

سندرم ویلیامز: ارتباطی بین شناخت، مغز و ژنتیک مولکولی

Bridging cognition, the brain and molecular genetics: Evidence from Williams syndrome

Ursula Bellugi, Liz Lichtenberger, Debra Mills, Albert Galaburda & Julie R. Korenberg

Trends in Neurosciences

1999, Vol. 22, No. 5, 197-207

ترجمه: دکتر الهام شیرازی

خلاصه

سندرم ویلیامز یک اختلال نادر تک‌گیر (sporadic) است که با نایب خاصی طبی، شناختی، نوروفیزیولوژیک، نورواناتومیک و مشخصه‌های ژنتیکی همراه است. نشانه اصلی سندرم ویلیامز انفکاک بین توانایی شناختی در پردازش چهره و زبان، به عنوان نقاط قوت نسبی و توانایی‌های فضایی و به عنوان ضعف عمده می‌باشد. افراد مبتلا به سندرم ویلیامز بر خلاف مبتلایان به اتیسم، کاملاً اجتماعی هستند. مشخصه عمده ژنتیکی در سندرم ویلیامز پیدایش یک حذف بر روی قطعه ۷q۱۱.۲۳ می‌باشد. سندرم ویلیامز با ویژگی‌های عصبی - ساختاری و عصبی فیزیولوژیک همراه است. سالم ماندن نسبی نواحی پیشانی، لیمبیک و نورولوز در بررسی‌های MRI و اشکالات کناره‌گردی در مسیرهای عصبی دست‌آندوکار پردازش زبان و چهره که در مطالعات پتانسیل‌های انگیزنده مغزی مشاهده می‌شود. ماهیخواتی‌های موجود در حوضه‌های شناختی، عصبی - ساختاری و عصبی فیزیولوژیک در سندرم ویلیامز از آن مدل مناسبی برای بررسی ارتباط بین شناخت، مغز و در نهایت ژن‌ها به وجود آورده است.

عبارتند از: مجموعه‌ای از اختلالات قلبی و عروقی، شامل تنگی فوق دریچه‌ای آئورت (supravalvular aortic stenosis)، تأخیر در رشد در دوران کودکی، هیپرکلسمی گذرای دوران نوزادی، تأخیر در کسب مدارج زبانی و حرکتی، حساسیت غیر عادی به دسته خاصی از اصوات (هیپراکوسیس hyperacusis). اخیراً مشخص شده است که در بیش از ۹۵ درصد افرادی که تشخیص بالینی سندرم ویلیامز دارند، حذف یک نسخه از حدود ۲۰ ژن مجاور از جمله ژن مربوط به الاستین (elastin)، بر روی کروموزوم شماره ۷ مشاهده شده است. حذف یک نسخه از ژن الاستین یک نشانگر یا مارکر ژنتیکی برای شناسایی این سندرم فراهم آورده است.

ویژگی‌های شناختی در سندرم ویلیامز ضعف‌های شناختی

ویژگی عمده سندرم ویلیامز نوعی انفکاک بین توانایی زبانی و فضایی است به گونه‌ای که توانایی‌های زبانی و کلامی نقطه قوتی در جوانان و بزرگسالان به حساب می‌آید اما توانایی فضایی بشدت صدمه خورده است (شکل ۱ الف). ضعف‌های شناختی معینی در سندرم ویلیامز وجود دارند: بهره‌هوشی (IQ) در معیارهای استاندارد بین ۴۰ تا ۱۰۰ و با میانگین ۶۰ مشاهده می‌شود^{۲،۱۳} (شکل ۱ ب). در بسیاری از مبتلایان به این اختلال جنبه‌هایی از حل مسئله عام مختل است و بسیاری قادر به زندگی مستقل نیستند، به ویژه این‌که در مسائل مالی و پولی مشکلات عمده دارند^{۱۴}. با این حال در این مجموعه از اختلالات هوشی، نقاط برجسته متعددی نیز دیده می‌شود. توانایی‌های پیچیده بیانی نسبتاً قوی هستند و پردازش چهره نیز

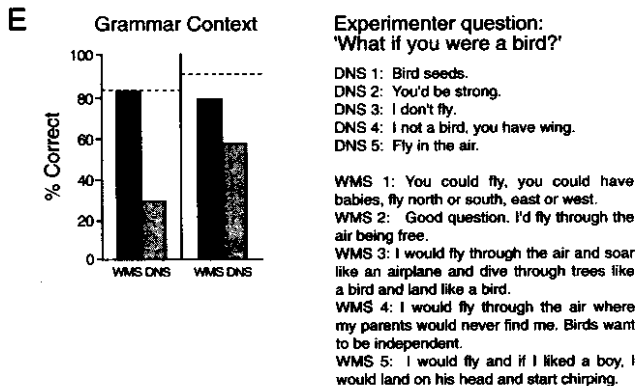
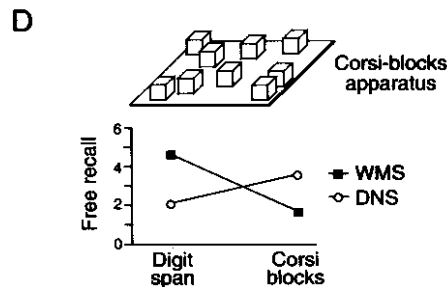
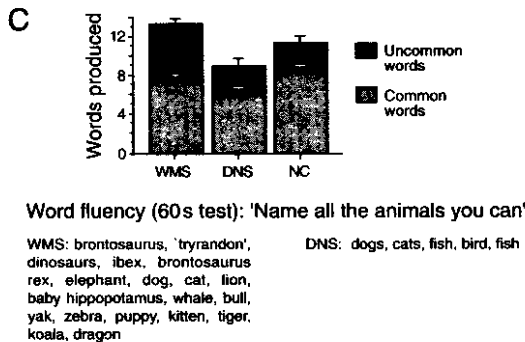
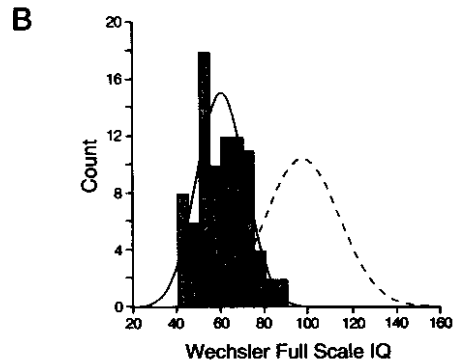
این مقاله نگاهی چند جانبه به یک اختلال خاص عصبی - زیست شناختی با جمع‌بندی رویکردهای شناختی، نورواناتومیک، نوروفیزیولوژیک و ژنتیک مولکولی به منظور درک بهتر این سندرم ارائه می‌دهد. ویژگی‌های غیر عادی شناختی مبتلایان به سندرم ویلیامز به همراه نقاط قوت و ضعف شناختی خاص این سندرم برای نیل به این مهم مورد بررسی قرار می‌گیرند^{۱-۱۰}. سندرم ویلیامز اختلال نادری است که بصورت ۱/۲۰۰ تا ۱/۳۰۰ تولد زنده مشاهده می‌شود. ویژگی‌های تشخیصی

A

Elephant drawing

Elephant description

And what an elephant is it is one of the animals. And what the elephant does, it lives in the jungle. It can also live in the zoo. And what it has, it has long gray ears, fan ears, ears that can blow in the wind. It has a long trunk that can pick up grass, or pick up hay... If they're in a bad mood it can be terrible... If the elephant gets mad it could stomp; it could charge. Sometimes elephants can charge. They have long tusks. You don't want an elephant as a pet. You want a cat or a dog or a bird...



F

WMS age 17, Full Scale IQ = 50

Once upon a time when it was dark at night...the boy had a frog. The boy was looking at the frog...sitting on the chair, on the table, and the dog was looking through...looking up to the frog in a jar. That night he slept and slept for a long time, the dog did. But, the frog was not gonna go to sleep. And when the frog went out...the boy and the dog were still sleeping. The next morning it was beautiful in the morning. It was bright and the sun was nice and warm. Then suddenly when he opened his eyes...he looked at the jar and then suddenly the frog was not there. The jar was empty. There was no frog to found (whispered).

DNS age 18, Full Scale IQ = 55

The frog is in the jar. The jar is on the floor. The jar on the floor. That's it. The stool is broke. The clothes is laying there.

شکل ۱: نمای غیر عادی زبانی و شناختی در سندرم ویلیامز. یک مشخصه سندرم ویلیامز جدایی بین زبان و فضا است. الف (A). این شکل نقاشی یک نوجوان مبتلا به سندرم ویلیامز و توصیف او از یک قیل را نشان می‌دهد. بهره هوشی IQ کلی او معادل ۴۹، IQ کلامی معادل ۵۲ و IQ عملکردی معادل ۱۵۴ ارزیابی گردید. به تفاوت بین نقاشی ضعیف و ساده او از یک طرف و زبان پیچیده و از لحاظ دستوری کامل از سوی دیگر دقت کنید. ب (B). بهره هوشی بر اساس آزمون کسلر در مبتلایان به سندرم ویلیامز گستره توزیع طبیعی داشته و محدوده آن معمولاً بین ۴۰ تا ۱۰۰ است (خطوط توپر). میانگین بهره هوشی این عده معمولاً ۶۰ برآورد می‌شود. خطوط نقطه چین توزیع بهره هوشی در افراد سالم را نمایش می‌دهد. ج (C). در آزمون سیالی واژگان، مبتلایان به سندرم ویلیامز در مقایسه با مبتلایان به سندرم داون یا افراد دارای سن عقلی مشابه لغات نامأنوس و غیر متعارف زیادتری (مانند اژدها، ایکس، چی هوا هوا و...) اداء می‌کنند. در حالی که در بیان لغات متعارف و شایع تفاوتی مشاهده نمی‌شود. د (D). انفکاک دو طرفه یا دوگانهای در حافظه کوتاه مدت کلامی و فضایی مشاهده می‌شود. مشاهده می‌شود که مبتلایان به سندرم ویلیامز در به یادآوری فهرستی از اعداد از مبتلایان به سندرم داون بهتر عمل می‌کنند. در حالی که توانایی آنها در به یادآوری مکان و موقعیت فضایی مکعب‌ها (آزمون مکعب‌های کورسی Corsi) از این عده ضعیف‌تر است. ه (E). مبتلایان به سندرم ویلیامز در مقایسه با افراد مبتلا به سندرم داون در پردازش دستوری و نحوی تبحر بیشتری دارند. توانایی افراد سالم در این شکل با خطوط نقطه‌چین نشان داده شده است. و (F). مبتلایان به سندرم ویلیامز در مقایسه با افراد طبیعی و یا مبتلا به سندرم داون از آهنگ عاطفی کلامی و حالات هیجانی بیانی بیشتری استفاده می‌کنند. از آزمون‌ها خواسته می‌شود تا داستانی با مضمون عکس فوق بسازند. پاسخ یک فرد ۱۷ ساله مبتلا به سندرم ویلیامز و فرد ۱۸ ساله دیگری که دچار سندرم داون بوده است عیناً مشاهده می‌شود. با وجود مشابه بودن بهره‌های هوشی، پاسخ فرد مبتلا به سندرم ویلیامز بسیار عاطفی و دراماتیک است.

در مجموع، هنگام مقایسه مبتلایان به سندرم ویلیامز با همسالان مبتلا به سندرم داون با بهره هوشی برابر، مشخص می‌گردد که مبتلایان به سندرم ویلیامز در آزمون‌های دستور زبان (مجهول سازی برگشت‌پذیر، منفی‌سازی، سوالی‌سازی، تکرار جملات، تکمیل جملات، اصلاح جملات، شرطی‌سازی و غیره) بهتر عمل می‌کنند^{۱۷، ۳، ۲} به شکل ۱ مراجعه نمایید.

بنابراین، زبان در تمامی سطوح در بزرگسالان مبتلا به سندرم ویلیامز در مقایسه با نقص‌های عدیده شناختی که این افراد دارند، یک نقطه قوت تلقی می‌گردد^{۱۷}. از آنجائی که مبتلایان به این سندرم در مهارت‌های زبانی، تفوق نسبی نشان می‌دهند، ممکن است در مورد توانایی زبانی آنها اغراق شود و بیش از آنچه مهارت دارند، صاحب توانایی تلقی گردند. هر چند زبان یک نقطه قوت است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد که تکامل زبان در این گروه ممکن است متفاوت از الگوی تکامل آن در کودکان باشد. خطاهای ریخت شناختی در مقایسه با کودکان عادی، با سرعت کندتری در مبتلایان به سندرم ویلیامز اصلاح می‌گردند اما در هر حال این اصلاح در مقایسه با کودکان مبتلا به سندرم داون سریعتر است^{۲۱}. خطاهای مشاهده شده با آنچه در کودکان عادی دیده می‌شود نیز متفاوت است^{۲۳، ۲۲، ۱۵، ۶}. مطالعات نشان می‌دهند که در کلام افراد مبتلا به سندرم ویلیامز خطاهای نسبتاً بیشتری در به کارگیری حروف اضافه و زبان مرتبط با فضا مشاهده می‌شود. بعنوان مثال هنگام توصیف تصویر سیب درون یک کاسه، مبتلایان به سندرم ویلیامز جملات نادرستی مانند «سیب اطراف کاسه است» یا «کاسه درون سیب است» و یا «سیب بدون کاسه است» را به کار می‌برند^{۲۳}.

موارد بحث انگیزی درباره رابطه بین زبان و شناخت در تحقیقات بر روی سندرم ویلیامز شکل گرفته است که همواره مورد بحث و مشاجره علمی بوده است^{۲۵، ۲۲، ۱۰}.

بعضی محققین این سندرم را نشانه آشکاری دال بر مدولار بودن واستقلال زبان از سایر توانایی‌های شناختی می‌دانند. برخی دیگر معتقدند از آنجایی که در بزرگسالان مبتلا به سندرم ویلیامز سطح کارکرد شناختی در حد افراد ۵ تا ۷ ساله است، توانایی‌های لازم شناختی برای شکل‌گیری دستور و نحو پیچیده وجود داشته، بنابراین انفکاک بین توانایی‌های شناختی و زبان مطرح نمی‌باشد. مسائل حل نشده‌ای درباره چگونگی رابطه بین نحو و معنی‌شناسی و میزان سالم بودن سطوح زبان در سندرم ویلیامز وجود دارد^{۱۸}، با این حال پژوهشگران بر این باورند که زبان (بعنوان مثال در ریخت‌شناسی و نحو) نقطه قوت نسبی سندرم ویلیامز است و این مسئله متفاوت از سایر سندرم‌هایی است که باعث عقب ماندگی ذهنی می‌شوند^{۲۴}.

۲، ۱۷، ۱۸، ۶

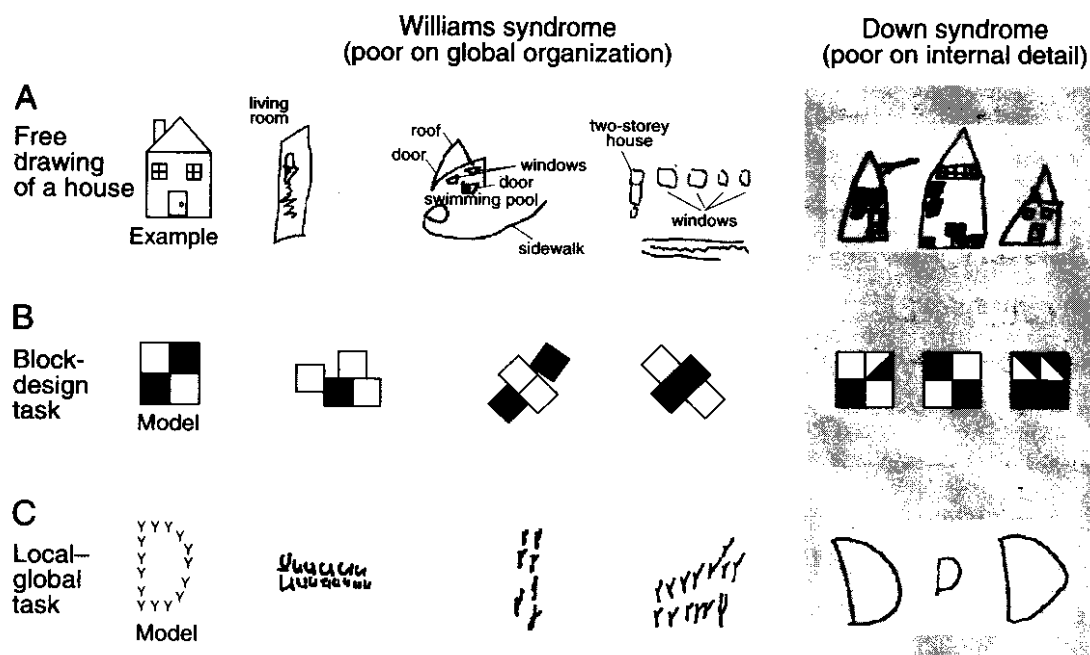
مشخصاً برجسته است. با این حال شناخت فضایی به ویژه در سطح سازمان‌دهی کلی ضعف آشکاری را نشان می‌دهد. از مطالعات انجام شده در جمعیت‌های گوناگون، نیمرخ شناختی مشخصی از سندرم ویلیامز در حال نمایان شدن است.

توانایی‌های بیانی زبانی

یکی از ویژگی‌های بارز و برجسته مبتلایان به سندرم ویلیامز، توانایی‌های کلامی و زبانی، به ویژه در دوره بلوغ و بزرگسالی است که با نقایص عمده شناختی آنها در تضاد است. هرچند مبتلایان به سندرم ویلیامز در دوران کودکی عقب‌ماندگی و تأخیر عمده‌ای در مراحل اولیه کسب توانایی‌های زبانی از خود نشان می‌دهند، اما پس از اکتساب زبان، توانایی آنها در حد قابل توجهی بروز می‌کند^{۱۶}. اگر نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به سندرم ویلیامز را با سندرم داون (Down)، سندرم عقب ماندگی ذهنی با مبانی ژنتیکی، مقایسه کنیم متوجه می‌شویم که در صورت یکسان بودن IQ و سن، مهارت‌های زبانی اعم از مهارت در سطح واج شناختی، واژگانی، ریخت‌شناختی و نحوی، آهنگ کلام، گفتگو و نقل قول در مبتلایان به سندرم ویلیامز تفاوت عمده‌ای با بیماران مبتلا به سندرم داون دارد.

به عنوان مثال، نوجوانان مبتلا به سندرم ویلیامز در معیارهای اندازه‌گیری دانش درک لغات به طور معنی‌داری در مقایسه با معیارهای عمومی کارکردهای شناختی، بهتر عمل می‌کنند و این برتری در مقایسه با مبتلایان به سندرم داون به طور آشکاری مشهود است^{۱۷}. در یک آزمون سیالی واژگان (word-fluency) که از آزمودنی خواسته می‌شود تا در ۶۰ ثانیه حداکثر تعداد حیواناتی را که می‌تواند نام ببرد، مبتلایان به سندرم ویلیامز مانند همسالان طبیعی خود عمل می‌کنند: به علاوه، مبتلایان به سندرم ویلیامز ممکن است از موارد نادر و غیر متعارفی چون مرال کوهی، کندر (condor) (کرکس آمریکایی جنوبی) و چی هواهو (chihuahua) (نوعی سگ کوچک) در کنار موارد شایع‌تر نام ببرد (شکل ۱ ج). به عنوان جزئی از مهارت‌های زبانی، حافظه کوتاه مدت برای اصوات یا حافظه کارکردی فونولوژیک (phonological working memory)، نوعی حافظه که مرتبط با درک و یادگیری زبانی است، در گروه بیماران مبتلا به سندرم ویلیامز نسبتاً دست نخورده باقی می‌ماند^{۱۹، ۱۸، ۶}.

توانایی در حافظه کلامی در سندرم ویلیامز هنگامی که با حافظه فضایی مقایسه شود، برجسته و ملموس است. مبتلایان به سندرم ویلیامز آشکارا در حافظه کلامی برتری نشان می‌دهند. در حالی که در مبتلایان به سندرم داون این پدیده بر عکس است (شکل ۵) (شکل ۲، ۲۰).



شکل ۲: کاستی‌های فضایی در مبتلایان، سنדרم ویلیامز و داوون الف (A). در نقاشی‌های مبتلایان به سنדרم ویلیامز بسیاری از اجزای خانه ترسیم شده‌اند. اما این اجزا با هم همبستگی نداشته و به صورت یک شکل واحد در نیامده‌اند. در مقابل، در نقاشی افراد مبتلا به سنדרم داوون نمای کلی و گشتالت تصاویر درست ترسیم شده است اما از نظر اجزاء فقیر هستند. ب (B). در آزمون طراحی بلوک‌ها مبتلایان به سنדרم ویلیامز و داوون هر دو به طور ناقص عمل می‌کنند. در واقع نمره آنها ۲ انحراف معیار از میانگین افراد طبیعی پائین‌تر است. با این حال تفاوتی بین خطاهای دو گروه مذکور مشاهده می‌شود. مبتلایان به سنדרم ویلیامز مکعب‌ها را به صورتی تکه تکه شده و از هم جدا می‌چینند در حالی که مبتلایان به سنדרم داوون در جزئیات و محتوا خطا می‌کنند اما نمای کلی را رعایت می‌نمایند. ج (C). در آزمون پردازش سلسله مراتبی دلیس (Delis)، از آزمودنی خواسته می‌شود تا شکلی را که خود مرکب از اشکال کوچکتر است (بعنوان مثال D بزرگ از Yهای کوچک تشکیل شده است) عیناً ترسیم نماید. در این آزمون نیز هر دو گروه مبتلایان به سنדרم ویلیامز و داوون خطا می‌کنند. اما خطاهای آنها از نوع مختلف است. گروه مبتلا به سنדרم ویلیامز در ترسیم نمای کلی نقص دارند در حالی که در گروه دیگر خطا در رسم اجزا است.

هیجان زبانی بالا

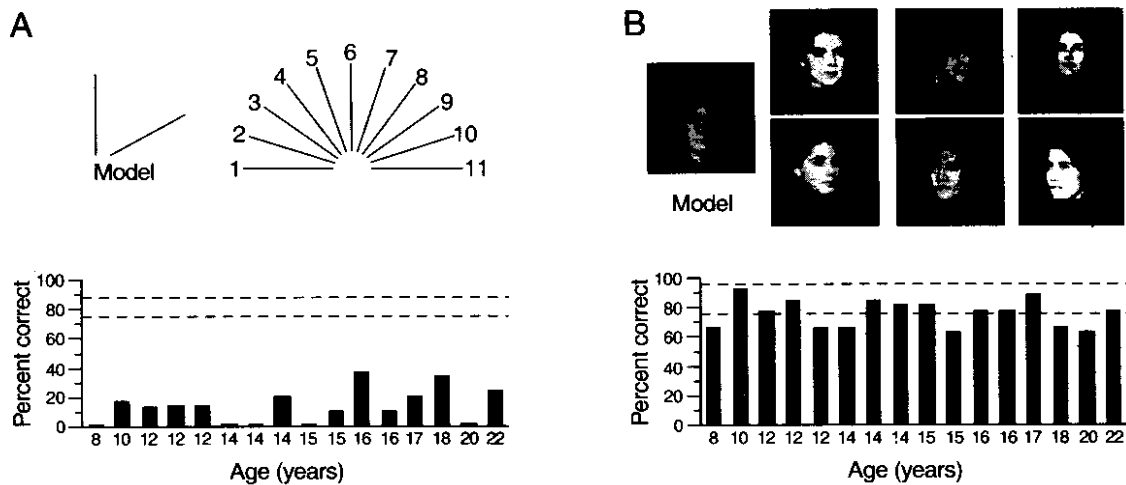
در افراد مبتلا به سنדרم ویلیامز یک غنای هیجانی، هم در لغات (lexical affectivity) و هم در آهنگ کلام (affective prosody) وجود دارد و به نظر می‌رسد آنها در استفاده از این غنی‌سازهای زبانی برای نقل حکایت مهارت دارند^{۲۱، ۲۶، ۲۹، ۳۰}. برای اندازه‌گیری هیجان در آهنگ کلام، بیان‌های عاطفی فرا زبانی (paralinguistic affective expressions) مانند تغییر فرکانس صوت، کشیدن لغات و تغییر در بلندی کلام اندازه‌گیری می‌شود. برای بررسی بار عاطفی در لغات نیز تعداد علائم و گزاره‌های تعجبی، حروف ندا و سایر گزاره‌هایی که برای جلب توجه مخاطب به کار گرفته می‌شوند، مانند «خدای من، حدس بزنید چه شد! وای! ناگهان، ...» شمارش می‌گردند.

این الگوی هیجانی در زبان، به وضوح این افراد را از مبتلایان به سنדרم داوون، افراد طبیعی و سایر گروه‌ها مانند صدمه دیدگان مغزی متمایز می‌سازد^{۳۱، ۳۳}.

بنابراین، در نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به سنדרم ویلیامز، زبان بیانی

یک جنبه متمایز کننده در توانایی‌های زبانی مبتلایان به سنדרم ویلیامز، مهارت آنها در استفاده از زبان برای اختلاط اجتماعی است. بسیاری از این افراد میل شدیدی به برقراری رابطه اجتماعی با دیگران و بیان هیجانی نشان می‌دهند. هر چند ممکن است رفتارهای اجتماعی آنها همواره صحیح و متناسب نباشد^{۲۱، ۲۶، ۲۷، ۲۸}.

برای بررسی ارتباط رفتار زبانی و کلامی با مراودات اجتماعی این افراد آزمون‌های داستان‌سرایی یا حکایتی (narrative) ابداع گردیده است. در این آزمون‌ها از شخص خواسته می‌شود تا از یک کتاب تصاویر بدون نوشته، حکایت‌ها یا داستان‌هایی بسازد^{۲۱، ۲۶}. در شکل ۱ مثال‌هایی از پاسخ‌های مبتلایان به سنדרم ویلیامز و داوون را مشاهده می‌کنید. در افراد مبتلا به سنדרم ویلیامز در مقایسه با مبتلایان به سنדרم داوون و همسالان طبیعی، داستان‌ها بسیار پر بارتر و مبسوط‌تر هستند. غنی‌سازی با بار عاطفی در تصاویر اصلی وجود ندارد و آزمودنی آنها به حکایت خود اضافه کرده است.



شکل ۳: شناخت فضایی در سندرم ویلیامز دچار اشکال جدی است اما پردازش چهره نسبتاً سالم مانده است. توانایی‌ها و نقایص بینایی - فضایی مبتلایان به سندرم ویلیامز الگوی جالبی دارند. در شکل فوق ۲ آزمون که هر دو جنبی ادراکی - بینایی داشته و وابسته به فعالیت نیمکره راست مغز است مشاهده می‌شود. در آزمون الف (A) آزمودنی باید جهت خط مدل را بر اساس خطوط شماره گذاری شده مشخص کند. به عبارت دیگر، باید از میان ۱۱ خط موجود خطی را که موازی خط مدل است با اشاره دست مشخص نماید (آزمون جهت خط بنتون Benton). در آزمون ب (B) آزمودنی بایستی از میان تعدادی از عکس‌های مربوط به چهره، عکسی را که مربوط به چهره مدل است ولی دارای نورپردازی، سایه روشن و جهت‌گیری متفاوتی است، انتخاب نماید. این آزمون به آزمون چهره بنتون معروف است. مشاهده می‌شود که در آزمون الف مبتلایان به سندرم ویلیامز ناتوانی شدیدی نشان می‌دهند. اما در آزمون چهره‌های بنتون، توانایی این عده برابر افراد طبیعی است. خطوط نقطه چین محدوده فعالیت افراد طبیعی را نشان می‌دهند.

سازماندهی کلی دچار اشکال باشند (شکل ۲ الف). در مقابل، نقاشی یک کودک مبتلا به سندرم داون هر چند ممکن است اجزاء ساده‌ای داشته باشد اما از گشتالت طبیعی بین عناصر برخوردار است. در طراحی مکعب‌ها نیز افراد مبتلا به هر دو سندرم دچار اشکال می‌شوند. اما اشتباهات این دو گروه با هم متفاوت است. افراد مبتلا به سندرم ویلیامز قادر به سازماندهی مکعب‌ها بصورت یک الگوی کلی نیستند. در حالی که در سندرم داون خطا در اجزا و محتویات مکعب‌ها مشاهده می‌شود (شکل ۲ ب). هنگامی که از مبتلایان خواسته می‌شود تا اشکال هندسی معینی را به دقت از روی مدل کپی کنند نیز این ضعف در سازماندهی اشکال ساده تر مشاهده می‌شود^{۲،۳}. اگر از آزمودنی درخواست شود تا شکلی را که خود از اشکال کوچک‌تر ساخته شده است (مانند حرف انگلیسی D که از Yهای کوچک تشکیل شده باشد) کپی کنند، مبتلایان به سندرم ویلیامز اشکال سازنده کوچک‌تر را بصورت پراکنده و درهم بر روی کاغذ رسم می‌کنند و توان رسم الگوی کلی را ندارند. جالب اینکه عملکرد مبتلایان به سندرم داون دقیقاً بر عکس است و این افراد شکل کلی و بزرگ‌تر را رسم می‌کنند اما از اجزاء آن غافل می‌شوند (شکل ۲ ج)^{۳۷، ۲}.

بر خلاف سایر نقص‌های بینایی - فضایی در مبتلایان به سندرم ویلیامز، پردازش چهره یکی از نقاط قوت این مبتلایان است^{۳۹، ۲}. این تفاوت زمانی

یک مهارت تلقی شده و برای روابط اجتماعی بطور موثر و گاهی بیش از حد به کار گرفته می‌شود. مصداق این پدیده جمله یک دختر نوجوان مبتلا به سندرم ویلیامز است که گفته بود «هر کسی در دنیا دوست من است». این افراد تفاوت عمده‌ای در نیمرخ زبانی و اجتماعی در مقایسه با مبتلایان اختلالات دیگری چون اوتیسم دارند^{۳۱}.

توانایی‌ها و نقایص شناختی در حوزه دیداری

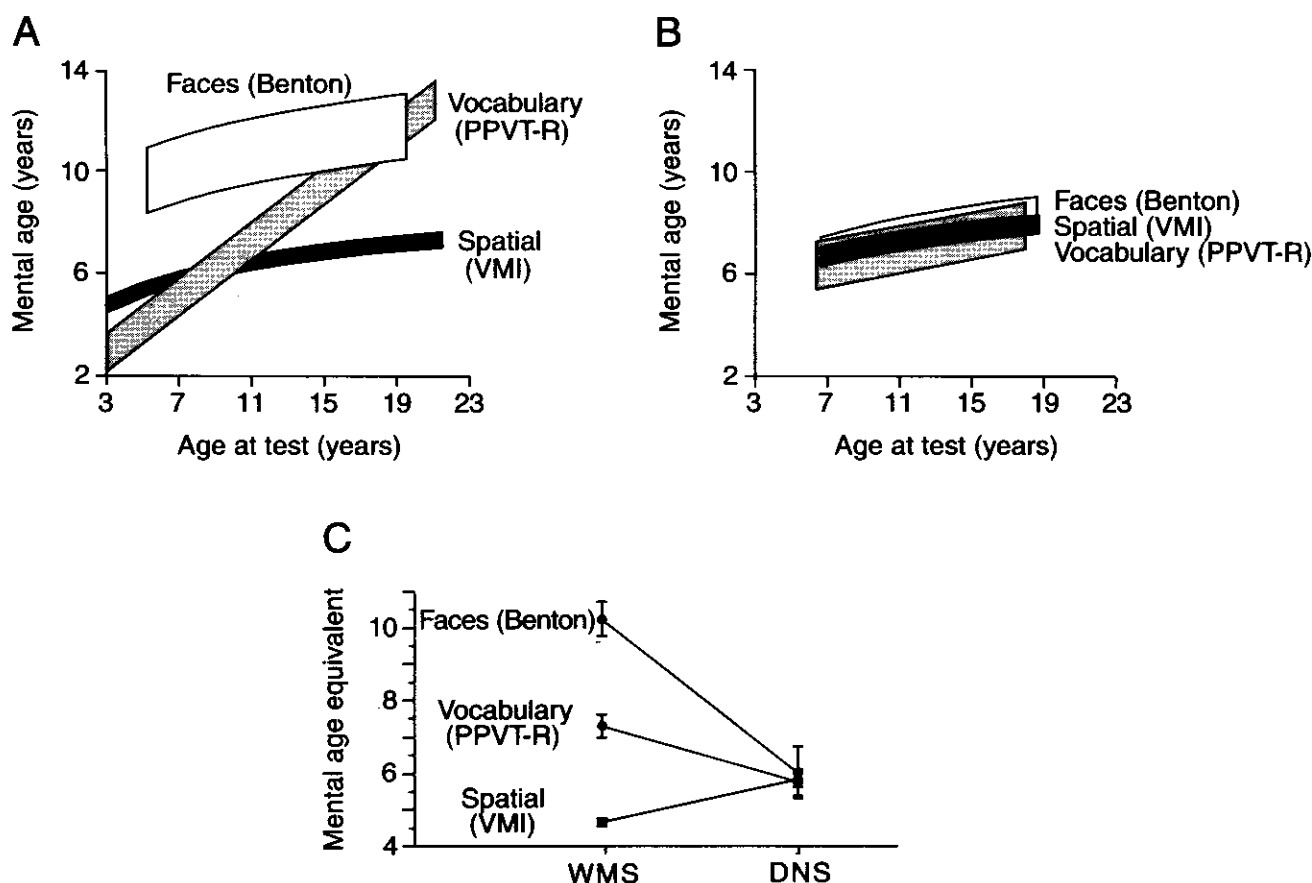
هنگامی که بحث به مسائل شناخت فضایی می‌رسد، مبتلایان به سندرم ویلیامز در مقایسه با مبتلایان به سندرم داون بسیار عقب مانده‌تر عمل می‌کنند^{۳۵، ۳۴، ۳۰}. در واقع، مطالعات ما نشان دادند که مبتلایان به این سندرم حتی از کودکان دچار ضایعات نیمکره راست نیز عملکرد ضعیف‌تری از خود نشان می‌دهند^{۳۶}. نقایص شناختی در این افراد به ویژه در سطوح کلی بسیار واضح‌تر از سطوح خرد و جزئی است. خوانندگان می‌توانند به گزیده شماره ۶ در همین شماره مراجعه نمایند. نبود همبستگی یا سازماندهی کلی مشخصه نقاشی‌های افراد مبتلا به سندرم ویلیامز است، در حالی که مبتلایان به سندرم داون الگوی متفاوتی را به نمایش می‌گذارند^{۳۸}.^{۳۷} به عنوان مثال، ممکن است افراد، هنگام ترسیم یک خانه، در و پنجره آن را جدای از خانه و به عنوان اشیایی مستقل رسم کنند، یعنی در

توجهی از خود بروز می‌دهند.^{۴۱}

تفاوت در حوزه‌های مختلف شناختی

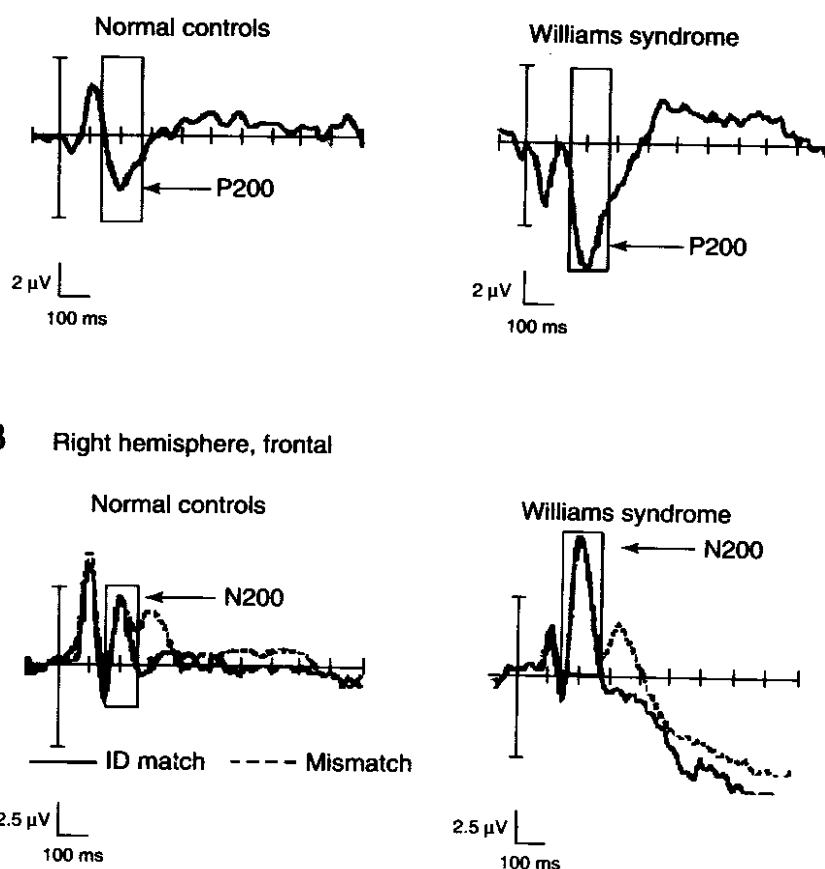
آنچه درباره مبتلایان به سندرم ویلیامز جالب توجه است تفاوت‌های آنها در حوزه‌های مختلف شناختی است. سوالات عدیده‌ای درباره رابطه بین نقایص و توانایی‌های شناختی این افراد از مطالعات اخیر مطرح گردیده است: آیا توانایی‌های مختلف شناختی به یکدیگر وابسته‌اند یا آنکه قابل تفکیک می‌باشند؟ آیا طی دوره رشد و تکامل تغییر می‌کنند؟ سیستم‌های مغزی دست اندرکار در این توانایی‌ها و نقایص کدامند؟ رابطه بین انواع مختلف توانایی‌ها در جریان مطالعات مختلفی بررسی گردیده است.

آشکارتر می‌شود که دو آزمون را با هم مقایسه کنیم: در یکی از آزمودنی درخواست می‌شود تا به جهت‌گیری و امتداد خطوط خاصی اشاره کند (آزمون فضایی) و در دیگری از وی خواسته می‌شود تا یک چهره ناآشنا را در شرایط مختلف نورپردازی و جهت‌گیری در فضا (آزمون پردازش چهره) شناسایی نماید. مبتلایان به سندرم ویلیامز در آزمون اول نمرات بسیار اندکی کسب می‌کنند به گونه‌ای که در رده «شدیداً مختل» قرار می‌گیرند. این شدت اختلال به حدی است که گاهی این عده از انجام ساده‌ترین آزمون‌ها نیز عاجزند. در مقابل، همان افراد توانایی قابل توجهی در شناسایی چهره از خود نشان می‌دهند (شکل ۳) ^{۴۰، ۴۱}. در آزمون‌های مختلف پردازش چهره مانند شناسایی، طبقه‌بندی و به یادآوری آن، این مبتلایان توانایی قابل



شکل ۴: سه حوزه شناختی در سندرم ویلیامز: الف (A). در این شکل منحنی‌های رشد توانایی‌های شناختی در مبتلایان به سندرم ویلیامز در حوزه‌های پردازش چهره، پردازش فضایی و زبان نشان داده شده است. در آزمون‌های استاندارد لغت‌شناسی (مانند آزمون لغت - تصویر پی بادی (Peabody) مبتلایان به سندرم ویلیامز در سنین پائین نمرات اندکی کسب می‌کنند. اما با افزایش سن توانایی لغوی این عده سریعاً افزایش می‌یابد اما در حوزه توانایی‌های فضایی، این عده در مقایسه با مبتلایان به سندرم داون همواره عملکرد ضعیف‌تری داشته و این عملکرد ضعیف طی سنین نوجوانی و جوانی ثابت می‌ماند. ب (B). در مبتلایان به سندرم داون رشد در سه حوزه شناختی مذکور بصورت همگن صورت می‌گیرد و تفاوت محسوسی بین آنها مشاهده نمی‌شود. ج (C). در مبتلایان به سندرم ویلیامز بین عملکرد در سه حوزه مختلف شناختی تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود. چنین تفاوتی بین توانایی‌های مبتلایان به سندرم داون مشاهده نگردید. در یک تحلیل کوواریانس ۲×۲ بین دو گروه مبتلایان در سه آزمون مرتبط با حوزه‌های مختلف شناختی و با وارد ساختن سن تقویمی به عنوان یک هم‌متغیر تفاوت معنی‌داری بین گروه - آزمون مشاهده گردید ($P < 0.0001$)

شکل ۵: نشانگرهای عصبی - فیزیولوژیک در سندرم ویلیامز در هنگام پردازش زبان و چهره. الف (A). آزمودنی‌ها به جملاتی گوش فرا دادند که از لحاظ معنایی به صورت محتمل و شایع به پایان رسیدند و یا آنکه ختم آنها غیر عادی و غیر مترقبه بود. همزمان پتانسیل‌های وابسته به واقعه نیز ثبت گردید. مبتلایان به سندرم ویلیامز موج مثبت بزرگی در زمان ۲۰۰ هزارم ثانیه نشان دادند (توجه شود که در ERP امواج مثبت رو به پایین و امواج منفی رو به بالا هستند). این موج در نواحی گیجگاهی چپ مشهود است و در افراد طبیعی مشاهده نمی‌شود. این موج P200 یک نشانگر بالقوه عصبی - فیزیولوژیک برای سندرم ویلیامز است. ب (B). به آزمودنی‌ها دو تصویر چهره بر روی صفحه نمایشگر کامپیوتر به صورت پشت سر هم نشان داده می‌شد و همزمان پتانسیل وابسته به واقعه ثبت می‌گردید. از آزمودنی درخواست می‌شد تا مشخص نماید آیا دو چهره مربوط به شخص واحدی است یا نه؟ در ضمن در برخی موارد چهره دوم به صورت واژگون ارائه می‌گردید. ثبت پتانسیل‌های افراد در هنگامی که دو چهره یکسان (ID match) و هنگامی که غیر یکسان (mismatch) بودند مشاهده می‌شود. موج منفی بزرگی که در مبتلایان به سندرم ویلیامز و نه در افراد عادی ایجاد می‌شود، در شکل نشان داده شده است. این موج ۲۰۰ هزارم ثانیه بعد از محرک ظاهر می‌گردد نشانگر بالقوه دیگری برای سندرم ویلیامز است.



در سندرم ویلیامز همبستگی بین انواع توانایی‌های پردازش چهره قوی است، اما اجزاء مختلف کارکرد زبانی و همچنین کارکرد بینایی - فضایی با توانایی‌های پردازش چهره همبستگی خاصی ندارند^{۳۴،۴۱،۴۲}. در مطالعه سه حوزه شناختی در بیماران بین ۵ تا ۲۹ سال، منحنی‌های مختلف و مجزای تکاملی به دست آمده است (شکل ۴ الف) در حالی که در سندرم داون اصولاً به طور یکنواخت و یکسانی نقصان کارکرد مشاهده می‌شود (شکل ۴ ب). در یک آزمون دانش لغوی، کودکان مبتلا به سندرم ویلیامز با نمرات بسیار اندک آغاز می‌کنند اما با افزایش سن (بر خلاف سندرم داون) یک افزایش سریع مشاهده می‌شود. در یک آزمون استاندارد نقاشی و ترسیم شکل، مبتلایان به سندرم ویلیامز با نمرات کمتری آغاز می‌کنند و در طی تمامی سنین عملکرد آنها از سندرم داون پایین‌تر قرار می‌گیرد. این توانایی در اوایل دوره رشد و نمو به حد ثابتی می‌رسد و دیگر با افزایش سن تغییر نمی‌کند. در یک آزمون پردازش چهره، مبتلایان به سندرم ویلیامز حتی در سنین پائین از ابتدا کارکرد مطلوبی دارند و این کارکرد مطلوب طی دوره رشد ادامه می‌یابد^{۳۵} (شکل ۴ ج).

نیمرخ نوروفیزیولوژیک سندرم ویلیامز

مشخصات عصبی-زیست شناختی مبتلایان به سندرم ویلیامز در جریان مطالعات کارکرد مغزی (همچون پتانسیل‌های وابسته به تحریک ERP و آنالیز رایانه‌ای - گرافیکی سه بعدی تصاویر MRI) و ساختمان سلولی در مطالعات انجام شده بر روی بافت مغزی متوفیان مبتلا در حال روشن شدن است. فرضیه‌های مقدماتی درباره چگونگی ارتباط مشخصات شناختی و مغزی این بیماران در این مقاله بحث خواهد شد.

به کمک تکنیک‌های ERP می‌توان سازمان‌دهی و زمان‌بندی سیستم‌های عصبی را در جریان یک فعالیت شناختی و زبانی در بیماران شناسایی نمود^{۳۸،۴۳}. این تکنیک‌ها همچنین درباره موقعیت سیستم‌های دست اندر کار نیز اطلاعاتی به دست می‌دهند. الکترودهایی بر روی پوست سر نصب می‌شوند و در زمانی که آزمودنی‌ها در حال انجام برخی فعالیت‌های شناختی هستند، فعالیت عصبی در مقیاس یک هزارم ثانیه مورد ثبت و بررسی قرار می‌گیرد. فعالیت‌های ثبت شده مربوط به زمانی است که حتی آزمودنی پاسخ نداده است. به نتایج این‌گونه مطالعات در این

مقاله اشاره شده است.

چهره‌های یکسان و غیر یکسان تفاوت‌هایی در ERP نمایان ساختند. در جفت‌های غیر یکسان حدوداً ۳۲۰ هزارم ثانیه پس از ارائه چهره دوم که با چهره اول تفاوت داشته است یک موج منفی ظاهر گردید^{۴۳}. نکته حائز اهمیت این بود که در افراد سالم و طبیعی حداکثر فعالیت این موج N320 در نواحی قدامی مغز و سمت راست ظاهر شد اما در مبتلایان به سندرم ویلیامز چنین حالتی نشان داده نشد و شدت دامنه موج در دو طرف مغز به یک اندازه ثبت گردید. همچنین در پاسخ به چهره‌های رو به بالا در افراد مبتلا به سندرم ویلیامز موج منفی در ۲۰۰ هزارم ثانیه ظاهر شد که دامنه آن چهار برابر دامنه موج مشابه در افراد طبیعی بود (به شکل ۵ ب مراجعه نمایید). این موج تنها در پاسخ به رؤیت چهره ظاهر گردید اما هنگام مشاهده تصویر اشیاء چنین فعالیتی ظاهر نگردید. این فعالیت برجسته N200 که می‌تواند یک نشانگر فعالیت مغزی در این عده نیز باشد، احتمالاً با توانایی مبتلایان به سندرم ویلیامز در پردازش چهره‌ها مرتبط است. به کمک این‌گونه مطالعات می‌توان به شاخص‌های نوروفیزیولوژیکی که ربط دهنده مغز به رفتار باشند، دسترسی پیدا کرد. امواج مغزی خاص که در زمان پردازش چهره و زبان در بیماران ظاهر می‌شود ممکن است صفت مشخصه این بیماران تلقی گردد^{۴۴، ۴۵}. در مجموع این یافته‌ها بر این نکته تأکید دارند که سیستم‌های عصبی که زیر ساخت فعالیت‌های شناختی چون زبان و پردازش چهره هستند در بیماران مبتلا به سندرم ویلیامز با سایرین تفاوت دارند.

ویژگی‌های نورواناتومیک

تعداد بسیاری از مطالعات نورواناتومیک به مقایسه سندرم ویلیامز، سندرم داون و افراد طبیعی پرداخته‌اند و بدین طریق مسیرهای عصبی که در ایجاد نمای شناختی مبتلایان به سندرم ویلیامز دخیل هستند مورد بررسی قرار گرفته است^{۴۹، ۵۱}. نتایج حاصل، علاوه بر تفاوت‌های کلی در ساختار مغز بین دو سندرم فوق، تفاوت‌های اختصاصی مرتبط با ویژگی‌های شناختی سندرم ویلیامز را نیز آشکار ساخته‌اند^{۴۲، ۴۱، ۳۴، ۳۳}.
به کمک روش تصویرسازی مغزی MRI، سه گروه متشکل از افراد طبیعی، مبتلا به سندرم داون و سندرم ویلیامز مورد بررسی قرار گرفتند. شکل ۶ برخی از نتایج را نشان می‌دهد. در سندرم ویلیامز، نسبت اندازه قشر پیشانی (frontal cortex) به قشر نواحی خلفی مغز متناسب است اما در سندرم داون این نسبت کاهش نشان می‌دهد (شکل ۶ الف). ساختارهای لیمبیک لوب گیجگاهی (شامل اونکوس uncus، آمیگدال و شکنج هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ) در مبتلایان به سندرم ویلیامز به نسبت، دست

ساختار اجزاء ERP در واکنش به شنیدن لغات در مبتلایان به سندرم ویلیامز به طرز محسوسی با افراد طبیعی تفاوت دارد. برای آزمودنی‌ها جملاتی را به صورت لغت به لغت ادا می‌کردند. آخرین لغت، هر جمله یا مفهوم را به طرز صحیحی تکمیل می‌کرد یا جنبه‌ای غیر عادی داشت (به عنوان مثال: «من بر روی ماه خود ۵ انگشت دارم». توجه کنید که در زبان انگلیسی لغت ماه آخر جمله قرار خواهد گرفت). نتایج نشان دادند که ساختار اجزاء ERP در مبتلایان نسبت به افراد طبیعی متفاوت است^{۴۷، ۴۶}. یک الگوی خاصی از ۲ موج مثبت در زمان‌های ۵۰ و ۲۰۰ هزارم ثانیه (به نام‌های P50 و P200) و یک جزء منفی در زمان ۱۰۰ هزارم ثانیه (به نام N100)، در نواحی گیجگاهی بسیار جلب توجه می‌نمود. در این الگو P50 به طرز غیر عادی بزرگ‌تر از حد و N100 کوچک‌تر از معمول بود. ضمناً P200 نیز بزرگ بود و این الگو در تمامی بیماران مبتلا به سندرم ویلیامز مشاهده گردید (شکل ۵ الف) در حالی که در کودکان دبستانی و بالغین چنین نمایی مشاهده نگردید^{۴۳}. این الگو می‌تواند به عنوان مارکر یا نشانگری از سندرم ویلیامز در آید.

در گروه‌های کنترل هم سن و سال تفاوت‌هایی در پاسخ‌های ERP به دسته لغات باز (open-class) و بسته (closed class) مشاهده می‌شود. در این عده، دسته لغات باز که معمولاً حامل معنی می‌باشند (مانند اسماء، صفات و فعل) یک موج منفی در زمان ۴۰۰ هزارم ثانیه نشان می‌دهند که معمولاً در نواحی خلفی نیمکره راست بزرگتر است. دسته لغات بسته که معمولاً درباره روابط دستوری و گرامری اطلاعاتی ارائه می‌نمایند (مانند حروف تعریف و اضافه) یک موج منفی ایجاد می‌کنند که حداکثر دامنه آن در زمانی کمتر از ۴۰۰ هزارم ثانیه بوده و در ناحیه قدامی نیمکره چپ برجسته‌تر است. بر خلاف افراد طبیعی، در افراد مبتلا به سندرم ویلیامز تمایزی بین امواج تولید شده در پاسخ به دسته لغات باز و بسته مشاهده نمی‌شود. همچنین پاسخ این عده به لغات بسته با یک عدم تقارن و تمایل به سمت نیمکره چپ همراه نیست. در افراد طبیعی، اتمام جملات با کلمات نامتعارف و غیر عادی از نظر معنا با ظهور یک موج منفی در زمان ۴۰۰ هزارم ثانیه همراه است. این موج در نیمکره راست برجسته‌تر می‌گردد. این گونه تفاوت‌ها در ERP بین بیماران و افراد طبیعی در زمان پردازش زبان مؤید تفاوت‌های سازمان‌دهی عصبی در این گروه می‌باشد^{۴۷، ۴۵}.

به کمک آزمونی که در شکل ۵ ب توضیح داده شده است ERP در زمان پردازش چهره در ۲۰ انسان سالم و ۱۰ تن مبتلا به سندرم ویلیامز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که هر دو گروه در پاسخ به جفت

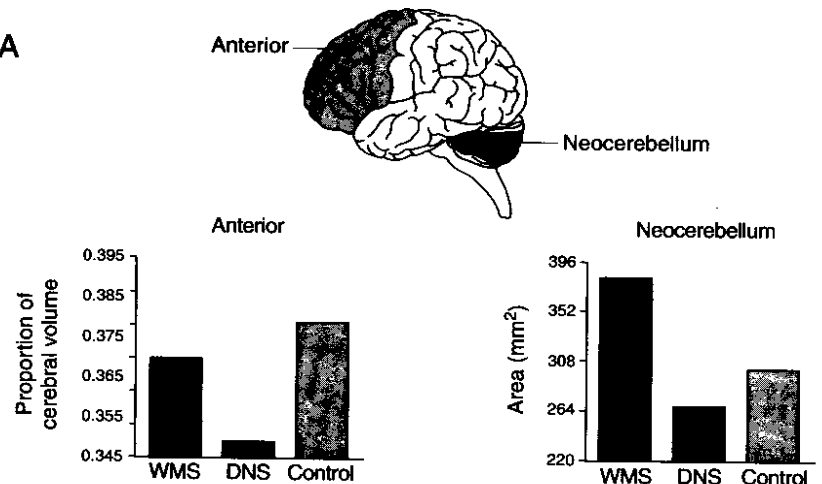
مبتلایان به سندرم داون بیشتر است. در ضمن، در مبتلایان به سندرم ویلیامز، نسبت حجم لوزه‌های مخچه به حجم کل مخ بیش از نسبت آن در دو گروه دیگر بود^{۴۴}. بر عکس، در مبتلایان به سندرم داون، نسبت حجم نواحی تحت قشری که شامل هسته‌های عدسی شکل (lenticular) نیز می‌گردد در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر است (شکل ۶ع).

تحلیل مطالعات کمی حجم مغز نشان می‌دهد که اندازه و حجم مطلق شکنج هشل (Heschl)، ناحیه‌ای در قشر شنوایی اولیه، در مبتلایان به سندرم ویلیامز با وجود کوچکی و هیپوپلازی کلی مخ در این عده، با افراد طبیعی تفاوتی ندارد. با این حال در مقایسه با مبتلایان به سندرم داون و با نظر گرفتن حجم کلی نواحی فوق پرده‌ای (supratentorial)، در گروه مبتلا به سندرم ویلیامز شکنج هشل به طرز معنی داری بزرگتر است.

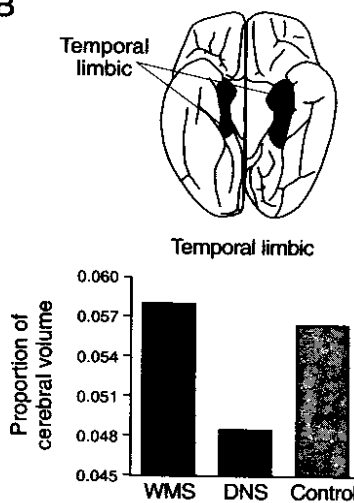
نخورده هستند در حالی که این اجزاء مغزی در مبتلایان به سندرم داون کاهش آشکار نشان می‌دهند (شکل ۶ ب). به علاوه، در سندرم اخیر اندازه مخچه کمتر از اندازه طبیعی است اما در مبتلایان به سندرم ویلیامز طبیعی است. مهمتر آنکه در این سندرم در حالی که در برشهای سهمی میانی (midsagittal) لوب‌های ورمیس نواحی قدیمی مخچه (paleocerebellar) گسترش کمتری در مقایسه با افراد طبیعی نشان می‌دهند، نواحی جدیدتر مخچه (neocerebellar) بزرگتر هستند^{۴۹، ۵۱} در مطالعه‌ای دیگر به کمک تصاویر MRI در ۱۱ نفر مبتلا به سندرم ویلیامز، ۷ فرد مبتلا به سندرم داون و ۱۸ نفر از افراد طبیعی (۱۰ تا ۲۰ ساله) نشان داده شد که حجم لوزه‌های مخچه‌ای (tonsils) در افراد طبیعی و مبتلا به سندرم ویلیامز مشابه بوده و به شکل معنی داری از حجم آن در

شکل ۶: ویژگی‌های ریخت شناختی مغز در مبتلایان به سندرم ویلیامز و داون. مطالعات MRI در اشخاص زنده و تحلیل رایانه‌ای ابعاد مغز در مبتلایان به سندرم ویلیامز، یک الگوی غیر عادی ریخت شناختی شامل کاهش نسبی حجم در برخی نواحی و سالم بودن ابعاد مغز در برخی نواحی دیگر را نشان می‌دهد. در قسمت الف (A)، سمت چپ نسبت حجم نواحی قدامی، هسته‌های عدسی شکل و نواحی لیمبیک گیجگاهی به حجم کل ماده خاکستری مغز در مبتلایان سندرم ویلیامز (WMS)، داون (DNS) و افراد طبیعی (control) نشان داده شده است. در قسمت راست شکل الف مساحت ناحیه نوسربلوم بر حسب میلی متر مربع در سه گروه مذکور نشان داده شده است. چنانکه مشاهده می‌شود در مبتلایان به سندرم ویلیامز ابعاد نواحی قدامی قشری تقریباً دست نخورده است و حتی در نواحی جدید مخچه‌ای افزایش سطح در مقایسه با دیگران دیده می‌شود. این دوناحیه، نواحی هستند که در انسان‌ها در مقایسه با نخستی‌های دیگر افزایش قابل توجه یافته‌اند. این یافته در مبتلایان به سندرم ویلیامز موید مدلی است که بر اساس آن توانایی زبان با سیستم قدامی - قشری - نوسربلوم مربوط دانسته می‌شود. ب (B)، نواحی میانی لوب گیجگاهی در مبتلایان به سندرم ویلیامز دست نخورده باقی مانده است. این نواحی در کنار بخش‌هایی از قشر قدامی در پردازش عاطفی دخیل هستند. ج (C)، در مبتلایان به سندرم داون نواحی تحت قشری (هسته‌های عدسی شکل) نسبتاً سالم مانده‌اند. شاید این مسئله با عملکرد بهتر این عده در آزمون‌های حرکتی مرتبط باشد.

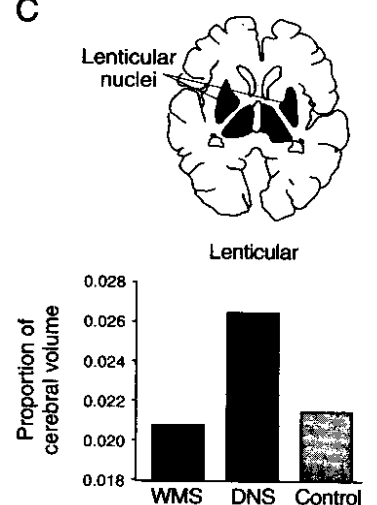
A

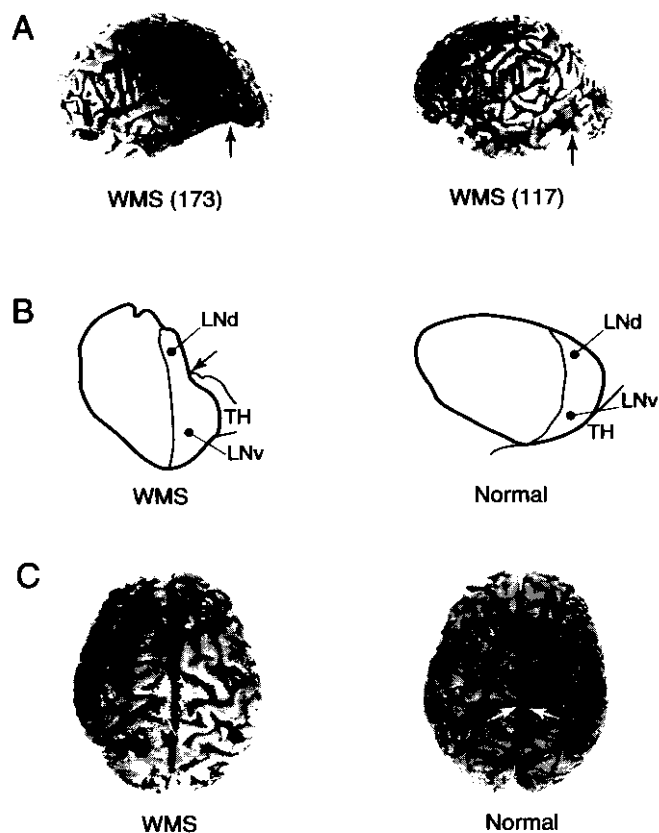


B



C





شکل ۷: ساختار لایه بندی سلولی در سندرم ویلیامز. الف (A). پیکان‌ها یک فرورفتگی قابل توجه در نواحی گیجگاهی - آهیانه در محل شیار را نشان می‌دهند. کل نواحی آهیانه خلقی و پس سری کوچک هستند. ب (B). نمایی از هسته‌های آمیگدالی در افراد طبیعی (سمت راست) و مبتلایان به سندرم ویلیامز نشان داده شده است. در سندرم ویلیامز قسمت خلقی هسته‌های جانبی (LNd) کوچکتر از حد طبیعی بوده و ظاهری غیر عادی دارد. پیکان یک فرورفتگی در هسته جانبی آمیگدال را نشان می‌دهد. همچنین دقت کنید که شاخ گیجگاهی (TH: temporal horn) در سندرم ویلیامز در مقایسه با حالت طبیعی قدری به ناحیه خلقی متمایل گردیده است. ج (C). بر خلاف مغز طبیعی که در آن شیار مرکزی به شکاف بین نیمکره‌های رسیده و قدری نیز بر روی سطح داخلی نیمکره پیشروی می‌کند (پیکان‌ها)، در مغز مبتلایان به سندرم ویلیامز، این شیار به خط وسط نمی‌رسد.

شکمی، که بیشترین درون‌داد خود را از مسیر پاروسولولار (parvocellular) دریافت می‌دارد با پردازش شکل، رنگ و چهره مرتبط است. سیستم‌های خلقی یا پشتی با منشأ خارج اجسام مخطط (extra-striate) که به محل تلاقی نواحی گیجگاهی و آهیانه (وابسته به مسیر ماگنوسولولار magnocellular) مربوط می‌باشند در پردازش حرکت و جمع‌بندی فضایی نقش دارند. در مبتلایان به سندرم ویلیامز برخی جنبه‌های بینایی فضایی دست نخورده و برخی دچار اشکال است و این تمایز جنبه‌های سالم و مختل با تمایز بین کارکردهای سیستم‌های تحتانی و فوقانی توجه‌پذیر است. به عنوان مثال، در سندرم ویلیامز پردازش چهره سالم است در حالی که کارکردهایی که با جمع‌بندی فضایی مربوط می‌باشند به طور واضحی دچار اشکال هستند. شاید سیستم‌هایی که دارای پردازش کندتر اما دقت بیشتر هستند و با مسیر پاروسولولار مربوط می‌شوند در سندرم ویلیامز سالم مانده‌اند در حالی که در سندرم داون هر دو سیستم صدمه دیده‌اند.^{۵۴}

ساختار سلولی مغز در سندرم ویلیامز

با بررسی ساختار سلولی و لایه بندی مغز (cytoarchitectonics) در سندرم ویلیامز و مقایسه آن با افراد عادی می‌توان به نوعی به ارتباط این لایه‌بندی با فعالیت‌های شناختی پی برد. گلابوردا و همکارانش مغز چهار

احتمالاً کارکرد طبیعی زبانی و هیجانی در سندرم ویلیامز با تکامل طبیعی ساختارهای مربوط به لیمبیک، نواحی قشر پیشانی و مخچه مرتبط است.

رابطه معنی‌داری بین آزمون‌های استاندارد زبان و ابعاد نواحی تحتانی لوب پیشانی مغز در مبتلایان به سندرم ویلیامز مشاهده شده است. این مسئله تأیید کننده رابطه بین مغز و رفتار است.^{۳۴} همچنین توانایی پردازش چهره با ساختار مغز مرتبط است. به عنوان نمونه، توانایی فرد در آزمون چهره‌های بنتون (Benton Faces) با حجم ماده خاکستری در کورتکس تحتانی - خلفی - میانی مغز رابطه دارد.^{۳۴} بررسی‌های حجم شکنج هشل در مبتلایان به سندرم ویلیامز (و مقایسه آن با افراد مبتلا به سندرم داون و افراد طبیعی) بسیار جالب و بحث‌انگیزاند. در نظر داشته باشید که در این افراد نه تنها حجم این ناحیه طبیعی است بلکه در مقایسه با نواحی اطراف به طور نسبی بزرگتر نیز می‌باشد. این یافته‌ها شاید با توانایی‌های مبتلایان به سندرم ویلیامز در حوزه‌های زبان، موسیقی و حافظه کوتاه مدت شنوایی سازگار باشد.^{۹،۵۳}

تمایزهای کارکردی بین نواحی تحتانی و فوقانی سیستم‌های قشر مخ (به ویژه سیستم بینایی) احتمالاً در تفاوت‌های آناتومیک بین مبتلایان به سندرم ویلیامز و داون مصداق پیدا می‌کنند. سیستم بینایی تحتانی یا

انسانی معادل *frizzled* (FZD 3) در پشه دروزوفیل،^{۵۹} (LIMK1) LIM-kinase 1،^{۶۰} Syntaxin 1A (STX1A)،^{۶۱} عامل تکثیر WS-bTRP،^{۶۵} WSTF،^{۶۴} FKPB6،^{۶۳} CLYNZ،^{۶۲} (RFC2)C2،^{۶۶} BCL7B،^{۶۶} GTF2I (عامل نسخه برداری عمومی 2I)^{۶۷} می‌باشد.

کورنبرگ (Korenberg) و همکاران با استفاده از روش هیبریداسیون در محل به کمک فلورسانس چند رنگی (*in situ* Fluorescence hybridization) در کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی (artificial bacterial chromosomes) در مرحله متافاز و اینترفاز کروموزومی، غربالگری کتابخانه‌ای قطعات بزرگ (large-fragment library screening)، ساوترن بلات (Southern blot)، آنالیز به روش pulsed-field-gel (sequence tagged site) STS و تحلیل نشانگرهای پلی مورف (polymorphic-marker) در حال تهیه نقشه نواحی حذف شده بر روی کروموزوم ۷ باند ۷۱۱۰۲۳ هستند. برای ساختن نقشه فیزیکی ژنها از کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی استفاده شد زیرا این کروموزوم‌ها را که در برگیرنده قطعاتی به بزرگی ۲۰۰ هزار باز (kb) هستند می‌توان در یک ناقل پایدار تکثیر و دست کاری نمود. بنابراین، برای جداسازی و شناسایی ترتیب مولکول‌های DNA ابزاری مناسب به حساب می‌آیند.^{۷۰-۶۸}

یک مدل فرضی از ساختار ژنها به دست آمد (شکل ۸ الف)^{۷۱-۷۳}. بنابراین مدل، نواحی حذف شده در مبتلایان به سندرم ویلیامز به یک ناحیه تک نسخه‌ای (single copy) از کروموزوم ۷ تعلق دارند که توسط نواحی متشکل از کپی‌های متعدد ژنتیکی متعلق به دوران معاصر و قدیمی‌تر تکامل نخستی‌ها احاطه شده است.

جفت شدن نادرست زیر مجموعه‌های ردیف‌های تکرار شده در عمل میوز ممکن است سرانجام به حذف قطعات منجر گردد. بنابراین، دور از انتظار نیست که در مبتلایان به سندرم ویلیامز محل‌های قطع و حذف حول و حوش منطقه معینی قرار داشته باشند. البته در تمامی مبتلایان به سندرم ویلیامز الگوی حذف یکسان نیست و تفاوت‌هایی مشاهده می‌شود.^{۷۴، ۷۵، ۶۸}

در موارد نادری از سندرم ویلیامز، نواحی حذف کوچکتر هستند و مطالعه این افراد راهگشای پی بردن به نقش هر یک از زیر مجموعه‌های ژنتیکی در نقایص سندرم ویلیامز است. به عنوان مثال، در بیمارانی با حذف و جهش منحصر به ناحیه الاستین، احتمالاً حذف یک نسخه از این ژن مسئول بروز ناراحتی‌های قلبی در این افراد است.^{۷۷-۷۹} تصور می‌شد که حذف یک نسخه از ژن LIMK1 عامل نقایص شناختی-فضایی این عده

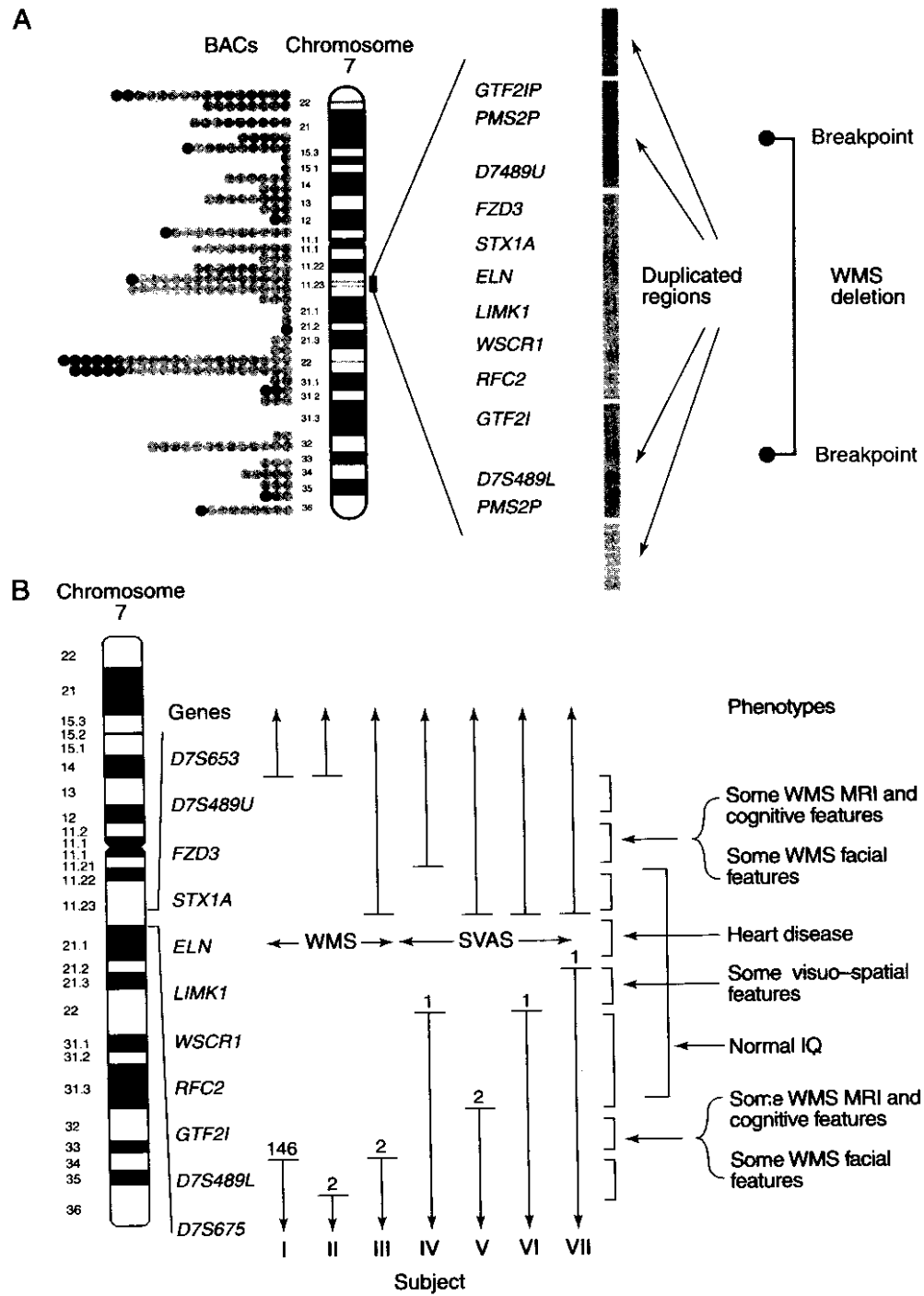
بیمار مبتلا به سندرم ویلیامز را بعد از مرگ مورد مطالعه قرار دادند^{۵۵، ۵۷} کوچکی مغز (microencephaly) و کوچکی نسبی نواحی پس سری و خلفی آهیانه در سه مورد مشهود بود (شکل ۷ الف). در یکی از چهار مغز بطور واضحی کاهش اندازه نواحی آهیانه، خلف گیجگاهی و پس سری در مقایسه با نواحی قدامی‌تر نیمکره‌ها، مشاهده گردید. کاهش اندازه در نواحی خلفی به گونه‌ای بود که احساس می‌شد گویی یک بند یا نوار به دور این ناحیه بسته شده است.^{۵۵} در مغز دیگری کاهش چشمگیر اندازه آمیگدال وجود داشت (شکل ۷ ب) که شاید با رفتارهای اجتماعی غیر عادی این بیماران مربوط باشد. مطالعات MRI نیز کاهش اندازه نواحی خلفی را تأیید کردند. نقصان در نواحی خلفی- آهیانه‌ای و خلف گیجگاهی احتمالاً با نقایص شدید بینایی- فضایی این بیماران به نوعی مربوط است. در چهار مغز مذکور نمای شیارها عمدتاً طبیعی بود و تنها مقداری کاهش در شیاردهی ثالث (tertiary sulcation) مشاهده گردید. نکته دیگر درباره شیار مرکزی (central sulcus) بود. در مغزهای طبیعی شیار مرکزی در هر نیمکره به شکاف بین نیمکره‌ای رسیده و به سطح میانی نیمکره‌ها گسترش می‌یابد. اما در تمامی مغزهای مبتلایان به سندرم ویلیامز، این شیار در یک سانتی‌متری شکاف بین نیمکره‌ای متوقف شده و هیچ‌گاه به سطح میانه‌ای نیمکره‌ها نمی‌رسد (شکل ۷ ج). این یافته معرف رشد و تکامل غیر عادی نواحی میانی- خلفی کورتکس است.

در نمای سلولی قطعات مغز مبتلایان به سندرم ویلیامز، لایه بندگی‌ها رشد و تکامل عادی داشته و تمامی اجزا آن قابل مشاهده هستند. با این حال تفاوت‌های جزئی نیز مشهود است. مطالعات ریخت‌شناسی حکایت از کاهش تراکم سلول‌های عصبی و افزایش تعداد سلول‌های گلیال (glial) دارند. این یافته احتمالاً به دلیل کاهش تعداد سلول‌های عصبی است. این الگوی تراکم و تعداد سلول‌ها احتمالاً مبین توقف زود هنگام تکامل عصبی (به عنوان مثال قبل از تولد یا قبل از دو سالگی) و یا نوعی رجعت و بازگشت به حالات اولیه است.^{۵۵} تحقیقاتی که به بررسی رابطه بین تغییرات ژنتیکی در سندرم ویلیامز و تولید پروتئین و mRNA می‌پردازند می‌توانند روشنگر فرایند تکامل طبیعی مغز باشند.^{۵۷، ۵۶} در واقع این گونه مطالعات فرصتی بی نظیر برای پی بردن به رابطه بین نقایص شناختی و زیرساخت عصبی وابسته بدان ارائه خواهند داد.

نمای ملکولی - ژنتیکی سندرم ویلیامز

سندرم ویلیامز بر اثر یک حذف ظریف در کروموزوم ۷ ایجاد می‌شود. این حذف شامل ژن‌های الاستین^{۵۸} و حدوداً ۲۰ ژن دیگر، از جمله ژن

شکل ۸. مبانی مولکولی - ژنتیکی سندرم ویلیامز: الف (A). محل وقوع حذف بر روی کروموزوم ۷ ناحیه ۷q۱۱.۲۳ نشان داده شده است. بزرگنمایی این منطقه را در سمت راست کروموزوم می‌بینید. ب (B). خطوط عمودی نواحی حذف و شماره فرد مبتلا را نشان می‌دهند. علائم و عوارضی که از حذف نواحی مختلف کروموزومی در مبتلایان به سندرم ویلیامز مشاهده می‌گردد در سمت راست نشان داده شده‌اند. نکته قابل توجه این است که حذف قطعات RFC 2, WSCR 1, LIMK 1, ELN, با عقب ماندگی ذهنی همراه نمی‌باشد. بیمار شماره ۱، نمونه تیپیک سندرم ویلیامز است.



شناختی، نمای چهره و رفتارهای اجتماعی) و منشأ ژنتیکی آن به دست آورد (شکل ۸ ب).

یکی از مباحث مهم، نقش ژن‌های به جای مانده در مناطق حذف شده است^{۶۹،۷۶،۷۷}. به علاوه، تفکیک انواع مشخصات شناختی مبتلایان از یکدیگر و تلاش برای درک ارتباط هر یک از نقایص شناختی با ژن‌های خاص بسیار با اهمیت است. مطالعات آینده احتمالاً باید به بررسی دقیق‌تر رابطه تک تک ژن‌ها با نیمرخ شناختی مبتلایان بپردازند. مدل‌های حیوانی

باشد اما پژوهش‌های بعدی نشان دادند که حذف این ژن و ژن‌های همجوار با کارکرد طبیعی منافاتی ندارد^{۷۷}.

به علاوه، بررسی‌های اولیه در افراد مبتلا به سندرم ویلیامز با نقایص قلبی، چهره‌ای و عقب ماندگی ذهنی و دارای حذف‌های کوچکتر در کروموزوم ۷ حکایت از آن دارند که درگیری ناحیه ژن *FZD3* برای بروز این حالات خاص الزامی نیست^{۶۹}. در مجموع، با استفاده از این‌گونه روش‌ها می‌توان ارتباطی بین جنبه‌های خاص این سندرم (از قبیل کارکردهای

آدمی خواهند بود.

نتیجه‌گیری

یکی از مهمترین چالش‌های رو در روی ما در فهم مغز و شناخت آن، لزوم برقراری نوعی ارتباط بین حوزه‌های مختلف علوم عصبی است. تاکنون این مهم میسر نشده است. در این مقاله با بررسی یک اختلال عصبی-ژنتیکی که با اختلالات عمده شناختی همراه است، تلاش شد چنین فرصتی فراهم گردد. ممکن است مطالعه این سندرم پلی برای بررسی رابطه برخی جنبه‌های شناختی با ساختار مغز و در نهایت ساختار ژنوم آدمی باشد.

از سندرم ویلیامز سودمند هستند اما انتظار می‌رود درک بسیاری از جنبه‌های شناخت آدمی و ساختارهای ژنتیکی مرتبط با آن تنها از طریق مطالعات انسانی میسر باشد. در این‌گونه مطالعات بررسی مبتلایان به سندرم ویلیامز با حذف‌های ظریف‌تر الزامی است. بایستی ارتباط حذف‌های ظریف‌تر و محدودتر با نمای شناختی این بیماران مطالعه گردد. هر چند بسیاری از ژن‌ها در ایجاد عقب ماندگی ذهنی نقش دارند، مسلماً بسیار جالب خواهد بود که مشخص شود آیا ژن‌های بخصوصی با اجتماعی بودن بیش از حد این بیماران، نقایص شناختی-فضایی آنها و الگوهای خاص ERP در آنها مرتبط هستند؟ این‌گونه مطالعات راهگشای درک تکامل انسان و سرخ‌ی برای پی بردن به مسیرهای مرتبط با شناخت طبیعی در

منابع

* شیوه ذکر منابع و اشاره بدان‌ها در متن دقیقاً بر اساس متن اصلی بوده و فصلنامه تازه‌های علوم شناختی در آن تغییری ایجاد نکرده است.

- 1- Bellugi, U. et al. in *Neurodevelopmental Disorders: Contributions to a New Framework from the Cognitive Neurosciences* (Tager-Flusberg, H., ed.), MIT Press (in press)
- 2- Bellugi, U., Klima, E. S. and Wang P.P. (1996) in *The Life-Span Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives. The Nobel Symposium* (Magnussen, D., ed.), pp. 223-243, Cambridge University Press
- 3- Bellugi, U., Wang P.P. and Jernigan, T.L. (1994) in *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders: Implications for Brain Function* (Broman, S. and Grafman J., eds), pp. 23-56, Lawrence Erlbaum
- 4- Bellugi, U. et al. (1990) *AM. J. Med. Genet.* 6, 115-125
- 5- Bellugi, U. et al. (1992) in *Developmental Behavioral Neuroscience* (Gunnar, M. and Nelson, C., eds), pp. 201-232, Lawrence Erlbaum Associates
- 6- Mervis, C. et al. in *Neurodevelopmental Disorders: Contributions to a New Framework from the Cognitive Neurosciences* (Tager - Flusberg, H., ed.), MIT Press (in press)
- 7- Vicari, S. et al. (1996). *Cortex* 32, 503-514
- 8- Lenhoff, H.M. et al. (1997) *Sci.Am.* 277, 68-73
- 9- Bellugi, U. (1998) *Soc. Cog. Neurosci. Amstar.* 5, 9-11
- 10- Karmiloff-Smith, A. (1998) *Trends Cognit. Sci.* 2, 289-298
- 11- Lowery, M.C. et al. (1995) *Am. J. Hum. Genet.* 57, 49-53
- 12- Keating, M.T. (1995) *Circulation* 92, 142-147
- 13- Pober, P.R. and Dykens, E.M. (1996) *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.* 5, 929-943
- 14- Udwin, O. (1990) *Dev. Med. Child Neurol.* 32, 129-141
- 15- Volterra, V. et al. (1996) *Cortex* 32, 663-677
- 16- Singer, N.G. et al. (1997) *Dev. Neuropsychol.* 13, 345-370
- 17- Rossen, M.L. et al. (1996) in *Language, Learning, and Behavior Disorders: Developmental, Biological, and Clinical Perspectives* (Beitchman, J.H. et al., eds), pp. 367-392, Cambridge University Press
- 18- Karmiloff-Smith, A. et al. (1997) *Child Dev.* 68, 246-262
- 19- Grant, J. et al. (1996) *Cahiers de Psychologie Cognitive* 15, 615-628
- 20- Jarrold, C., Baddley, A.D. and Hewes, A.K. (1998) *J. Child Psychol. Psychiatry* 39, 511-523
- 21- Bellugi, U. et al. (1998) *Excessive Use of Linguistically Encoded Affect: Stories from Young Children with Williams Syndrome* (Technical Report CND-9801), University of California
- 22- Stevens, T. and Karmiloff-Smith, A. (1997) *J. Child Lang.* 24, 737-765
- 23- Lichtenberger, L. and Bellugi, U. (1998) *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 80, 68

- 24- Clahsen, H. and Almazan, M. (1998) *Cognition* 68, 167-198
- 25- Pinker, S. (1994) *The Language Instinct*, Penguin
- 26- Reilly, J. S., Klima, E.S. and Bellugi, U. (1990) *Dev. Psychopathol.* 2, 367-391
- 27- Einfeld, S.L., Tonge, B.J. and Florio, T. (1997) *Am J. Psychiatry* 102, 45-53.
- 28- Davies, M.O., Udwin, O. and Howlin, P. (1998) *Br. J. Psychiatry* 172, 273-276
- 29- Reilly, J.S., Harrison, D. and Klima, E.S. (1995) *Genet. Coun.* 6, 158-159.
- 30- Harrison, D., Reilly, J. and Klima, E.S. (1995) *Genet. Coun.* 6, 181-183
- 31- Courchesne, E., Bellugi, U. and Singer, N. (1995) *Genet. Coun.* 6, 144-145
- 32- Karmiloff-Smith, A. et al. (1995) *J. Cogn. Neurosci.* 7, 196-208
- 33- Reilly, J., Bates, E. and Marchman, V. (1998) *Brain lang.* 61, 335-375
- 34- Jones, W. et al. (1995) *Soc. Neurosci. Abstr.* 21, 1926
- 35- Jones, W. et al. (1998) *Dissociations in Cognitive Development: Differential Effects From Two Genetically Based Syndromes* (Technical Report CND-9805), University of California
- 36- Beret, N. et al. (1997) *Soc. Int. Behav. Neurosci. Abstr.* 6, 58
- 37- Bihrie, A.M. et al. (1989) *Brain Cognit.* 11, 37-49
- 38- Bellugi, U. and Wang, P.P. (1998) in *Encyclopedia of Neuroscience* (CD-Rom Version) (Edelman, G. and Smith, B. H., eds), Elsevier Science
- 39- Wang, P.P. et al. (1995) *Brain Cognit.* 29, 54-65
- 40- Wagn, P.P. and Bellugi, U. (1994) *J. Clin. Bxp. Nevropsy.* 16, 317-322
- 41- Rossen, M. L. et al. (1995) *Soc. Neurosci. Abstr.* 21, 1926
- 42- Rossen, M. L. et al. (1995) *Genet. Coun.* 6, 138-140
- 43- Mills, D. L. (1998) *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 5, 10
- 44- Wang, P.P. et al. (1992) *Neurology* 42, 1999-2002
- 45- Mills, D. L. et al. (1997) *Soc. Int. Behav. Neurosci. Abstr.* 6, 59
- 46- Neville, H., Mills, D.L. and Bellugi, U. (1994) in *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders: Implications for Brain Function* (Broman, S. and Grafman, J., eds), pp. 67-83, Lawrence Erlbaum
- 47- Neville, H. Mills, D.L. and Bellugi, U. (1995) *Genet. Coun.* 6, 141-142
- 48- Hickok, G. et al. (1995) *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 2, 66
- 49- Jernigan, T.L. and Bellugi, U. (1994) in *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders: Implications for Brain Function* (Broman, S. and Grafman, J., eds), pp. 57-66, Lawrence Erlbaum
- 50- Jernigan, T. L. et al. (1993) *Arch. Neurol.* 50, 186-191
- 51- Jernigan, T. and Bellugi, U. (1990) *Arch. Neurol.* 47, 529-533.
- 52- Bellugi, U. and Lai, Z. (1998) *Am. Soc. J. Exp. Bio. Abstr.* 12, A355.
- 53- Levitin, D.J. and Bellugi, U. (1998) *Music Percept.* 15, 357-389
- 54- Atkinson, J. et al. (1997) *NeuroReport* 8, 1919-1922
- 55- Galaburda, A. M. et al. (1994) *NeuroReport* 5, 758-787
- 56- Galaburda, A.M. (1998) *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 5, 10-11
- 57- Galaburda, A. M. et al. (1995) *Genet. Coun.* 6, 142-144
- 58- Ewart, A.K. et al. (1993) *Nat. Genet.* 5, 11-16
- 59- Wang, Y.K. et al. (1997) *Hum. Mol. Genet.* 6, 465-472
- 60- Frangiskakis, J. M. et al. (1996) *Cell* 86, 59-69
- 61- Osborne, L. R. et al. (1997) *Am. J. Hum. Genet.* 61, 449-452
- 62- Peoples, R. et al. (1996) *Am. J. Hum. Genet.* 58, 1370-1373
- 63- Hoenradd, C.C. et al. (1998) *Genomics* 53, 348-358
- 64- Meng, X. et al. (1998) *Genomics* 52, 130-137
- 65- Lu, X. et al. (1998) *Genomics* 54, 241-249
- 66- Meng, X. et al. (1998) *Genomics* 52, 130-137
- 67- Jurado, L.A.P. et al. (1998) *Hum. Mol. Genet.* 7, 325-334
- 68- Wu, Y.Q. et al. (1998) *Am. J. Med. Genet.* 78, 82-89
- 69- Botta, A. et al. (1998) *Am. Soc. Hum. Genet. Prog.* 63, A98

- 70- Korenberg, J. R. et al. (1998). *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 5, 11
- 71- Robinson, W.P. et al. (1996) *Genomics* 34, 17-23
- 72- Osborne, L. R. et al. (1997) *Genomics* 42, 402-406
- 73- Korenberg, J. R. et al. (1997) *Am. J. Hum. Genet.* 61, 103
- 74- Jurado, L.A.P. et al. (1996) *Am.J. Hum. Genet.* 59, 781-792
- 75- Nakayama, T. et al. (1998) *Cytogenet. Cell Genet.* 82, 49-51
- 76- Hirota, H. et al. (1998) *Am. Soc. Hum. Genet. Prog.* 63, A138
- 77- Tassabehji, M. et al. (1999) *Am. J. Hum. Genet.* 64, 118-125
- 78- Olson, T.M. et al. (1995) *Hum Mol. Genet.* 4, 1677-1679
- 79- Li, D. Y. (1997) *Hum. Mol. Genet.* 7, 1021-1028
- 80- Korenberg, J. R. et al. (1996) *Am. J. Hum. Genet.* 59, A386
- 81- Korenberg, J. R. et al. (1998) *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 5, 11
- 82- Bellugi, U., Lai, Z.C. and Korenberg, J. in *Frontiere della Biologia: The Brain of Homo Sapiens* (Vol. 3) (Bizzi, E., Calissano, P. and Volterra V., eds), Istituto della Enciclopedia Italiana (in press)