

**Διερεύνηση της συμμετοχής
της νευρομυϊκής ατράκτου
στα νοσήματα με νευρογενή βλάβη
Μορφολογική και μορφομετρική μελέτη**

Ε. Καραρίζου,
Π. Μαντά,
Ν. Καηφάκης,
Κ. Γκιάτας,
Δ. Βασιλόπουλος

Μυοπαθολογικό Εργαστήριο,
Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο»
Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Morphological and morphometrical
study of the human muscle spindle
in diseases with denervation

Abstract at the end of the article

ΣΚΟΠΟΣ Η μελέτη αυτή περιγράφει τα μορφολογικά και κυρίως τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά της νευρομυϊκής ατράκτου, με σκοπό τη διερεύνηση της συμμετοχής της στις διάφορες ομάδες νοσημάτων με νευρογενή βλάβη και τη διαγνωστική αξιοποίηση των αποτελεσμάτων στη βιοψία μυός. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στο υλικό που μελετήθηκε συμπεριλαμβάνονταν 1014 βιοψίες μυός, που έγιναν στο Μυοπαθολογικό Εργαστήριο του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Βρέθηκαν, συνολικά, 74 νευρομυϊκές άτρακτοι σε διάφορες παθήσεις με νευρογενή βλάβη των εξωατρακτικών μυϊκών ινών. Προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράμετροι της ατράκτου: η διάμετρος και η επιφάνεια της ατράκτου, ο αριθμός, η διάμετρος και η επιφάνεια των ενδοατρακτικών ινών, ο αριθμός και η επιφάνεια των πυρήνων. Υπολογίστηκαν επίσης ο λόγος του εμβαδού των ενδοατρακτικών ινών προς το εμβαδόν των πυρήνων, καθώς και ο λόγος του εμβαδού της ατράκτου προς το εμβαδόν των ενδοατρακτικών ινών. Επίσης, έγινε αξιολόγηση των μορφολογικών ευρημάτων σε όλες τις ομάδες. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις περισσότερες ομάδες στη συγκριτική μελέτη μεταξύ αυτών και της ομάδας ελέγχου και, συγκεκριμένα, στην επιφάνεια των πυρήνων για τη συνολική ομάδα των νευρογενών παθήσεων ($P=0,014$), στην επιφάνεια της ατράκτου ($P=0,032$), στο πάχος της κάψας ($P=0,015$), στην επιφάνεια των πυρήνων ($P=0,021$) για την ομάδα της νωτιαίας παιδικής μυατροφίας, στον αριθμό των ενδοατρακτικών ινών ($P=0,014$), στη διάμετρό τους ($P=0,006$), στην επιφάνειά τους ($P=0,023$), στην επιφάνεια των πυρήνων ($P=0,051$), στο δείκτη 1 ($P=0,046$) για την ομάδα των υπολοίπων παθήσεων των προσθίων κεράτων και στη διάμετρο των ενδοατρακτικών ινών ($P=0,029$) για την ομάδα των πολυνευροπαθειών. Σχεδόν σε όλες τις ομάδες βρέθηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις στην κάψα, στο ενδοατρακτικό περιεχόμενο και στις ενδοατρακτικές ίνες. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Συζητείται η σημασία των παραπάνω ευρημάτων σε σχέση με τη συμμετοχή της νευρομυϊκής ατράκτου στις διάφορες νευρογενείς παθήσεις και η διαγνωστική αξία των αποτελεσμάτων στη μελέτη της βιοψίας μυός.

Λέξεις ευρετηρίου

Μορφομετρία
Νευρογενείς παθήσεις
Νευρομυϊκή άτρακτος

Για τη συμμετοχή της νευρομυϊκής ατράκτου στα διάφορα νοσήματα υπήρχαν μέχρι πρόσφατα αντικρουόμενες απόψεις μεταξύ των ερευνητών. Μερικοί από αυτούς, όπως οι Sherrington, Batten, Greenfield, Adams, DeReuck και άλλοι, πίστευαν ότι η νευρομυϊκή άτρακτος δεν ακολουθεί τις αλλοιώσεις των εξωατρακτικών μυϊκών ινών.¹⁻⁵ Αντίθετα, οι μελέτες των Tower, Daniel και Strich, Cazzato, Walton, Swash και άλλων αποδεικνύουν την ύπαρξη παθολογικών αλλοιώσεων στις ατράκτους σε διάφορες παθήσεις.⁶⁻⁹

Η πλούσια αισθητικοκινητική εννεύρωση της νευρομυϊκής ατράκτου και ο σημαντικός της ρόλος στη διατήρηση του μυϊκού τόνου (την επιμήκυνση των μυών) και στην εκτέλεση με ακρίβεια των λεπτών κινήσεων των μυών οδηγεί στη σκέψη ότι πολλές παθήσεις με νευρογενή βλάβη μπορεί να οφείλονται σε βλάβη των ατράκτων ή και το αντίθετο, να επηρεάζεται η άτρακτος από την παθολογική εξεργασία.

Ο σκοπός αυτής της ιστολογικής μελέτης ήταν η διερεύνηση και ο προσδιορισμός πιθανών μορφολογικών

*Υποβλήθηκε 15.4.2004
Εγκρίθηκε 13.6.2005*

και κυρίως μορφομετρικών χαρακτηριστικών της νευρομυϊκής ατράκτου σε τρεις ομάδες νοσημάτων με νευρογενή βλάβη, την ομάδα της παιδικής νωτιαίας μυατροφίας, την ομάδα των υπολοίπων παθήσεων με προσβολή των προσθίων κεράτων και την ομάδα των πολυνευροπαθειών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Εξετάστηκαν, συνολικά, 1014 βιοψίες μυός, που έγιναν για διαγνωστικούς λόγους στο Μυοπαθολογικό Εργαστήριο του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, σε χρονικό διάστημα 15 ετών. Σε όλες τις βιοψίες αναζητήθηκαν νευρομυϊκές άτρακτοι, που ταξινομήθηκαν κατά ηλικία, μύ και φύλο.

Η μορφολογική και η μορφομετρική μελέτη των ατράκτων που ανευρέθηκαν έγινε σε τομές κρυστάτη και παραφίνης με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Σε κάθε βιοψία επιλέχθηκε για μετρήσεις η τομή με τη μεγαλύτερη σε μέγεθος άτρακτο, έτσι ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα η τομή να είναι κοντά στον ισημερινό της.

Αρχικά, η εκτίμηση των μορφολογικών και μορφομετρικών χαρακτηριστικών των νευρομυϊκών ατράκτων έγινε χωρίς να είναι γνωστά εκ των προτέρων τα κλινικά στοιχεία, οι ιστοπαθολογικές διαταραχές των εξωατρακτικών μυϊκών ινών ή η διάγνωση των ασθενών.

Αργότερα, ακολούθησε η ανάλυση των ευρημάτων και η ταξινόμηση κατά πάθηση, σύμφωνα με τις κλινικές διαγνώσεις και κυρίως τις ιστολογικές αλλοιώσεις των εξωατρακτικών μυϊκών ινών.

Με τη βοήθεια συστήματος ανάλυσης εικόνας VIDS III και OPTOMAX V μετρήθηκαν σε κάθε νευρομυϊκή άτρακτο η επιφάνεια και η μέση διάμετρος της, το πάχος της κάψας, ο αριθμός των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών, η επιφάνεια και η μέση διάμετρος τους, ο αριθμός των πυρήνων των ενδοατρακτικών ινών και η επιφάνειά τους.

Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο λόγος του εμβαδού των πυρήνων προς το εμβαδόν των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών και ο λόγος του εμβαδού των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών προς το εμβαδόν της ατράκτου.

Για την ομάδα ελέγχου μελετήθηκαν επίσης ιστολογικά, ιστοχημικά και μορφομετρικά τεμάχια μυός που ελήφθησαν κατά τη νεκροτομή 23 ατόμων (12 ανδρών και 11 γυναικών) ηλικίας 17-93 ετών, τα οποία είχαν αποβιώσει αιφνίδια ή σε τροχαίο ατύχημα. Δεν υπήρχε ιστορικό νευρομυϊκής ή άλλης νόσου που θα μπορούσε δευτερογενώς να προσβάλλει το περιφερικό νευρικό σύστημα ή τους μυς. Συνολικά, μελετήθηκαν 72 βιοψίες από διάφορους μυς.

Για τη στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες μη παραμετρικής συσχέτισης, Spearman Kruskal-Wallis (ανάλυση μεταβλητότητας ANOVA),

Mann-Whitney (U-test) και η δοκιμασία γραμμικής συσχέτισης (T-test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 187 νευρομυϊκές ατράκτους που ανευρέθηκαν συνολικά στις 1014 βιοψίες μυός, οι 74 αφορούσαν σε ασθενείς με νευρογενή νοσήματα, από τους οποίους οι 38 ήταν θήλεις και οι 36 άρρενες, ηλικίας από 20 ημερών έως 76 ετών.

Η κατανομή των νευρομυϊκών ατράκτων κατά μύ ήταν: τετρακέφαλος 57, δικέφαλος βραχιόνιος 9, δελτοειδής 5, γαστροκνήμιος 2, τρικέφαλος 1.

Στην ταξινόμηση κατά πάθηση, ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών έπασχε από παιδική νωτιαία μυατροφία (57), ενώ από τους υπόλοιπους, 9 έπασχαν από παθήσεις των προσθίων κεράτων και 8 από αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια.

Τα αποτελέσματα της μορφομετρικής μελέτης εμφανίζονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Οι μετρήσεις που αφορούν συνολικά σε όλες τις περιπτώσεις με νευρογενή βλάβη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, έχουν ως εξής:

- Διάμετρος της ατράκτου $75,8 \pm 33 \mu\text{m}$ (30-214)
- Επιφάνεια $1999 \pm 1940 \mu\text{m}^2$ (217-11.580)
- Πάχος κάψας $8,9 \pm 5,6 \mu\text{m}$ (2,1-31,7)
- Αριθμός ενδοατρακτικών ινών $7,6 \pm 3,2$ (2-16)

Πίνακας 1. Αποτελέσματα μορφομετρικής μελέτης.

	ΟΝΠ	NM	ΠΠΠΚ	ΠΝ
ΔΑ	75,6±33,01	68,5±29,7	101±39,6	94,3±52
ΕΑ	1999±1940	1685±1494	3796±3575	2744±1976
ΠΚ	8,9±5,6	12,4±5,6	11,4±6,7	10,2±6,3
ΑΕΔΙ	7,6±3,2	8±3,3	8,6±3,1	6,5±3,4
ΜΔΕΔΙ	10,7±3,8	10,1±3,5	6,2±4,8	7,1±5,1
ΜΕΕΔΙ	47,3±34	42,3±35,2	73,4±34,7	71,4±52,4
ΑΠ	10,8±4,2	11,1±3,8	9,6±6,5	10,1±4,5
ΜΕΠ	2,9±1,1	2,5±0,2	2,7±0,5	2,6±1,1
Λ1	21,3±8,7	19,3±7,8	25±9,2	22±11
Λ2	8,9±8,1	6,9±5,4	11±10,1	9,6±8,9

ΟΝΠ=Ομάδα νευρογενών νοσημάτων, ΝΜ=Νωτιαία μυατροφία, ΠΠΠΚ=Παθήσεις που προσβάλλουν τα πρόσθια κέρατα, ΠΝ=Πολυνευροπάθεια, ΔΑ=Διάμετρος ατράκτου, ΕΑ=Επιφάνεια ατράκτου, ΠΚ=Πάχος κάψας, ΑΕΔΙ=Αριθμός ενδοατρακτικών ινών, ΜΔΕ ΔΙ=Μέση διάμετρος ενδοατρακτικών ινών, ΜΕΕΔΙ=Μέση επιφάνεια ενδοατρακτικών ινών, ΑΠ=Αριθμός πυρήνων, ΜΕΠ=Μέση επιφάνεια πυρήνων, Λ1=Ο λόγος του εμβαδού των πυρήνων προς το εμβαδόν των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών, Λ2=Ο λόγος του εμβαδού των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών προς το εμβαδόν της ατράκτου.

- Διάμετρος ενδοατρακτικών ινών $10,7 \pm 3,8 \mu\text{m}$ (5,2-22)
- Επιφάνεια ινών $47,3 \pm 4,2 \mu\text{m}^2$ (10-236)
- Αριθμός πυρήνων $10,8 \pm 4,2$ (3-20)
- Επιφάνεια πυρήνων $2,9 \pm 1,1 \mu\text{m}^2$ (1-8,9).

Τα στατιστικά αποτελέσματα αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,01$) στη μέση επιφάνεια των πυρήνων των ενδοατρακτικών ινών, όπου η τιμή της ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με νευρογενή νοσήματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε όλες τις ατράκτους παρατηρήθηκε διάταση των στρωμάτων της κάψας, αύξηση του περιεχομένου μεταξύ αυτών και αύξηση του περιεχομένου μεταξύ των ενδοατρακτικών ινών (ενδοατρακτικός συνδετικός ιστός και ηωσινοφιλικό υαλοειδές υλικό), ενώ οι ίδιες ενδοατρακτικές ίνες δεν παρουσίαζαν σημαντικές ιστολογικές αλλοιώσεις.

Στην ομάδα της παιδικής νωτιαίας μυατροφίας βρέθηκαν οι κάτωθι τιμές:

- Διάμετρος της ατράκτου $68,5 \pm 29,7 \mu\text{m}$ (30-152)
- Επιφάνεια $1685 \pm 1494 \mu\text{m}^2$ (276-7138)
- Πάχος κάψας $12,4 \pm 5,6 \mu\text{m}$ (2,1-31,7)
- Αριθμός ενδοατρακτικών ινών $8 \pm 3,3$ (2-16)
- Διάμετρος ενδοατρακτικών ινών $10,1 \pm 3,5 \mu\text{m}$ (5,2-19,6)
- Επιφάνεια ινών $42,3 \pm 35,2 \mu\text{m}^2$ (10-236)
- Αριθμός πυρήνων $11,1 \pm 3,8 \mu\text{m}$ (3-20)
- Επιφάνεια πυρήνων $2,5 \pm 0,2 \mu\text{m}^2$ (1-8,9).

Η στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιφάνεια της ατράκτου ($P=0,03$), στο πάχος της κάψας ($P=0,01$) και στη μέση επιφάνεια των πυρήνων ($P=0,02$). Για την πρώτη παράμετρο, οι τιμές ήταν μικρότερες, ενώ στις υπόλοιπες μεγαλύτερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη μορφολογική μελέτη της ομάδας της νωτιαίας παιδικής μυατροφίας, σε 10 ατράκτους βρέθηκε πάχυνση της κάψας με διάταση των στρωμάτων της, σε 16 παρατηρήθηκε αύξηση του ενδοατρακτικού συνδετικού ιστού και σε 7 αύξηση του ηωσινοφιλικού υαλοειδούς υλικού, το οποίο φυσιολογικά υπάρχει μεταξύ των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών, αλλά σε μικρή ποσότητα. Επίσης, αξιοσημείωτος είναι ο μεγάλος αριθμός νευρομυϊκών ατράκτων που βρέθηκε στις βιοψίες μυών στην ομάδα της παιδικής νωτιαίας μυατροφίας και, συγκεκριμένα, στο δικό μας υλικό βρέθηκαν σε μία βιοψία 11 άτρακτοι, από τις οποίες, όμως, μόνο 5 ήταν κατάλληλες για μέτρηση.

Η μορφομετρική μελέτη της ομάδας των υπολοίπων παθήσεων που προσβάλλουν τα πρόσθια κέρατα ανέδειξε τις εξής τιμές παραμέτρων:

- Διάμετρος της ατράκτου $101 \pm 39,657 \mu\text{m}$ (57-175)
- Επιφάνεια $3796 \pm 3575 \mu\text{m}^2$ (761-11.580)
- Πάχος κάψας $11,4 \pm 6,7 \mu\text{m}$ (3,3-21,9)
- Αριθμός ενδοατρακτικών ινών $8,6 \pm 3,1$ (8-17)
- Διάμετρος ενδοατρακτικών ινών $6,2 \pm 4,8 \mu\text{m}$ (5,3-11)
- Επιφάνεια ινών $73,4 \pm 34,7 \mu\text{m}^2$ (31-134)
- Αριθμός πυρήνων $9,6 \pm 6,5$ (3-19)
- Επιφάνεια πυρήνων $2,7 \pm 0,5 \mu\text{m}^2$ (2-3,4).

Στη στατιστική μελέτη, οι σημαντικές μεταβολές των παραμέτρων αφορούσαν στη διάμετρο των ενδοατρακτικών ινών ($P=0,01$), που ήταν σαφώς μικρότερη στην ομάδα των παθήσεων των προσθίων κεράτων, ενώ για τις υπόλοιπες στατιστικά σημαντικές διαφορές –ο μέσος αριθμός και η μέση επιφάνεια των ενδοατρακτικών ινών ($P=0,006$ και $P=0,02$, αντίστοιχα), η μέση επιφάνεια των πυρήνων ($P=0,05$) και ο λόγος του εμβαδού των πυρήνων προς το εμβαδόν των ενδοατρακτικών ινών– βρέθηκαν σαφώς μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ιστολογικά, διαπιστώθηκε εντυπωσιακή αύξηση του ενδοατρακτικού συνδετικού ιστού και, συγκεκριμένα, σε 5 από τις ατράκτους, βρέθηκε πάχυνση της κάψας σε 3 και ηωσινοφιλικό υλικό στο χώρο μεταξύ των ινών επίσης σε τρεις.

Στην ομάδα των αισθητικοκινητικών πολυνευροπαθειών ανευρέθηκαν οι εξής τιμές:

- Διάμετρος της ατράκτου $94,3 \pm 52 \mu\text{m}$ (47-214)
- Επιφάνεια $2744 \pm 1976 \mu\text{m}^2$ (847-6243)
- Πάχος της κάψας $10,2 \pm 6,3 \mu\text{m}$ (3,5-22,3)
- Αριθμός των ενδοατρακτικών ινών $6,5 \pm 3,4$ (2-11)
- Διάμετρος των ενδοατρακτικών ινών $7,1 \pm 5,1 \mu\text{m}$ (6,7-11,9)
- Επιφάνεια των ινών $71,4 \pm 52,4 \mu\text{m}^2$ (17-169)
- Αριθμός των πυρήνων $10,1 \pm 4,5$ (3-17)
- Επιφάνεια των πυρήνων $2,6 \pm 1,1 \mu\text{m}^2$ (1,4-4,5).

Στατιστικά σημαντική ήταν μόνο η μέση διάμετρος των ενδοατρακτικών ινών ($P=0,02$), που βρέθηκε σαφώς μικρότερη για την ομάδα των πολυνευροπαθειών. Στη μορφολογική μελέτη διαπιστώθηκαν διάταση των στρωμάτων της κάψας με αύξηση του κολλαγόνου μεταξύ αυτών, αύξηση του ενδοατρακτικού συνδετικού ιστού σε τρεις με πολλά κύτταρα και σε τρεις περιπτώσεις μικρή διάμετρος των ενδοατρακτικών ινών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως είναι γνωστό, η νευρομυϊκή άτρακτος συμμετέχει στο μυοτατικό αντανακλαστικό και λόγω της σημαντικής της λειτουργίας το ενδιαφέρον των ερευνητών

παραμένει αμείωτο. Ο μεγαλύτερος αριθμός εργασιών όμως έχει πραγματοποιηθεί σε ατράκτους πειραματόζων ή σε νεκροτομικό υλικό και αφορά κυρίως στη νευροφυσιολογία της μυϊκής ατράκτου.¹⁰⁻¹³ Οι αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν ορισμένα μεθοδολογικά προβλήματα, κυρίως στη μορφομετρική εκτίμηση. Παρόμοια είναι όμως τα προβλήματα που αφορούν στη διερεύνηση της νευρομυϊκής ατράκτου στις βιοψίες μυός που γίνονται για διαγνωστικούς και όχι για ερευνητικούς λόγους. Σε βιοψίες αυτού του τύπου πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη, με στόχο τη διερεύνηση της συμμετοχής της νευρομυϊκής ατράκτου στις τυχόν αλλοιώσεις και της ενδεχομένης διαγνωστικής αξίας αυτής της συμμετοχής.

Στις 1014 βιοψίες μυός που μελετήθηκαν βρέθηκαν συνολικά 187 νευρομυϊκές άτρακτοι, από τις οποίες οι 74 ήταν σε νοσήματα με νευρογενή βλάβη. Ανάλογη συχνότητα ατράκτων αναφέρεται και από τους Patel et al, όπου σε 1000 βιοψίες μυός βρέθηκαν μόνο 130 νευρομυϊκές άτρακτοι.¹⁴ Η δυσκολία της ανεύρεσης ατράκτων σε τυχαίο δείγμα μυός οφείλεται κυρίως στην ιδιαιτερότητα της κατανομής των ατράκτων, οι οποίες ανευρίσκονται σπανιότατα στους κεντρομελικούς μυς, από τους οποίους λαμβάνονται συνήθως οι βιοψίες μυός, ενώ, αντίθετα, υπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό στους μικρούς μυς, ιδίως των χεριών.^{15,16}

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματά μας, στην ομάδα της παιδικής νωτιαίας μυατροφίας βρέθηκε μεγαλύτερος αριθμός νευρομυϊκών ατράκτων ανά βιοψία μυός σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες παθήσεων (2,5 έναντι 1,1). Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα.^{8,14} Αν και η εξήγηση γι' αυτό το φαινόμενο δεν έχει δοθεί, οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι πρόκειται για εντύπωση που οφείλεται στη γενικευμένη ατροφία των εξωατρακτικών μυϊκών ινών.^{9,17,18} Επίσης, όπως αναφέρθηκε, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, που αφορούν στην επιφάνεια της ατράκτου, το πάχος της κάψας και την επιφάνεια των πυρήνων. Δεν αναφέρονται παρόμοιες μορφομετρικές περιγραφές στη βιβλιογραφία. Στη μελέτη τους, οι Swash και Fox σημειώνουν τη μείωση στη διάμετρο των ενδοατρακτικών ινών και την πάχυνση της κάψας στη μορφολογική εκτίμηση των ατράκτων στους ασθενείς με νωτιαία μυατροφία.¹⁷ Παρόμοια είναι και τα ιστολογικά ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπως η πάχυνση της κάψας, με συνολική αύξηση του ενδοατρακτικού συνδετικού ιστού και ήπια ατροφία των ενδοατρακτικών ινών. Κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων για τη νωτιαία παιδική μυατροφία η μικρή ηλικία των ασθενών, σε σχέση με την ομάδα ε-

λέγχου. Στη μελέτη αυτή, για τη μεταβολή των διαφόρων παραμέτρων της νευρομυϊκής ατράκτου με την πάροδο της ηλικίας, συνολικά για όλους τους μυς και ειδικά για τον τετρακέφαλο (απ' όπου ελήφθησαν κυρίως οι βιοψίες στη συγκεκριμένη ομάδα), δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Επίσης, και στη βιβλιογραφία, εκτός από τη μεταβολή του μήκους της ατράκτου, δεν παρατηρείται κάποια άλλη απόκλιση παραμέτρων.^{19,20}

Η πάχυνση της κάψας και η μείωση της διαμέτρου των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών φαίνεται να είναι οι πλέον συχνές διαταραχές της νευρομυϊκής ατράκτου στην ομάδα των υπολοίπων παθήσεων που προσβάλλουν τα πρόσθια κέρατα, σύμφωνα με τους Patel et al,¹⁴ Swash και Fox,¹⁷ Sahgal και Morgen.²¹ Στην παρούσα μελέτη, τα μορφολογικά και μορφομετρικά ευρήματα αφορούν κυρίως στον αριθμό και τη διάμετρο των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών και την επιφάνεια των πυρήνων, όπως και το λόγο του εμβαδού της επιφάνειας των ενδοατρακτικών ινών προς το εμβαδόν της επιφάνειας των πυρήνων. Εντύπωση προκαλεί το εύρημά μας που αφορά στην αύξηση του αριθμού των ενδοατρακτικών ινών. Σε μία από τις μελέτες του Schroeder, σε πειραματόζωα, βρέθηκε αύξηση στον αριθμό των ενδοατρακτικών ινών σε 20% των ατράκτων με χρόνια απονεύρωση.²³ Η διαταραχή αυτή θα μπορούσε να εξηγηθεί με το "splitting" των ινών ή με την αναγέννηση των ενδοατρακτικών ινών από μυοβλάστες που υπάρχουν φυσιολογικά μεταξύ των ενδοατρακτικών ινών.^{16,21}

Τέλος, στην ομάδα των πολυνευροπαθειών, στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσίασε μόνο η διάμετρος των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών, εύρημα που υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία.^{9,14,17} Τα μορφολογικά αυτά ευρήματα αφορούν κυρίως στη διάταση των στρωμάτων της κάψας, με αύξηση του κολλαγόνου μεταξύ αυτών. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα των Miller²³ και Schroeder²⁴ σε μελέτες τους πάνω σε πειραματόζωα, ενώ οι Carlson²⁵ και Rogers²⁶ αναφέρουν ότι η κάψα δεν προσβάλλεται από τις παθολογικές διεργασίες της απονεύρωσης.

Σε όλες τις ομάδες παθήσεων, που αναφέρθηκαν παραπάνω, παρατηρήθηκαν ορισμένα κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά, που αφορούν κυρίως στην αύξηση του ενδοατρακτικού συνδετικού ιστού, την αύξηση του πωσινοφιλικού υλικού, την πάχυνση της κάψας και διάταση των στρωμάτων της και την ατροφία των ενδοατρακτικών μυϊκών ινών. Η τελευταία φαίνεται να αποτελεί συχνό εύρημα στις νευρογενείς παθήσεις των μυών. Χαρακτηριστική είναι η παρατήρηση για την πρωιμότερη και βαρύτερη προσβολή των πυρηνικών αλυσοειδών

ινών από τις ασκοειδείς ίνες, σε σημείο που σε ορισμένες ατράκτους μπορεί, σε μια χρονία βλάβη, να βρεθούν μόνο πυρηνικές ασκοειδείς ίνες.⁸ Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με τη διαφορετική εννεύρωση των δύο τύπων ινών και να αποδοθεί στην ιστοχημική και υπερμικροσκοπική ομοιότητα που έχουν οι πυρηνικές αλυσοειδείς ίνες με τις τύπου 2 εξωατρακτικές μυϊκές ίνες, οι οποίες, όπως είναι γνωστό, προσβάλλονται πρώιμα στην πειραματική απονεύρωση.^{27,28}

Στην παρούσα μελέτη, η ομάδα των νευρογενών παθήσεων, συνολικά, παρουσιάζει μεγαλύτερη επιφάνεια

των πυρήνων των ενδοατρακτικών ινών, εύρημα που θα μπορούσε να μελετηθεί μελλοντικά περισσότερο αναλυτικά και να συμβάλει στην πρώιμη αξιολόγηση διαφόρων διαταραχών.

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται, τα μορφομετρικά και μορφολογικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής συμβάλουν στην ενίσχυση της άποψης των ερευνητών, που υποστηρίζει ότι η νευρομυϊκή άτρακτος συμμετέχει στα διάφορα νευρογενή νοσήματα, και τα παραπάνω στοιχεία θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στη μελέτη των βιοψιών μυός.

ABSTRACT

Morphological and morphometrical study of the human muscle spindle in diseases with denervation

E. KARARIZOU, P. MANTA, N. KALFAKIS, K. GKIATAS, D. VASSILOPOULOS

Laboratory of Myopathology, Neurologic Clinic, "Eginition" Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(2):167-172

OBJECTIVE Investigation of the involvement of the muscle spindle in the pathological process of neurogenic diseases, and description of the morphological and especially the morphometrical features of muscle spindle and the diagnostic usefulness of this method. **METHOD** Seventy-four muscle spindles were examined in various neurogenic diseases. The parameters determined were the diameter and the area of the spindle, the number, the diameter and the area of intrafusal fibers, the number and the area of nuclei. The ratio of the area of the intrafusal fibers to the area of nuclei and the ratio of the area of the spindle to the area of the intrafusal fibers were calculated. **RESULTS** Statistically significant changes in the parameters were observed in various neurogenic diseases, and specifically in Werdnig-Hoffmann disease, the area of the nuclei ($P=0.021$), in other motor neuron diseases, the number of the intrafusal fibers ($P=0.014$), their diameter ($P=0.006$), their area ($P=0.032$) and the area of the nuclei ($P=0.051$), and in polyneuropathies, the diameter of the intrafusal fibres ($P=0.046$). **CONCLUSIONS** According to the findings of the study, the muscle spindle undergoes significant alterations in its morphometric characteristics, in conjunction with the lesions of the extrafusal fibers, in several neurogenic diseases. Study of the muscle spindles could enhance the diagnostic value of the muscle biopsy.

Key words: Morphometry, Muscle spindle, Neurogenic diseases

Βιβλιογραφία

- SHERRINGTON CS. On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscle with remarks on recurrent fibers in the ventral spinal nerve-root. *J Physiol* 1894, 17:211-258
- BATTEN FE. The muscle spindle under pathological conditions. *Brain* 1897, 20:138-179
- GREENFIELD JG, SHY GM, ALVORD EC, BERG L (eds). *An atlas of muscle pathology in neuromuscular diseases*. Edinburgh, London, E. & S. Livingstone, 1957
- ADAMS RD, DENNY-BROWN DE, PEARSON CM. *Diseases of muscle*. 2nd ed. Hoeber, New York, 1962
- DEREUCK J, VAN DER ECKEN H, ROELS H. Biometrical and histochemical comparison between extra- and intra-fusal muscle fibres in denervated and re-innervated rat muscle. *Acta Neuropathol* 1973, 25:17-26
- TOWER S. Atrophy and degeneration in the muscle spindle. *Brain* 1932, 55:77-90
- DANIEL PM, STRICH SJ. Abnormalities in the muscle spindle in the dystrophia myotonica. *Neurology* 1964, 14:310-316
- CAZZATO C, WALTON JN. The pathology of the muscle spindle. A study of biopsy material in various muscular and neuromuscular diseases. *J Neurol Sci* 1968, 7:15-70

9. SWASH M. The muscle spindle. In: Mastaglia SL, Walton JN (eds) *Skeletal muscle pathology*. 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992:665–698
10. PEARSON KG, MISIASZEK JE, HULLIGER M. Chemical ablation of sensory afferents in the walking system of the cat abolishes the capacity for functional recovery after peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 2003, 150:50–60
11. WILSON LR, GANDEVIA SC, INGLIS JT, GRACIES JM, BURKE D. Muscle spindle activity in the affected upper limb after unilateral stroke. *Brain* 1999, 122:2079–2088
12. LEDUC D, DE TROYER A. Mechanical effect of muscle spindles in the canine external intercostals muscles. *J Physiol* 2003, 548:297–305
13. WOLF JH, ENGLISH AW. Muscle spindle re-innervation following phenol block. *Cells Tissues Organs* 2000, 166:325–329
14. PATEL AN, LALITHA VS, DASTUR DK. The spindle in normal and pathological muscle: An assessment of the histological changes. *Brain* 1968, 91:737–750
15. BARKER D, BANKS RW. The muscle spindle. In: Engel AG, Ben-zini-Armstrong C (eds) *Myology*. 2nd ed. New York, Mc-Craw-Hill, Inc, 1994:333–360
16. POPPELE RE. The muscle spindle. In: Thomas PK, Dyck PY (eds) *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1993:121–141
17. SWASH M, FOX KP. The pathology of the human muscle spindle: Effect of denervation. *J Neurol Sci* 1974, 22:1–24
18. SELGEN D, KUPSKY WJ, SEBJAMINS D. Myopathy with muscle spindle excess. A new congenital neuromuscular syndrome? *Muscle Nerve* 2001, 24:138–143
19. SWASH M, FOX KP. The effect of age on human skeletal muscles: Studies on the morphology and innervation of muscle spindles. *J Neurol Sci* 1972, 16:417–432
20. SAHGAL V, SUBRAMANI V, SAHGAL S, KOCHAR H ET AL. Morphology and morphometry of human muscle spindles. In: Boyd IA, Gladden MN (eds) *The muscle spindle*. New York, Stockton Press, 1985, 15:107–114
21. SAHGAL V, MORGEN CA, SAHGAL S. Histochemical and morphological changes in human muscle spindle in upper and lower motor neuron lesions. *Acta Neuropathol* 1976, 34:41–46
22. SCHROEDER JM, KEMME PT, SCHOLZ L. The fine structure of denervated and re-innervated muscle spindles: Morphometric study of intrafusal muscle fibers. *Acta Neuropathol* 1979, 46:95–106
23. MILLER TW, HIKIDA RS. Effect of short-term denervation on avian muscle spindle structure. *Acta Neuropathol* 1986, 70:127–134
24. SCHROEDER JM. The fine structure of de- and re-innervated muscle spindles. I. The increase atrophy and “hypertrophy” of intrafusal muscle fibers. *Acta Neuropathol* 1974, 30:109–128
25. ROGER SL, CARLSON BM. A quantitative assessment of muscle spindle formation in reinnervated and non-reinnervated grafts of the rat extensor digitorum longus muscle. *Neuroscience* 1981, 6:87–94
26. ROGER SL. Muscle spindle formation and differentiation in regenerating rat muscle grafts. *Dev Biol* 1982, 94:265–283
27. SMITH RS, OVALLE WK. The structure and function of intrafusal muscle fibers. In: Cassens RG (ed) *Muscle biology*. Vol 1. Marcel Dekker, New York, 1972, 7:147–228
28. ENGEL AG, LAMBERT EH, SANTA T. Study of long-term anticholinesterase therapy – effects on neuromuscular transmission and on motor end-plate fine structure. *Neurology* 1973, 23:223–227

Corresponding author:

E. Kararizou, Neurologic Clinic, “Eginition” Hospital, 72–74 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: ekarariz@med.uoa.gr