

- Oculopharyngealis izomdystrophia;
- Dystalis izomdystrophia; □
- Kongenitális izomdystrophia.

Myotóniák - az izomrostok ellazulási zavarával járó ioncsatorna-betegségek.

-Myotonia congenita (Thomsen) - dominánsan öröklődő betegség, a 7-es kromoszómán a Cl⁻-csatornát kódoló génben van defektus;

-Paramyotonia - a Na⁺-csatorna alfa alegységét kódoló génben van a defektus, amely a 17-es kromoszómára lokalizálódik;

-Neuromyotonia - K⁺-csatorna betegsége, amelyről egyre több közlemény állítja, hogy inkább autoimmun betegség.

Kongenitális myopathiák - proximalis izomgyengeség, a tünetek alig, vagy egyáltalán nem progrediálnak. A diagnózis felállításához izombiopszia szükséges. A morfológiai kép alapján csoportosítjuk:

- central core;
- nemalin myopathia;
- myotubular myopathia;
- fibre type disproportion;
- mitochondrial myopathia - genetikai vizsgálata PCR-technikával történik.

Leggyakoribb betegségek: Kearns-Sayre szindróma krónikus progresszív externalis ophthalmoplegia, MELAS, MERRF (Vizsgálatukat a Jahn Ferenc Kórház Neurológia és az Országos Közegészségügyi Intézet Genetikai Biológiai Laboratóriumában, valamint a SZOTE Gyermekklinikáján végzik.)

Irodalom

1. *Watson JD et al.* Molecular Biology of the Gene. London: Benjamin/Cummings, 1987.
2. *Raskó I, Downes CS.* Genes in Medicine. London: Chapman and Hall, 1995.
3. *Asbury AK et al.* Diseases of the Nervous System. London: Saunders Co., 1992.
4. *Hoffman EP.* Clinical and histopathological features of abnormalities of the dystrophin-based membrane cytoskeleton. Brain Pathology 1996;6:49-61.

A motoneuron-pusztulás lehetséges okai és pathomechanizmusa amyotrophiás lateralsclerosisban

Engelhardt József
SZOTE, Neurológia

Familiáris amyotrophiás lateralsclerosisban, amely az összes amyotrophiás lateralsclerosisos betegségek 5-10%-át teszi ki, 1995 novemberéig a citoszolikus Cu/Zn szuperoxid-dizmutáz (SOD1) gén húsz féle domináns mutációját találták meg¹. A mai napig 31-féle mutációt azonosítottak különböző munkacsoportok a familiáris esetek 5-25%-ában. Vagyis a betegek nagy többségében nincs az enzim génjében kimutatható kóros eltérés. Feltételezték, hogy a mutáns gén következtében csökken a génproduktum, a SOD1 aktivitása, s a motoneuronokban felszaporodik a szuperoxid anion, s az oxidatív károsodásához vezet². A leggyakoribb mutáns gén egérbe való bejuttatása (transzgenikus

SOD1-mutáns egerek) az állatokban csaknem szelektív motoneuron károsodást okoz, de nem az általa kódolt enzim csökkent működése miatt. Úgy tűnik, a mutáns gén produktuma új funkciót kap, amely ma még ismeretlen mechanizmussal vezet motoneuron degenerációhoz ("gain of function" mutáció)³. Megerősíti ezt a feltételezést az, hogy a SOD1-gén teljes "kiütése" nem okoz tünetet transzgenikus egérben (Cephalon, még nem közölt eredmények). Az oxidatív stressz csökkentésére javasolt teoretikus gyógyszerelés: E-vitamin 2400 E/nap, C-vitamin 3 g/nap, béta-karotin 30000 E/die. A riluzole, gabapentin a SOD-mutáns egerek túlélését megnyújtja⁴.

Sporadikus amyotrophiás lateralsclerosisban az egyik lehetséges kórokozó tényező az excesszív glutamát felszaporodás a motoneuronok szinapszisaiban, amely NMDA- és non-NMDA-receptorokon hatva emeli az intracelluláris Ca^{2+} -szintet, degenerációt okoz. A glutamát többlet oka a glutamát transzporter csökkent működése a "szinapszisban" (synaptosomákon mutatták ki)⁵, illetve az astrogliában⁶. Ezen a patológiai eltéréseken alapul a riluzole (Rilutek) FDA által elfogadott bevezetése a betegség kezelésére az Amerikai Egyesült Államokban (gátolja a glutamát felszabadulást az axonterminálból a feszültségfüggő nátriumcsatornák stabilizálásával + non-kompetitív NMDA-receptor-antagonista). Orálisan 2x50 mg/nap adása 12%-kal hosszabbítja meg a betegek életét⁷. Mellékhatásként hányinger, gyengeség, a májenzimek emelkedése fordulhat elő. A másik, azonban még csak teoretikus lehetőségként szóba jövő gyógyszer az antiepileptikumként használt gabapentin (Neurontin), amely gátolja az elágazódó láncú aminosavak transzferázát, így a glutamátszintézist is. Amyotrophiás lateralsclerosisban igazolt a hatása.

A másik lehetséges kóroki tényező a neurofilamentumok túlprodukcója, illetve hiperfoszforilációja, amely kimutatható amyotrophiás lateralsclerosisban is⁸, valamint a neurofilamentumok genetikai anyagát többszörösen hordozó transzgenikus állatokban⁹. Nincs ezen a pathomechanizmuson alapuló kezelési lehetőség.

A motoneuronokkal szemben kifejlődő autoimmunreakció szintén lehet a degeneráció oka. Gangliozidákkal (GMI), kalciumcsatornával reagáló autoantitestek mutathatók ki a betegek szérumában, de van monoklonális gammopathiát kísérő, illetve autoimmun mechanizmusú paraneopláziás motoneuron-degeneráció is. A kalciumcsatornával reagáló IgG autoantitestek kimutatott hatásai: a kalcium beáramlás a motoneuronba fokozódik, mert az akciós potenciált követően a feszültségfüggő kalciumcsatornák tovább maradnak nyitva, így a motoneuronokban kalcium halmozódik fel. A motoneuronok kalcium terhelést pufferoló kapacitása kisebb, mint más neuronoké^{10,11}. Az intracelluláris kalciumszint növekedésének hatására proteázok aktiválódnak, amelyek destruálják a sejtet. A glutamát- (excitotoxin) és acetilcholin-release fokozódik a felső, illetve az alsó motoneuronok axontermináljából. A megemelkedett szinaptikus glutamát további kalcium beáramlást indukál a sejtbe. Az intracelluláris kalcium többlet a neurofilamentumok hiperfoszforilációját okozza¹¹. Eddig egyetlen komplex immunmoduláló kezelés tűnik effektívnek a kóros folyamat befolyásolására, amelynek havi protokollja: plazmaferézis, háromnapos nagy dózisú (400 mg/kg) immunoglobulin kezelés, kisdózisú metilprednisonon, ciklofoszfamid, interferon- α és interferon- γ , okt Reid (12 beteg közül négy állapota javult, hat stabilizálódott)¹².

A trophikus faktorok feltételezett hiánya nem igazolódott amyotrophiás lateralsclerosisban, mégis számos terápiás kísérletbe bevonták őket. Az alábbiakkal vannak kedvező tapasztalatok.

BDNF: agyból kivont neurotrophiás faktor (agyból vonták ki, de ma már rekombináns DNS technológiával *E. Coli*-ban állítják elő (Amgen). Az első teszteknél lassult a betegség progressziója. A Regeneron Pharmaceutical 1997-ben 1000 betegen tervezi a kipróbálást.

IGF-I, Myotrophin: inzulinszerű növekedési faktor (Cephalon Inc., and Chiron Corp.): 0,1 mg/kg/nap injekció adásával, fázis III. vizsgálatban lassult a betegség progressziója. Az FDA előtt van a forgalmazás engedélyezésére.

GDNF: gliából kivont neurotrophikus faktor (Amgen). Most kezdik a kísérleti alkalmazást (majmok MPTP okozta parkinsonizmusában hatásos a betegség megelőzésére).

CNTF: ciliaris neurotrophikus faktor (Cytotherapeutics). Genetikailag modifikált, nem humán sejtek termelik, amelyeket beültetik a gerincfolyadékba. Elkezdődött a humán kipróbálás.

Irodalom

1. *Brown RH*. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell* 1995;80:687-692.
2. *Deng HX, Hentati A, Tainer JA et al*. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047-1051.
3. *Gurney ME, Pu H, Chiu AY et al*. Motor neuron degeneration in mice expressing a human Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994;264:1772-1775.
4. *Gurney ME, Cutting FB, Zhai P et al*. Benefit of Vitamin E, Riluzole, and Gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:147-157.
5. *Rothstein JD, Martin IJ, Kuncl RW*. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in ALS. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
6. *Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI et al*. Selective loss of glial glutamate transporter GLT 1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995;38:73-84.
7. *Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, and the ALS/Rilutek Study Group*. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.
8. *Sobue G, Hashizume J, Yasadu T et al*. Phosphorylated high molecular weight neurofilament protein in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases involving ventral horn cells. *Acta Neuropathol* 1990;79:402-408.
9. *Brady ST*. Motor neurons and neurofilaments in sickness and health. *Cell* 1993;73:1-3.
10. *Siklós L, Engelhardt J, Harati Y et al*. Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:203-216.
11. *Engelhardt J, Siklós L, Kőműves L et al*. Antibodies to calcium channels from ALS patients passively transferred to mice selectively increase intracellular calcium and induce ultrastructural changes in motoneurons. *Synapse* 1995;20:185-199.
12. *Alonso K, Medenica R*. Immunomodulation in the treatment of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a model for autoimmune disorders. *J Natl Med Assoc* 1995;87:561-568.
13. *Appel SH*. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1981;10:599-505.