

## IZOM ÉS MOTONEURON BETEGSÉGEK: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az elmúlt évtized alatt az izom- és idegkutatásban jelentős előrelépés történt. A kórképek pathomechanizmusának pontosabb ismerete felveti az egyes betegségek oki terápiájának lehetőségét is. Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) kialakulásában az excitotoxin és autoimmun mechanizmusok valószínűleg lényeges szerepet játszanak. A közelmúltban fejeződtek be a Riluzollal (antiglutamát hatású szer) kapcsolatos első vizsgálatok. Az eredmények azt igazolták, hogy e farmakon lassította a progressziót és javította a túlélést a bulbaris ALS-ben. Kísérletes körülmények között humán dystrophin expressziót észleltek a megfelelő DNS-szakasz egérbe bevitelét követően, amely felveti a génterápia távlati lehetőségét<sup>1</sup>. Mitokondriális encephalomyopathiában pedig a hosszú ideig történő CoQ terápia bizonyos esetekben kedvező hatásának bizonyult<sup>3</sup>. E korai eredmények rávilágítanak arra, hogy az ideg- és izomrendszert érintő, ma még kevésbé befolyásolható betegségek progressziója a jövőben esetleg lassítható lesz. Jelen kerekasztal célja, hogy

- a) bepillantást nyújtson az ALS pathogenezisével kapcsolatos legújabb eredményekbe;
- b) áttekintse az izom- és motoneuron betegségek differenciáldiagnózisát;
- c) képet adjon a Duchenne-Becker-myopathia molekuláris genetikai diagnózisáról;
- d) beszámoljon az elektrofiziológiai vizsgálatok indikációjáról;
- e) ismertesse e kórképek pathológiáját;
- f) felhívja a figyelmet a neurológiai megbetegedésekben a molekuláris genetika diagnosztikai lehetőségeire.

### Irodalom

1. *Acsádi Gy et al.* Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs. *Nature* 1991;352:815-818.
2. *Bensimon G et al.* A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis ALS/Riluzole Study Group. *N Eng J Med* 1994;330:585-591.
3. *Nishikawa Y et al.* Long-term coenzyme Q10 therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome C oxidase deficiency: a 31P NMR study. *Neurology* 1989;39;399-403.

### Újabb adatok az amyotrophiás lateralsclerosis pathogenesiséhez

Engelhardt József

SZOTE, Neurológia

A betegség familiáris formájában, mely az összes eset 5-10%-át alkotja, a Cu/Zn szuperoxide-dismutase gén mutációját sikerült megtalálni<sup>1</sup>, mely valószínűleg érzékennyé teszi a motoros neuronokat az oxidatív stresszre. Nincs adat arra, hogy a mutáció okozta enzimidiszfunkció miért szelektíven a motoneuronokat károsítja. Hasonló mutációt a 90-95%-ot kitevő sporadikus esetekben nem sikerült találni. A sporadikus esetek

pathogenezisében kimutatták, hogy a központi idegrendszerben csökkent a glutamát transzporter funkciója, így az excitátoros szinapszisok nagy részét kitevő glutamaterg szinapszisok működészavara áll elő. A szinaptikus résben a megnövekedett glutamát mennyiség - elsősorban kainát/AMPA-receptorok túlingerlésével - a sejtek pusztulását okozza. A sejtkárosodást az intracellulárisan emelkedett  $Ca^{2+}$ -szint következtében aktiválódó számos folyamat együttesen okozhatja. Hasonló mechanizmust feltételez a motoneuronok pusztulásának autoimmun teóriája, mely az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint emelkedését a kalciumcsatornák működésének autoantitestek hatására létrejövő megváltozására vezeti vissza<sup>4,5,6</sup>. A szelektív motoneuron-pusztulást az magyarázza, hogy a sejtek kalciumpuffer-rendszere csökkent működésű<sup>7</sup>. Saját kísérleteinkben elektronmikroszkópos hisztokémiai reakcióval igazoltuk, hogy ALS-ben szenvedő betegekben származó IgG normál egerekbe oltva 24 órán belül a motoneuronokban szelektíven megnöveli az intracelluláris kalcium mennyiségét és ultrastrukturális eltéréseket okoz (megnövekedett szinaptikus vezikulumszám, a Golgi-apparátus és az endoplazmás rendszer ciszternáinak tágulata, bennük kalcium kicsapódás), melyek a sejtdegeneráció legkorábbi jeleiként értelmezhetők.

### Irodalom

1. *Rosen DR et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
2. *Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW.* Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
3. *McNamara JO, Fridovich I.* Did radicals strike Lou Gehrig? *Nature* 1993;362:20-21.
4. *Smith RG, Hamilton S, Hofman F et al.* Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1721-1728.
5. *Kimura F, Smith RG, Nyormoi et al.* Amyotrophic lateral sclerosis patient antibodies label  $Ca^{2+}$  channel subunit. *Ann Neurol* 1994;35:164-171.
6. *Linas R, Sugimori M, Cherksey BD et al.* IgG from amyotrophic lateral sclerosis patients increases current through P-type calcium channels in mammalian cerebellar Purkinje cells and in isolated channel protein in lipid bilayer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:11743-11747.
7. *Ince P et al.* Parvalbumin and calbindin D-28k in the human motor system and in motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:291-299.
8. *Borgers M, Thone F, van Neuten JM.* The subcellular distribution of calcium and the effects of calcium-antagonists as evaluated with a combined oxalate-pyroantimonate technique. *Acta Histochem* 1981;S24:327-332.

### Motoneuron- és izombetegségek klinikuma, csoportosítása

**Jakab Katalin, Ungureán Aurélia**  
SZOTE, Neurológia

A neuromuscularis betegségekhez soroljuk azokat a kórképeket, ahol a motoros egység egy vagy több komponense károsodik. A motoros egységhez tartozik a gerincvelő mellső szarvai és az agytörzsi motoneuron, a perifériás ideg, az ideg-izom szinapszis és az izom.