملکردی در ALS از نظر آماری مورد بررسی قرار گرفتند.

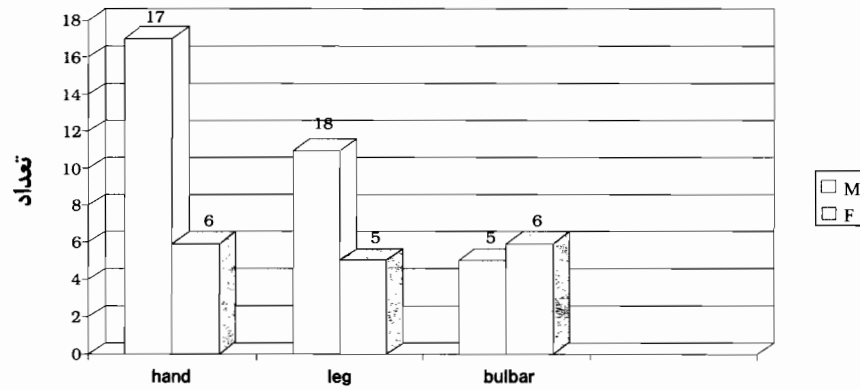
## یافته‌ها

طی مدت ۶ ماهه پیگیری، ۹ بیمار از ۵۹ بیمار فوت شدند. تماماً ناشی از عوارض ALS پیشرفته بود. تعداد مردان ۳۳ نفر (۶۶٪) و تعداد زنان ۱۷ نفر (۳۴٪) بود. گروه سنی زیر ۴۰ سال شامل ۶ نفر (۱۲٪)، بین ۴۰-۶۵ سال شامل ۳۴ نفر (۶۸٪) و گروه سنی بالای ۶۵ سال شامل ۱۰ نفر (۲۰٪) بود.

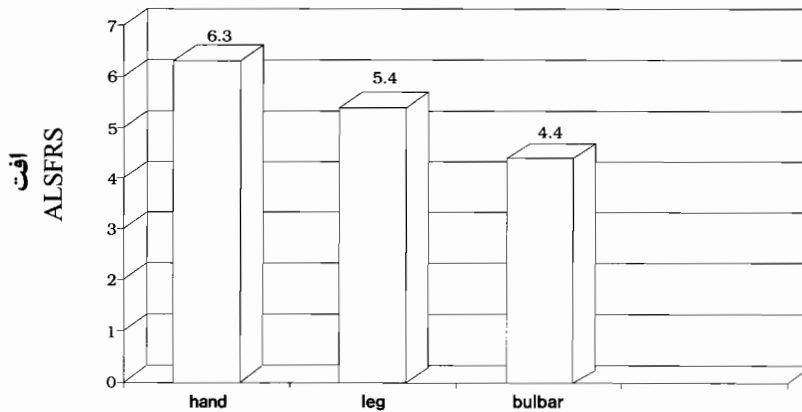
لوکالیزاسیون شروع بیماری در ۴۶٪ از ناحیه دست‌ها و در ۳۲٪ از پاها و در ۲۲٪ از ناحیه بولبار بود. (نمودار شماره ۱) میانگین سنی کل بیماران ۵۳/۴ سال بود. میانگین سنی مردان و زنان به ترتیب ۵۴/۵ و ۵۱/۳ سال بود. میانگین سنی گروه بولبار، ۵۹/۱ سال و گروه غیربولبار، ۵۱/۷۷ سال بود. میانگین ALSFRS در نوبت اول ۲۶/۲۸ و در نوبت دوم ۲۱/۱۸ بود. میانگین افت عملکرد، در گروه بولبار از همه بیشتر بود. (نمودار شماره ۲)

گروه بیماران فوت شده، متوسط مدت زنده ماندن ۲۴ ماه بود. میانگین زنده ماندن در گروه بیشتر از ۵۳ سال، ۱۲/۸ ماه و در گروه کمتر از ۵۳ سال، ۳۸ ماه بود. میانگین مدت زنده ماندن در گروه با شروع بولبار ۱۴ ماه و در گروه با شروع غیربولبار ۲۷ ماه بود. (نمودار شماره ۳)

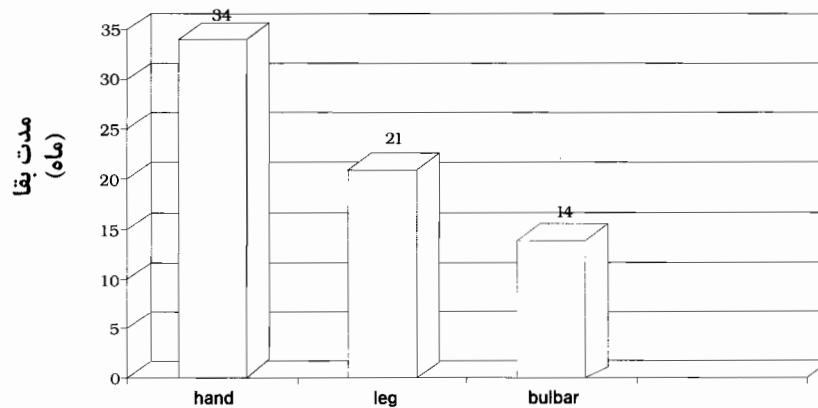
حداکثر مدت زنده ماندن، مربوط به یک دختر ۱۷ ساله بود که ۶/۵ سال پس از شروع علائم ALS، قادر به حرکت بود. از بین ۱۸ نفر با اختلال متوسط تا شدید بلع، تنها ۲ مورد گاستروستومی شده بودند. از بین ۱۲ نفر با تنگی نفس یا اختلال خواب شبانه ونتیلاتور غیرتهاجمی در منزل برای هیچ کدام استفاده نشده بود. در



نمودار شماره ۱ - توزیع فراوانی جنس برحسب لوکالیزاسیون شروع بیماری در ALS



نمودار شماره ۲ - افت عملکرد طی ۶ ماه براساس ALSFRS در سه نوع لوکالیزاسیون شروع بیماری



نمودار شماره ۳ - میانگین مدت زمان زنده ماندن از شروع بیماری در سه نوع لوکالیزاسیون شروع در بیماران فوت شده

است. در مقاله‌های خارجی نیز نتیجه مشابه به دست آمده است. (۱۲۴)

۸- در گروه بیماران فوت شده، مدت بقای فردی که سن بالاتری داشته، کمتر بوده است.

۹- ( $p < 0/05$  و  $r = 0/6$ ) این نکته نیز با نظر مطرح شده در بعضی مقاله‌ها، انطباق دارد. (۱۱ و ۱۲) البته این موضوع لزوماً ناشی از سیر سریع‌تر خود ALS در پیران نیست، کما اینکه مطالعه‌ی حاضر نشان داد (در بند شماره ۷) که سن بالاتر مستلزم خطر سیر سریع‌تر بیماری نیست، اما می‌توان گفت که مدت بقای کمتر گروه مسن‌تر از ۵۳ سال ناشی از اختلالات زمینه‌ای دوران پیری، نظیر کاهش ذخیره نوروون حرکتی و ظرفیت حیاتی ریوی و برون ده قلبی و... است که در مراحل آخر ALS موجب تسریع افت عملکرد کلی و ریوی تهویه‌ای بیمار و فوت سریع‌تر او می‌شوند.

۱۰- میانگین مدت زنده ماندن در گروه بولبار، ۱۴ ماه و در گروه غیربولبار، ۲۶ ماه است که این موضوع می‌تواند به علت سیر سریع‌تر بیماری در نوع بولبار باشد.

۱۱- میانگین مدت بقای بیماران فوت شده، ۲۴ ماه بود که در مقایسه با ۳۶ ماه در جوامع غرب، کمتر است. این موضوع احتمالاً ناشی از ضعف نسبی مراقبت‌های حمایتی لازم، نظیر گاستروستومی و استفاده از ونتیلاتورهای کوچک نظیر BIPAP<sup>(۱)</sup> است (۷). در صورتی که استفاده زودرس از گاستروستومی و دستگاه‌های ونتیلاتور موقتی شبانه به وضوح مدت بقا را افزایش می‌دهد (۱۲ و ۵)

۱۲- زخم بستر در بیماران فوت شده‌ای که ماه‌های آخر کاملاً بی‌حرکت شده و در بستر بوده‌اند، تنها در ۵۰٪ موارد رخ داده است که این نیز، نظر بعضی متون را که میزان اندک زخم بستر را در ALS گزارش کرده و حتی آنرا به نوع کلاژن پوست بیمار ربط دارد تأیید می‌کند (۴).

به عنوان نتیجه‌گیری و پیشنهاد توصیه می‌شود، به دلیل این که ALS اکثراً افراد را در سنین فعال زندگی درگیر و به اطرافیان وابسته نموده و میانگین مدت زنده ماندن آن که تا حدودی وابسته به ارائه درمان‌های حمایتی است، در ایران متأسفانه کمتر از کشورهای غربی است، در ایران، انجمن ALS، با هدف بهبود کیفیت ارائه خدمات به این بیماران، تأسیس شود و به خصوص در ۲ گروهی که خطر سیر سریع‌تر بیماری را دارند، یعنی گروه با شروع بولبار و گروه بیماران مسن (بیش از ۵۳ سال)، گاستروستومی زودرس به محض بروز اختلال بلع و استفاده از دستگاه‌های تهویه‌ای غیرتهاجمی قابل استفاده

در یک مورد که آقایی ۳۴ ساله با شروع بولبار بود، تا روز قبل از فوت نیز تابلوی غالب بولبار مانده بود، به طوری که قادر به راه رفتن و حتی موتورسواری بوده است. از بین ۸ بیماری که چندماه آخر حیات بی‌حرکت در بستر افتاده بودند، تنها در ۴ مورد زخم بستر پیدا شده بود.

## بحث و نتیجه‌گیری

۱- در این مطالعه، از ۷۰ بیماری که ابتدا مورد بررسی قرار گرفتند، ۵۹ بیمار واجد شرایط لازم، یعنی ALS قطعی بودند (۸۴٪)، یعنی مشابه آمارهای قبل، ALS شایع‌ترین نوع بیماری نورون حرکتی (MND) است (۸ و ۳).

۲- نسبت زن / مرد  $= \frac{m}{f} = 1/94$  و شایع‌ترین گروه سنی مبتلا، بین ۶۵-۴۰ سال بودند (۶۸٪ بیماران) و نیز شایع‌ترین لوکالیزاسیون شروع از ناحیه دست‌ها (۴۶٪) بود که هر سه مورد، تقریباً مشابه آمارهای ارائه شده قبل است. (۱ و ۲ و ۱)

۳- سیر ناتوانی‌های عملکردی، طی دوره ۶ ماهه در تمام بیماران روند بدتر شدن داشت. (مشابه نظرات مطرح در کتاب‌های مرجع ۱ و ۲ و ۵) و ALSFRS پس از شش ماه پیگیری نسبت به ابتدای دوره پیگیری، به گونه معنی‌داری کمتر است. ( $p = 0/001$ )

۴- در این مطالعه، بین لوکالیزاسیون شروع بولبار و جنس زن، رابطه معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0/05$ ) یعنی نوع بولبار در زنان بیش از مردان دیده شد.

۵- بین نوع بولبار و سن شروع علائم، رابطه معنی‌داری به دست نیامد. ( $p < 0/05$ )

۶- بین نوع بولبار و سیر پیشرفت ناتوانی‌ها، رابطه معنی‌داری دیده شد، به طوری که در این نوع بولبار سیر سریع‌تری مشاهده شد. ( $p < 0/001$ ) (نمودار شماره ۲) یک توضیح احتمالی مطلب این است که در نوع بولبار به دلیل تخریب زودرس سلول‌های عصبی حرکتی حیاتی در ناحیه ساقه مغز و گردنی مجاور، بیمار خیلی سریع‌تر دچار آتروفی و ضعف زبان و حلق و عضلات بین دنده‌ای و دیافراگم شده و با آسپیراسیون مکرر موادغذایی و ترشحات حلق به ریه‌ها و افت عملکرد ریوی، عملاً افت سریع‌تر و بیشتری در ALSFRS اتفاق می‌افتد. این موضوع با اطلاعات به دست آمده از منابع خارجی مطابقت دارد (۴ و ۱ و ۱ و ۱۲).

۷- بین جنس یا گروه سنی بیمار با میزان افت ناتوانی‌های عملکردی ارتباط معنی‌داری به دست نیامد ( $p = 0/09$ ). البته مدت بقای گروه مسن‌تر از ۵۳ سال نسبت به گروه جوان‌ترها کمتر

در منزل نظیر BIPAP برای بیماران دچار تنگی نفس، توصیه می شود.

- 1-Adams RD, Victor M, Ropper AK, principles of neurology, 7<sup>th</sup> edition, New york Mc Graw Mill,2001,P 7753-58.
- 2-Rowland L et al. Merritt's textbook of neurology 10<sup>th</sup> edition, Baltimore, WILLIAMS and WILKINS 2000, P770-774.
- 3-Bradley WG, et al, Neurology in clinical practice second edition, Boston, Botterworth Heineman 2000, P 2005-2079
- 4-Brown RK et al, Amyotrophic lateral sclerosis, First edition, london by martin dunitz, 2000 P377-389.
- 5-Shefner et al, prognosis in neurology, first edition, london by butterworth weinemann P 135-139.
- 6-Cedarbum, ALS functional rating sclae. Archives of neurology , 1996, feb. 53(2): 141-7.
- 7-R.A.Robbins et al, Quality of life in ALS is maintained as physical function declines neurology 2001: 56;442-44[Abstract].
- 8-Rowland LP at ed, Amyotrophic latral sclerosis:N Engl J Med Uol 344, No 22 May 31,2001: 1688-96.
- 9-Cedarabum et al. performance, of the AIS-Functional rating scale in clinical trials, J Neurol sci, 1997;152(suppl7):7-9[Abstract].
- 10-Brooks BR. Natural hisory of ALS: symptoms, strength, pulmonary function and Disability. Neurology 1996:47,71-78.
- 11-Millel AD. Bulbar ALS: Pattrens of progression. Head and neck 1999:71;57-9.
- 12-Stambler N et al. Prognostic indicators of survival in ALS. Neurology 1998:50;66-72[Abstract].