

Etiopatogeneza i klinika stwardnienia bocznego zanikowego

Barbara Tomik

<1>Etiopatogeneza stwardnienia bocznego zanikowego

Stwardnienie boczne zanikowe (łac. sclerosis lateralis amyotrophica – SLA) jest chorobą znaną od ponad 130 lat. W 1869 roku francuski lekarz Jean Martin Charcot opisał objawy choroby oraz jej charakterystyczną, selektywną dysfunkcję dotyczącą uszkodzenia tylko neuronów ruchowych zarówno w korze mózgu, jak i w pniu mózgowym i rdzeniu kręgowym. Częstość występowania SLA jest mała, wynosi 1–2 przypadki na 100 000 osób.¹ Zapadalność, czyli liczba nowych zachorowań w ciągu roku, wynosi 4–5 na 100 000 osób.² W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2–3 tysiące. Średni wiek zachorowania przypada na 5.–6. dekadę życia (choć spotyka się przypadki zachorowań w 2. i 7. dekadzie). Uszkodzenie motoneuronów prowadzi do powstawania charakterystycznego obrazu klinicznego: spastyczności, wygórowania odruchów, klonusów, odruchów patologicznych oraz zaniku mięśni, osłabienia napięcia, fasykulacji i osłabienia odruchów. SLA jest chorobą śmiertelną. W ciągu 2 lat od rozpoznania umiera ¼ chorych, połowa przeżywa 3–4 lata, chociaż zdarzają się sporadyczne przeżycia 5–10-letnie (u ponad 20%)³. SLA jest chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego o postępującym przebiegu i nieznaną jak dotąd etiologią. Najnowsze badania epidemiologiczne wskazują, że liczba zachorowań na SLA zwiększa się w wielu krajach, co być może zależy od zagrożeń środowiskowych, uwarunkowań genetycznych, czy też większej czułości kryteriów diagnostycznych.⁴ Pomimo wielu lat badań nie udało się ustalić patomechanizmu uszkodzenia motoneuronów, nie ma też skutecznego leczenia, a choroba nadal nieuchronnie prowadzi do śmierci w ciągu kilku lat od rozpoznania. Jedyny, jak na razie, czynnik sprawczy choroby to mutacje cytozolowego enzymu: dysmutazy nadtlenkowej typu 1, zależnej od cynku i miedzi (SOD-1), które odpowiadają za rodzinnie występujące SLA (ang. familial amyotrophic lateral sclerosis – FALS).⁵⁻⁶ W pozostałych przypadkach sporadycznie występującego SLA (ang. sporadic amyotrophic lateral sclerosis – SALS) nie udało się rozpoznać biomechanizmów choroby ani jej markerów biologicznych. Najprawdopodobniej choroba jest polietiologiczna i różnorodne patomechanizmy zazębiają się wzajemnie, doprowadzając w konsekwencji do śmierci neuronów. Czy śmierć ta odbywa się w wyniku nekrozy, apoptozy, czy innego mechanizmu, ciągle pozostaje pytaniem bez odpowiedzi.

Wiele lat intensywnych badań naukowych i poszukiwań, zarówno w ludzkim materiale autopsyjnym i płynach biologicznych, mysim modelu choroby czy w badaniach na hodowlach komórkowych doprowadziło do powstania kilku hipotez wyjaśniających patomechanizm uszkodzenia motoneuronów w SLA. Zostaną one pokrótce omówione.

<2>Proponowane mechanizmy śmierci neuronów w SLA

Około 5–10% SLA jest uwarunkowane genetycznie. Uważa się, że w przypadku około 25% tych przypadków czynnikiem sprawczym FALS są mutacje genu dla SOD-1 (loci21q22.1).⁷ Najprawdopodobniej, zmutowana SOD-1 działa toksycznie przez nabycie nowych funkcji, a nie przez zmniejszenie aktywności enzymatycznej. Hipoteza **stresu oksydacyjnego** (nadmiar toksycznych wolnych rodników) jako czynnika patogenetycznego w SLA ściśle wiąże się z mutacją genu SOD-1. Zmutowana SOD-1 wiedzie poprzez nieprawidłowe połączenia z jonami miedzi do aktywacji reakcji stresu oksydacyjnego; nasilenia procesów peroksynitryzacji, peroksydacji lipidów, oksydacji sulfhydrylowej, co generuje powstawanie rodników hydroksylowych.⁸ Zmutowana SOD-1, gromadząc się (patologiczne agregacje SOD-1) w przestrzeniach międzybłonowych mitochondriów, doprowadza do ich uszkodzenia.⁹ Liochev i wsp.¹⁰ wskazują, że toksyczne działanie zmutowanej SOD-1 doprowadza do uruchomienia kaskady zaburzeń wiodących komórkę do śmierci przez: (1) zaburzenia degradacji wolnych rodników i wzrost szkodliwych hydroksylowanych rodników, (2) wewnątrzkomórkowe gromadzenia białek, (3) zaburzenia funkcji mitochondriów, (4) ekscytotoksyczność zależną od dysfunkcji białek transportujących glicynę- EAAT2, (5) nieprawidłowy transport aksonalny związany z akumulacją neurofilamentów oraz (6) uruchomienie apoptozy poprzez aktywację białka Fas i związanej z nim domeny śmierci (FAS-FADD).

Jak dotąd opisano ponad 100 mutacji SOD-1 z różnym typem dziedziczenia¹¹ (www.alsod.org). Rodzaj mutacji SOD-1 może wpływać na wiek zachorowania, przebieg choroby, na rodzaj objawów dominujących, a wreszcie na spodziewany okres przeżycia, na przykład mutacje SOD-1 odpowiadające za bardzo szybką progresję choroby, to Ala4Val, Ala4Thr i His43Arg (średni czas przeżycia wynosi ok. 1 roku), dla porównania w przypadku mutacji Gly37Arg, His46Arg, Gly41Asp, Gly93Asp przeżycie wynosi nawet 18 lat.¹² W przypadkach z dłuższym okresem przeżycia niedowład i zaniki mięśni poprzedza wielomiesięczny, a czasem wieloletni tzw. okres preparatoryczny (przed wystąpieniem niedowładów), kiedy dominują subiektywne objawy w postaci: bólu mięśni, kurczy i parestezji.¹² Charakterystyczne jest, że obok uszkodzenia dolnego i górnego motoneuronu

bardzo często pojawiają się objawy z innych układów. Szczególnie godna uwagi jest mutacja punktowa: asparaginian-90-alanina (D90A) genu SOD-1 dziedziczona recesywnie, w której choroba rozwija się powoli, dając objawy niedowładu kończyn dolnych, a przeżycie wynosi ponad 10 lat.¹³

Używając nowoczesnych metod mapujących geny, wykryto kolejny gen związany z wystąpieniem SLA, zwany *alsin* lub *ALS2* (gen kodujący nowe białko homologiczne dla czynnika wymiennego w nukleotydzie guaninowym dla GTPazy), na chromosomie 2. Jego mutacje odpowiadają za wystąpienie choroby w wieku młodzieńczym, z powoli postępującymi objawami.¹⁴ Z kolei, Puls i wsp.¹⁵ opisali powoli postępujący zespół uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego z dominującymi objawami opuszkowymi, związany z mutacją genu dynaktyny. Nowe *loci* dla SLA dziedziczonego w sposób dominujący wykryto m.in. na chromosomie X¹⁶, na chromosomie 18q21, 9 i 16¹⁷.

Coraz więcej danych świadczy o tym, że **geny podatności oraz geny modyfikujące** mogą wpływać na wystąpienie sporadycznej postaci SLA. Należą do nich przede wszystkim: gen VEGF¹⁸ (wazoendotelialny czynnik wzrostu) oraz gen SMN (czynnik przeżycia motoneuronów, występujący w dwóch homologicznych kopiach)¹⁹. Wykazano, że obecność specyficznych haplotypów (-2,578A/-1,154A/-634G lub -2,578A/-1,154G/-634G w promotorowej sekwencji genu VEGF u homozygot) wiąże się z 1,8-krotnie większym ryzykiem zachorowania na SLA oraz mniejszym poziomem krążącego VEGF.¹⁸ Veldink i wsp.¹⁹ dowiedli, że posiadanie jednej kopii genu SMN1 oznacza zwiększone ryzyko zachorowania na SLA, a chorzy ci mają mniejszą liczbę kopii SMN2. Wykazano również, że mniejsza liczba kopii SMN2 oraz mniejsze stężenie białka SMN wiążą się z większą śmiertelnością. Wśród genów podatności dla SLA wlicza się także: delecje kodonu lub inercje dla domeny KSP neurofilamentów ciężkich, mikrodelecje mitochondrialnego DNA dla oksydazy cytochromu c, błędy w RNA dla EAAT2, delecję genu na chromosomie 5q13 dla NAIP (białko hamujące neuronalną apoptozę).²⁰ Warto podkreślić, że ocena profilu ekspresji genów, wykonana pośmiertnie na tkankach rdzeni kręgowych chorych na SLA, wykazała **dysfunkcję genów dla białek zaangażowanych w procesy zapalne, stres oksydacyjny, apoptozę, procesy sygnałowe w komórce oraz dla białek cytoszkieletu.**²¹ Kolejnym ważnym patomechanizmem choroby wydaje się nadmierna **aktywność glutaminianu (ekscytotoksyczność)**, dobrze udokumentowana w SLA. Mechanizmy prowadzące do ekscytotoksyczności, a działające niezależnie od siebie, to: występowanie egzogennych ekscytotoksyn, zwiększona synteza i uwalnianie glutaminianu, upośledzony transport zwrotny, upośledzona produkcja ATP i defekt mitochondriów.²⁰ Aktywacja

receptorów ekscytotoksycznych prowadzi do napływu jonów wapnia i sodu do wnętrza neuronów oraz uruchomienia mechanizmów prowadzących do jego śmierci. W wyniku niekontrolowanego zwiększenia stężenia jonów wapnia, aktywowana jest kaskada enzymów – lipaz, proteaz, endonukleaz, kalpain, kaspaz, fosfataz i kinaz białkowych, prowadząca do uszkodzenia cytoszkieletu, upośledzenia produkcji ATP, produkcji wolnych rodników, uszkodzenia DNA i w efekcie do śmierci komórki.²² Mechanizm, który decyduje, że dana komórka jest niedowracalnie uszkodzona, jest do dzisiaj nieznany. Prawdopodobnie jest to cała seria zdarzeń, prowadzących do dezorganizacji cytoszkieletu komórek, nadmiernej produkcji wolnych rodników powstających w czasie stresu oksydacyjnego i (lub) obecności zmutowanej SOD-1, ich wewnętrznego zmiatacza. Innym ważnym elementem szlaku metabolizmu glutaminianu jest jego eliminacja poprzez białkowy system transporterów (EAAT), znajdujący się na neuronach i komórkach gleju.²³ W modelu organotypicznym kultur motoneuronów wykazano, że glutaminian indukuje utratę motoneuronów przez drogę receptorów nieNMDA. Dodatkowo, aktywacja (in vivo) receptorów AMPA/kainowych zmniejsza ekspresję mRNA dla neurofilamentów (NF) i wzmaga fosforyzację NF, co może być odpowiedzialne za tworzenie przez nie agregatów.²³⁻²⁴ W autopsyjnych badaniach immunohistochemicznych w mózgach stwierdzono zmniejszoną ekspresję białek EAAT2, ale już nie innych transporterów. Nie wykazano zaburzeń w produkcji mRNA dla transporterów, co dowodzi, że mechanizm zaburzonego transportu zwrotnego glutaminianów leży prawdopodobnie w procesach translacji lub potranslacyjnych.²³⁻²⁵ Dysfunkcja astrocytów w SLA oraz zmniejszenie stężenia EAAT2 (zarejestrowane u ok. 80% SALS²⁶) powodują zwiększenie stężenia glutaminianu zewnątrzkomórkowo, prowadząc do uruchomienia opisanych powyżej procesów ekscytotoksyczności. Dodatkowo, brak jednej z podjednostek receptora glutaminowego, GluR2 zwiększa wrażliwość motoneuronów na toksyczność wywoływaną przez jony wapnia napływające do komórki, już po aktywacji receptorów glutaminergicznych.²⁷

Nieprawidłowa agregacja białek lub ich inkluzje charakterystycznie występujące w chorobach neurodegeneracyjnych, to: amyloid i białko tau w chorobie Alzheimera²⁸, α -synukleina w chorobie Parkinsona²⁸ oraz huntingtonina w chorobie Huntingtona²⁹. Również w SLA opisano nieprawidłową agregację białek, zarówno w materiale ludzkim, jak i w mysim modelu choroby.^{22,30} Nie jest jasne, czy pojawianie się nieprawidłowych konglomeracji białkowych wraz z aktywacją systemu ubikwitynowo-proteazowego może być przyczyną śmierci komórki. Zapewne działa toksycznie, doprowadzając do nieprawidłowości w procesach biochemicznych, nieprawidłowego działania chaperonów, utraty funkcji niektórych

białek poprzez kooagregację z konglomeratami, zahamowanie funkcji organelli, zwłaszcza mitochondriów i peroksysomów.³¹ W degenerujących neuronach w SLA najczęściej spotyka się wewnątrzkomórkowe agregacje znacznie ufosforylowanych neurofilamentów (białka cytoszkieletu komórki).³² U 1% chorych na sporadyczne SLA wykazano mutację powtarzalnej, końcowej domeny **neurofilamentów ciężkich**.³² Dezorganizacja zachodząca w neurofilamentach (lekkich i ciężkich) najprawdopodobniej pod wpływem nieprawidłowej fosforyzacji może zwolnić transport aksonalny, co wykazano w modelu mysim choroby.³³ Chou i wsp.³⁴ stwierdzili również występowanie kompleksu proteazowego serpina–seryna w agregujących neurofilamentach, co sugeruje hamowanie procesów degeneracyjnych w NF modyfikowanych reakcjami stresu oksydacyjnego. Wykazano również, że **peryferyna** (białko związane z filamentami pośrednimi, którego ekspresję stwierdzono w neuronach rdzenia kręgowego, w obwodowych neuronach czuciowych oraz nerwach autonomicznych; gen zmapowano na chromosomie 12) może się gromadzić wraz z podjednostkami neurofilamentów in vitro, jak też może koagregować z agregacjami NF. Z większą częstością śmierci motoneuronów wiąże się zarówno nadmierna ekspresja izoformy peryferyny (per58), jak i 61-kDa.³⁵

Duże zainteresowanie budziła rola **procesów immunologicznych i zapalnych** w przypadkach sporadycznych SLA. Stwierdzono przeciwciała klasy IgG przeciwko zewnątrzkomórkowym epitopom podjednostki $\alpha 1$ woltażowozależnego kanału wapniowego typu-L, przeciwciała anty-GM1, anty-GD1b.³⁶ Losy i Wender³⁷ w przeprowadzonych badaniach stwierdzili zwiększenie stężenia podklas IgG1 oraz IgG3 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), jak również syntezę tych podklas w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych na SLA. Wykazano limfocyty cytotoksyczne CD8 w rdzeniu kręgowym chorych na SLA i niewielką ilość limfocytów T-pomocniczych (CD4).³⁸ Obserwuje się również zwiększoną ilość makrofagów, mikrogleju i reaktywnych astrocytów w miejscach uszkodzenia neuronów i dróg korowo-rdzeniowych.³⁹ Limfocyty T i makrofagi znaleziono również w odnerwionych mięśniach u chorych.³⁸ McGeer i McGeer⁴⁰ stwierdzili nagromadzenie zaktywowanego mikrogleju i astrocytów oraz niewielkiej ilości limfocytów T przylegających do żyłek postkapilarnych.

Odpowiedź immunologiczna w przebiegu SLA może być pierwotna lub wtórna. Uważa się, że mediatorami uszkodzenia są cytokiny produkowane zarówno przez limfocyty, jak i makrofagi. Do końca nie wiadomo, które z tych komórek są aktywowane jako pierwsze i co uaktywnia kaskadę procesów zapalnych. **Cytokiny** biorące udział w odpowiedzi immunologicznej mogą mieć oczywiście działanie uszkodzające lub ochronne. W związku z

SLA badano: TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, interferon gamma.⁴¹ Sekizawa i wsp.⁴² zaobserwowali zwiększenie stężenia IL-6 w PMR chorych na SLA. Ghezzi i wsp.⁴³ stwierdzili w badaniu immunohistochemicznym TNF-alfa w rogach przednich rdzenia kręgowego u myszy z doświadczalną chorobą neuronu ruchowego. Ono i wsp.⁴⁴ odnotowali zwiększenie stężenia IL-6 w surowicy chorych na SLA, które istotnie korelowało z nasileniem choroby oraz pozytywną immunoreaktywnością IL-6 w naskórku chorych. Poloni i wsp.⁴⁵ wykazali, że stężenie antygenicznego TNF-alfa oraz receptora (sTNF-Rs), oceniane metodą ELISA, były statystycznie większe u chorych na SLA w porównaniu z kontrolą, ale nie korelowały z nasileniem choroby, czasem trwania choroby czy zmniejszeniem masy ciała. Nadal otwartym pytaniem jest, czy odpowiedź immunologiczna powstaje pierwotnie w komórkach parenchymy mózgu, czy też w wyniku uszkodzenia bariery krew–mózg dochodzi do nacieku limfocytów i makrofagów.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na zwiększoną ekspresję enzymu **cyklooksygenazy 2 (COX-2)**, zarówno w rdzeniu kręgowym chorych na SLA (badania pośmiertne)⁴⁶, jak i w modelach zwierzęcych SLA⁴⁷. Wykazano również zwiększone stężenie PGE2 (głównego produktu COX-2) w PMR chorych na SLA w porównaniu z grupą kontrolną.⁴⁸ Yasojima i wsp.⁴⁹ stwierdzili siedmiokrotnie większe stężenie mRNA dla COX-2 w rdzeniu kręgowym chorych na SLA. Rola COX-2 w patogenezie SLA pozostaje jednak kontrowersyjna. Z jednej strony COX-2 nasilałaby procesy zwyrodnieniowe poprzez wzmaganie uwalniania glutaminianu⁵⁰ za pośrednictwem wolnych rodników tlenowych oraz poprzez promowanie procesów zapalnych. Z drugiej strony, COX-2 miałby działać protekcyjne i antyapoptotycznie.⁵¹ Nie udało się również wyjaśnić zwiększonego stężenia COX-2 u chorych na SLA. Być może aktywacja receptorów glutaminergicznych NMDA u chorych (w PMR chorych na SLA stężenie glutaminianu jest zwiększone) prowadzi do napływu jonów wapnia do komórek, co z kolei rozpoczyna kaskadę wtórnych przekaźników i czynników transkrypcyjnych, jak NF-kappaB, który aktywuje COX-2⁴². Nie wykluczony jest także aktywujący wpływ interleukin Il-1 β i Il-6 (w przypadku SLA stężenie tych cytokin w PMR jest zwiększone⁴²) na COX-2.

Oceniono również rolę **czynników troficznych** w patomechanizmie SLA. Anand i wsp.⁵² stwierdzili zmniejszone stężenie CNTF w tkankach pośmiertnych chorych na SLA, wskazując, że w chorobie zaburzony jest efekt troficzny CNTF. Z drugiej strony, wyniki badań Al-Chalabiego i wsp.⁵³ wskazują, że brak CNTF nie wpływa na wiek zachorowania, kliniczne objawy, szybkość progresji oraz czas trwania choroby w modelu mysim sporadycznego i rodzinnego SLA (SOD1^{D90A}). Rozważając biomechanizm śmierci neuronów

w SLA brano również pod uwagę inne czynniki wzrostowe, wspierające in vivo i in vitro przeżycie neuronów, jak GDNF lub IGF-1. Ostatnio, Lambrechts i wsp.¹⁸ wykazali, że gen VEGF może być związany z wystąpieniem SLA u ludzi.

Dane świadczące o infekcyjnym podłożu SLA są skąpe. Doniesień grupy Bergera i wsp.⁵⁴ o występowaniu **enterowirusów** w tkance rdzenia kręgowego chorych na SLA nie potwierdzili Walker i wsp.⁵⁵ Niewiele także danych dotyczy roli w SLA **metaloproteinaz macierzy** (MMP; zależnych od cynku endopeptydaz, które rozkładają białka zlokalizowane pozakomórkowo). W układzie nerwowym MMP uczestniczą nie tylko w procesach fizjologicznych, ale także w patologicznych, takich jak zapalenie. Enzymy te są produkowane m.in. przez neurony, astrocyty, mikroglej, oligodendroglej, komórki ścian naczyń krwionośnych oraz komórki nacieku zapalnego, a ich ekspresja i aktywność jest regulowana na wielu poziomach, począwszy od transkrypcji, przez wiele różnych czynników, w tym przez same MMP. W mysim modelu choroby unieczynnienie genu kodującego MMP-9 przyspiesza przebieg choroby i skraca czas przeżycia.⁵⁶ U ludzi stwierdzono natomiast, że stężenie MMP-9 w surowicy⁵⁷ i płynie mózgowo-rdzeniowym było większe u chorych niż w grupie kontrolnej⁵⁸.

Wielu badaczy oceniało także wpływ na występowanie SLA **aktywności fizycznej, narażenia środowiskowego, pestycydów, urazów**.⁵⁹ Ostatnio za prawdopodobny czynnik zwiększonego ryzyka zachorowania na SLA uznano **palenie tytoniu**.⁶⁰

Warto zwrócić także uwagę na rolę mikrogleju w SLA. **Prolifercja i aktywacja mikrogleju** w SALS jest jedną z dominujących cech histologicznych choroby.⁴⁸ W ludzkich tkankach SLA stwierdzono markery aktywacji mikrogleju, tj. zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych-COX-2.^{42,47} W mysim modelu choroby udokumentowano także wczesną ekspresję mediatorów prozapalnych, takich jak TNF-alpha, inetrlukina 1β, COX-2.⁶¹ Wykorzystując izotopowe znakowanie komórek aktywowanego mikrogleju, zauważono większy ich wychwyty w rdzeniach kręgowych SLA.²⁰ Wydaje się, że aktywacja mikrogleju ściśle wiąże się z SLA, zwłaszcza z propagacją choroby.

Nie rozstrzygnięto jak dotąd, czy **mechanizmy apoptozy (programowanej śmierć komórki)** uczestniczą w neurodegeneracji w przypadku SLA. Komórka uruchamia program samobójczej śmierci po otrzymaniu odpowiedniego sygnału, jakim może być: zmiana stężenia czynnika wzrostu lub hormonu, szok temperaturowy, stres oksydacyjny, infekcja wirusowa, promieniowanie jonizujące czy też lek przeciwnowotworowy⁶². Znanymi aktywatorami mechanizmów apoptozy są: białka receptorowe rodziny TNF/NGF, TGF-beta,

neuroprzekaźniki (np. NMDA, dopamina, glutaminiany), białko p53, białko prionowe, toksyny bakteryjne, beta-amyloid, glikokortykoidy czy preseniliny.⁶²

Z przeglądu literatury wynika, że liczne badania dowodzą istnienia mechanizmów apoptozy oraz różnej ekspresji białek apoptotycznych (głównie rodzina Bcl-2 oraz kaspazy) w neuronach ruchowych w przebiegu SLA, zarówno w zwierzęcym modelu choroby^{63,64}, jak i ludzkim⁶⁵⁻⁷⁶.

W modelu doświadczalnym choroby Kstic i wsp.⁶³ dowiedli, że zwiększona ekspresja białka Bcl-2 opóźnia moment ujawnienia się choroby u myszy ze zmutowanym genem SOD-1, a czas ochronnego działania Bcl-2 zależy od poziomu tej ekspresji. Pasinelli i wsp.⁶⁴ wykazali również w mysim modelu choroby, że działanie toksyczne zmutowanego enzymu SOD-1 uruchamia mechanizm apoptozy w motoneuronie poprzez powolną aktywację kaspazy-1 jako inicjatora apoptozy, a jednocześnie poprzez aktywację kaspazy-3 jako finałowego egzekutora śmierci komórkowej w przebiegu kaskady toksycznych zaburzeń.

Oto kilka kluczowych faktów z piśmiennictwa, dotyczących badań mechanizmów apoptozy w materiale ludzkim: stwierdzono występowanie apoptotycznych fragmentów DNA w rdzeniu kręgowym chorych na SLA⁶⁵, zmienną ekspresję białka Bcl-2 w rdzeniu kręgowym chorych⁶⁶, zwiększenie ekspresji białka Bcl-2 w mózgu oraz w rdzeniu kręgowym chorych^{66,67}, obniżenie mRNA dla Bcl-2 i wzrost mRNA dla Bax w mózgu i rdzeniu kręgowym chorych, ale nie w grupach kontrolnych⁶⁸, występowanie apoptotycznych fragmentów DNA i zwiększenie aktywności kaspazy-3 w rdzeniu kręgowym i korze ruchowej chorych na SLA⁶⁹, zwiększenie ekspresji białka Bax, brak zmian w ekspresji białka Bcl-2 oraz zwiększenie liczby poapoptotycznych fragmentów DNA w rdzeniu kręgowym chorych⁷⁰, zwiększenie stężenia ICE/kaspazy-1 w surowicy i jego zmniejszenie w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na SLA w porównaniu z grupą kontrolną⁷¹. W piśmiennictwie pojawia się także drugi nurt, zaprzeczający występowaniu procesów apoptozy w patomechanizmie SLA. Migheli i wsp.⁷²⁻⁷³ nie znaleźli defragmentacji DNA w pośmiertnych tkankach ani w ludzkim materiale SLA, ani w zwierzęcym. Również He i Strong⁷⁴ dowodzą, że degenerujące motoneurony w SLA nie wykazują cech morfologicznych typowych dla apoptozy oraz są negatywne dla wykrywania fragmentacji DNA w metodzie TUNEL (co potwierdzono także w badaniach własnych⁷⁵). Embacher i wsp.⁷⁶, badając ekspresję białek pro- i antyapoptotycznych w ludzkiej tkance mózgowej, również nie znaleźli różnic. Nie ustalono więc, czy neurony w SLA umierają przez apoptozę. Nie jest jasne, czy ekspresja markerów apoptozy rzeczywiście odpowiada „czystej” apoptozie, hybrydzie apoptozy i nekrozy (aponekroza) czy ma związek z paraptozą²⁰.

Interesującym zagadnieniem jest występowanie **patologii mitochondrialnej** w SLA. Hipotezę o dysfunkcji mitochondriów w przebiegu SLA popiera stwierdzana na poziomie ultrastrukturalnym nieprawidłowa morfologia mitochondriów w wątrobie⁷⁷ oraz mięśniach⁷⁸ w biopsji końcowego nerwu ruchowego chorych na SLA⁷⁹. W badaniach metabolicznych stwierdzono zmniejszenie aktywności oksydazy cytochromowej, zwiększenie aktywności tylko dla kompleksu I oraz kompleksów I i II łącznie⁷⁹. Uważa się, że zmiana funkcji mitochondriów w przebiegu SLA wiąże się ze stresem oksydacyjnym, co potwierdzono poprzez znalezienie zwiększonej liczby fosforylowanych grup karbonylowych białek, zarówno w korze ruchowej, jak i rdzeniu kręgowym.⁸⁰ W komórkach nieneuronalnych, pochodzących od chorych na SLA, również stwierdzono dysfunkcje mitochondriów, np. w limfocytach – wzrost cytozolowej koncentracji jonów wapnia oraz osłabioną odpowiedź na fosforylację niesprzężoną z oksydacją.⁸⁰ Uszkodzone mitochondria mogą również doprowadzić do zmian homeostazy jonów wapnia (zaburzenia ekspresji białek wiążących wapń [parwalbumina, kalbidinD-28K] w populacji motoneuronów są odpowiedzialne za brak buforowania wapnia i większą wrażliwość neuronów ruchowych w SLA²⁰) oraz, poprzez uwalnianie cytochromu c, uruchamiać mechanizmy apoptozy.

Biorąc pod uwagę różnorodność procesów biochemicznych i strukturalnych, które mogą doprowadzić do śmierci komórki w przebiegu SLA, można założyć, że **patomechanizm choroby jest polietiologiczny**.²⁰ Prawdopodobnie, kilka nawzajem nakładających i uzupełniających się procesów patogenetycznych (np. stres oksydacyjny, uszkodzenie mitochondriów, zaburzenia mechanizmów naprawczych DNA, zaburzenia transportu aksonalnego) są modyfikowane przez szkodliwe działanie czynników środowiskowych, polimorfizm genów potencjalnie zaangażowanych w mechanizmy neurodegeneracji oraz uwarunkowania geograficzne (np. zespoły SLA + otępienie+ parkinsonizm na Wyspach Guam). Mimo że u chorych na SALS nie stwierdza się mutacji genu SOD-1, wpływ dodatkowych czynników genetycznych (polimorfizmy kandydatów genowych) czy pewnej podatności genetycznej na zachorowanie, wydaje się niezaprzeczalny.

<3>Obraz kliniczny SLA

W klasycznym i najczęstszym fenotypie SLA występuje ruchowy zespół „mieszany”, w którym jednocześnie pojawiają się objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, GNR, czyli spastyczne napięcie, niedowład z wygórowaniem odruchów głębokich, odruch Babińskiego, konusy, jak i dolnego neuronu ruchowego, DNR, czyli zanik mięśni, niedowład

ze zmniejszonym napięciem mięśniowym, fasykulacje i osłabienie odruchów głębokich (tab. 1).

Klasyfikacja kliniczna SLA wyróżnia dwie początkowe postaci choroby – postać z początkowymi objawami zlokalizowanymi w kończynach („kończynową”; ang. limb onset; ok. 3/4 przypadków SLA) oraz postać z początkowymi zaburzeniami mowy, połykania („opuszkową”; ang. bulbar onset; ok. 1/4 przypadków SLA). Niekiedy trudno wyodrębnić kończynowy czy opuszkowy początek choroby, chorzy z objawami z GNR i(lub) DNR zlokalizowanymi zarówno na poziomie opuszki, jaki i w kończynach mają już pełnoobjawowe SLA, a moment wystąpienia pierwszych, izolowanych objawów w kończynach czy na poziomie opuszki został przeoczony.

Rozpoznanie SLA opiera się na objawach klinicznych, badaniu elektromiograficznym (EMG) i, ostatecznie, histopatologicznym. Światowa Federacja Neurologiczna (World Federation of Neurology; www.wfnals.org) przyjęła i zrewidowała wcześniej określone kryteria rozpoznania stwardnienia bocznego zanikowego.⁸¹ Obecnie obowiązują kryteria rozpoznawania SLA z 1998 roku, które zamieszczono w tabelach 2. i 3. Zgodnie z tymi wytycznymi do ustalenia rozpoznania SLA konieczne jest stwierdzenie objawów uszkodzenia DNR w badaniu klinicznym, elektrofizjologicznym lub neuropatologicznym, objawów uszkodzenia GNR w badaniu klinicznym oraz progresji choroby w danym regionie anatomicznym (opuszkowy, szyjny, piersiowy, lędźwiowo-krzyżowy) lub objawów choroby w nowym regionie. Na podstawie wyniku badania klinicznego oraz EMG określa się stopień pewności rozpoznania choroby. Zgodnie z zaleceniami WFN chorych kwalifikuje się do jednego ze stopni wyznaczających pewność diagnostyczną, w zależności od występowania objawów uszkodzenia GNR i(lub) DNR oraz ich anatomicznej lokalizacji (tab. 2.). W klasycznym ujęciu w SLA z reguły nie stwierdza się: zaburzeń czucia, otępienia, zaburzeń gałkoruchowych, zaburzeń zwieraczy czy odleżyn.⁸²

Poza klasycznym obrazem klinicznym choroby pojawiają się jej mniej typowe fenotypy (warianty), w których w miarę postępu choroby pojawiają się objawy pełnoobjawowego SLA. Zwrócenie uwagi na te mniej klasyczne fenotypy SLA jest o tyle istotne, że najczęściej wiąże się z nietypową progresją choroby.

„Ramię cepowate” (**flail arm-SLA**) jest wariantem SLA zdefiniowanym przez Hu i wsp.⁸³ U chorych na flail arm-SLA stopniowo rozwija się postępujący zespół symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn górnych, zwłaszcza w odcinkach proksymalnych. Nie towarzyszą mu początkowo (przez kilka lub kilkanaście miesięcy) funkcjonalne objawy

uszkodzenia DNR czy GNR w zakresie nerwów czaszkowych, kończyn dolnych czy tułowia. Charakterystyczną cechą zespołu flail arm-SLA jest znaczne osłabienie mięśni (w skali MRC <3). Po dłuższym czasie trwania choroby stopniowo rozwija się pełnoobjawowe klasyczne SLA.⁸³ Flail arm-SLA występuje u około 10% chorych na SLA, 9-krotnie częściej u mężczyzn (w klasycznym SLA 1,5 razy częściej). Wiek zachorowania w grupie flail arm-SLA jest podobny jak w przypadku klasycznego SLA. W czasie postępu choroby pojawiają się najczęściej objawy zajęcia DNR w kończynach dolnych (77%), a następnie objawy opuszkowe (56%). Najważniejsze jest, że chorzy na flail arm-SLA przeżywają dłużej niż chorzy na klasyczne SLA: 57 vs 39 miesięcy.⁸³

Należy też pamiętać, że zespoły zbliżone z definicji i obrazu klinicznego do flail arm-SLA opisali Katz i wsp.⁸⁴ oraz Sasaki i Iwata⁸⁵, przyczyną ich pojawienia się było jednak nie tylko rozwijające się SLA, ale również zmiany naczyniowe, pourazowe czy spondylotyczne na odcinku szyjnym rdzenia kręgowego.

Drugi rzadki nietypowy fenotyp choroby nazywany „noga cepowata” (**flail leg-SLA**) został zdefiniowany przez zespół profesora Nigela Leigha z Londynu. Zespół flail leg-SLA oznacza występowanie dominującego, dystalnego, symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn dolnych, bez towarzyszących objawów funkcjonalnego uszkodzenia neuronów ruchowych (DNR i(lub) GNR) w kończynach górnych, tułowiu lub w nerwach czaszkowych. W dalszym przebiegu choroby u chorych stopniowo rozwija się pełnoobjawowe klasyczne SLA. Ta nietypowa postać SLA, rzadko występująca i trudna do zdiagnozowania, prawdopodobnie znana była dawniej jako „polineuropatyczna postać SLA”. Na podstawie pojedynczych danych z piśmiennictwa wiadomo, że taki początek SLA występuje u mniej niż kilku procent chorych.⁸⁶ Bardzo istotny jest także fakt, że zespół flail leg-SLA jest niekiedy błędnie diagnozowany jako powikłanie nasilonych zmian zwyrodnieniowych w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa (niedowład stopy). Chorzy bywają poddawani niepotrzebnej i nieskutecznej operacji neurochirurgicznej, po czym ujawniają się kolejne objawy choroby. Opisano także powoli postępujący, jednostronny, wstępujący lub zstępujący zespół objawów SLA (**hemiplegiczny wariant SLA**; zespół Mills).^{87,88} Ostatnio krytycznie podchodzi się do wyodrębniania tego wariantu choroby, niektórzy twierdzą nawet, że jest to raczej wariant pierwotnego stwardnienia bocznego, a nie SLA.⁸⁷ Skąpa ilość danych dotyczących występowania tego zespołu pozwala wątpić w autentyczność hemiplegicznego wariantu SLA o podłożu idiopatycznym.⁸⁸

Kolejnym zagadnieniem są trudności powstające we wczesnym okresie diagnozowania choroby lub w różnicowaniu klasycznego SLA z jedną z chorób neuronu ruchowego (ang. motor neuron disease MND)⁸⁹, na przykład pierwotnym stwardnieniem bocznym (ang. primary lateral sclerosis – PLS), postępującym porażeniem opuszkowym (ang. progressive bulbar palsy – PBP), postępującym zanikiem mięśni (ang. progressive muscular atrophy – PMA), rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy – SMA, rdzeniowo-opuszkowym zanikiem mięśni (ang. spinal bulbar muscular atrophy – SBMA), wieloogniskową neuropatią ruchową (ang. multifocal motor neuropathy – MMN) lub innymi (np. zespół postpolio, łagodna amiotrofia, choroba Hirayama, neuropatie ruchowe z paraproteinemią, wrodzone neuropatie, zespół Browna, Vialettego i Van Laere’a, choroba Fazio-Londe oraz inne choroby DNR, GNR^{3,89,90}).

Pokrótkie zostaną przedstawione cechy kliniczne charakterystyczne dla niektórych z wymienionych chorób neuronu ruchowego. **PBP** charakteryzują objawy wynikające z uszkodzenia jąder ruchowych i nerwów czaszkowych V, VII, IX, X, XI i XII pnia mózgu oraz dróg korowo-jądrowych. PBP występuje w około 25% przypadków wszystkich MND. Objawy mieszane (opuszkowo-rzekomoopuszkowe) zlokalizowane są tylko na poziomie opuszki. Ten zespół, izolowany niekiedy przez kilka lat, może być początkiem pełnoobjawowego SLA, stąd celowe jest poszukiwanie w badaniu EMG objawów uszkodzenia DNR w kończynach u chorych na PBP.⁹⁰ Genetycznie uwarunkowany **SMA** występuje w niemowlęctwie, dzieciństwie, wieku młodzieńczym i dorosłym. SMA został podzielony na typy kliniczne (I–IV) w zależności od wieku występowania choroby, progresji i rodzaju występujących objawów. Klinicznie pojawiają się objawy degeneracji komórek ruchowych przednich rdzenia kręgowego, nasilone w różnym stopniu (w zależności od typu SMA). Klasycznie, zaniki mięśni obejmują przede wszystkim odcinki proksymalne kończyn i charakteryzują się postępującym przebiegiem z narastaniem niedowładów⁸⁹. W **PMA** również pojawiają się cechy uszkodzenia tylko dolnego neuronu ruchowego: osłabienie i zaniki mięśni kończyn, zwłaszcza rąk, osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich; zwykle nie ma objawów uszkodzenia na poziomie opuszki (tj. pnia mózgu). W tej rzadko występującej postaci choroby neuronu ruchowego (ok. 10% wszystkich MND) przeżycia są długie – wynoszą do 30–40 lat.⁸⁹ PMA wymaga różnicowania z genetycznie uwarunkowanym SMA. W **PLS** występują cechy uszkodzenia tylko górnego neuronu ruchowego, najczęściej jest to powoli narastająca parapareza spastyczna z wygórowaniem odruchów i odruchem Babińskiego, często z napięciem spastycznym większym od samego niedowładu, które odpowiada za zaburzenia chodu pacjenta. Rzadko pojawia się powoli narastająca dyzartria

typu spastycznego. PLS występuje u około 5% chorych na MND, progresja jest bardzo powolna, wieloletnia.⁹⁰

Ramy tego opracowania nie pozwalają na szerszą charakterystykę wielu z chorób neuronu ruchowego ani też na szczegółowe skupienie się na zagadnieniu chorób naśladujących SLA oraz różnicowanych z SLA – problematykę zasygnalizowano w tabelach 4. i 5. Warto podkreślić, że w rzadkich przypadkach, spektrum kliniczne SLA poszerzone jest o zespoły, w których fenotyp SLA występuje z innymi objawami, np. pozapiramidowymi, mózdkowymi, zaburzeniami czucia (zespoły „SLA-plus”).⁸¹ (tab. 3.)

Piśmiennictwo

1. Strong M., Rosenfeld J.: Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2003; 4(3): 1361–43.
2. Sathasivam S., Shaw P.J. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis—what is the evidence? *Lancet Neurol.* 2005; 4(8): 500–509.
3. Lowe J.S., Leigh N.: Disorders of movement and system degenerations. W: Graham D.I., Lantos P.L., red.: *Greenfield's Neuropathology* 7th ed. Vol. II. Arnold, London, New York, New Delhi 2002: 325–430.
4. Worms P.M.: The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol. Sci.* 2001; 191: 3–9.
5. Rosen D.R., Bowling A.C., Patterson D. i wsp.: A frequent ala 4 to val superoxide dismutase-1 mutation is associated with a rapidly progressive familial amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 981–987.
6. Siddique T., Nijhawan D., Hentati A.: Molecular genetic basis of familial ALS. (review) *Neurology* 1996; 47(Suppl. 2): 27–35.
7. Broom W.J., Ay I., Pasinelli P., Brown R.H. Jr: Inhibition of SOD1 expression by mitomycin C is a non-specific consequence of cellular toxicity. *Neurosci. Lett.* 2005 [in press]
8. Ferrante R.J., Browne S.E., Shinobu L.A., i wsp.: Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* 1997; 69: 2064–2074.
9. Higgins C.M., Jung C., Xu Z.: ALS-associated mutant SOD1G93A causes mitochondrial vacuolation by expansion of the intermembrane space and by involvement of SOD1 aggregation and peroxisomes. *BMC Neurosci.* 2003; 4: 16.
10. Liochev S.I., Fridovich I., Mutant Cu.: Zn superoxide dismutases and familial amyotrophic lateral sclerosis: evaluation of oxidative hypotheses. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34(11): 1383–1389.
11. Andersen P.M., Sims K.B., Xin W.W. i wsp.: Sixteen novel mutations in the gene encoding CuZn-superoxide dismutase in ALS. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2003; 2: 62–73.
12. Andersen P.M., Nilsson P., Keranen M.L. i wsp.: Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997; 120: 1723–1737.
13. Jonsson P.A., Backstrand A., Andersen P.M. i wsp.: CuZn-superoxide dismutase in D90A heterozygotes from recessive and dominant ALS pedigrees. *Neurobiol. Dis.* 2002; 10(3): 327–333.

14. Yang Y., Hentati A., Deng H.X. i wsp.: The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 2001; 29(2): 160–165.
15. Puls I., Jonnakuty C., LaMonte B.H. i wsp.: Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat. Genet.* 2003; 33(4): 455–456.
16. Siddique T., Figlewicz D.A., Pericak-Vance M.A. i wsp.: Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324(20): 1381–1384.
17. Hand C.K., Khoris J., Salachas F. i wsp.: A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70(1): 251–256.
18. Lambrechts D., Storkebaum E., Morimoto M. i wsp.: VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat. Genet.* 2003; 34(4): 383–394.
19. Veldink J.H., Kalmijn S., Van der Hout A.H. i wsp.: SMN genotypes producing less SMN protein increase susceptibility to and severity of sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65(6): 820–825.
20. Strong M.J., Kesavapany S., Pant H.C.: The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64(8): 649–664.
21. Dangond F., Hwang D., Camelo S., i wsp.: Molecular signature of late-stage human ALS revealed by expression profiling of postmortem spinal cord gray matter. *Physiol. Genomics.* 2004;16(2): 229–239.
22. Bruijn L.I., Houseweart M.K., Kato S. i wsp.: Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 1998; 281(5384): 1851–1854.
23. Rothstein J.D., Martin L., Dykes-Hoberg M. i wsp.: Glutamate transporter subtypes: role in excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 282.
24. Rothstein J.D., Jin L., Dykes-Hoberg M., Kuncl R.W.: Chronic glutamate uptake inhibition produces a model of slow neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 6591–6595.
25. Rothstein J.D., Martin L., Kuncl R.W.: Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1464–1468.
26. Lin C.L., Bristol L.A., Jin L. i wsp.: Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron.* 1998; 20(3): 589–602.
27. Kawahara Y., Kwak S., Sun H. i wsp.: Human spinal motoneurons express low relative abundance of GluR2 mRNA: an implication for excitotoxicity in ALS. *J. Neurochem.* 2003; 85(3): 680–689.
28. Selkoe D.J.: Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *J. Alzheimers Dis.* 2001; 3(1): 75–80.
29. Luo S., Vacher C., Davies J.E., Rubinsztein D.C.: Cdk5 phosphorylation of huntingtin reduces its cleavage by caspases: implications for mutant huntingtin toxicity. *J. Cell. Biol.* 2005; 69(4): 647–656.
30. Jonsson P.A., Ernhill K., Andersen P.M. i wsp.: Minute quantities of misfolded mutant superoxide dismutase-1 cause amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004; 127(Pt 1): 73–88.
31. Bruijn L.I., Miller T.M., Cleveland D.W.: Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 723–749.
32. Al-Chalabi A., Andersen P.M., Nilsson P. i wsp.: Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8(2): 157–164.

33. Williamson T.L., Cleveland D.W.: Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons. *Nat. Neurosci.* 1999; 2(1): 50–56.
34. Chou S.M., Taniguchi A., Wang H.S., Festoff B.W.: Serpin=serine protease-like complexes within neurofilament conglomerates of motoneurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1998; 160(Suppl. 1): S73–79.
35. Robertson J., Doroudchi M.M., Nguyen M.D. i wsp.: A neurotoxic peripherin splice variant in a mouse model of ALS. *J. Cell Biol.* 2003; 160(6): 939–949.
36. Antel J., Cashman N.: Immunological findings in amyotrophic lateral sclerosis. W: Springer Semin Immunopathol, Springer-Verlag, 1995; 17: 17
37. Losy J., Wender M.: IgG subclasses and their intrathecal synthesis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Europ. J. Neurol.* 1996; 3: 241.
38. Troost D., Das P., van den Oord J., Louwse E.: Immunohistological alterations in muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis : mononuclear cell phenotypes and expression of MHC products. *Clin. Neuroptahol.* 1992; 11: 115–120.
39. Murayama S., Inoue K., Kawakami H. i wsp.: A unique pattern of astrocytosis in the primary motor areas in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 1991; 82: 456.
40. McGeer P.L., McGeer E.G.: Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 26(4): 459–470.
41. Chiang C., Powell H., Gold L. i wsp.: Macrophage/microglial -mediated primary demyelination and motor neuron diseaes induced by the central nervous system production of interleukin-3 in transgenic mice. *J. Clin. Invest.* 1996: 1512.
42. Sekizawa T., Openshaw H., Ohbo K. i wsp.: Cerebrospinal fluid interleukin 6 in amyotrophic lateral sclerosis: immunological parameter and comparison with inflammatory and non-inflammatory central nervous system diseases. *J. Neurol. Sci.* 1998; 154(2): 194.
43. Ghezzi P., Bernardini R., Giuffrida R. i wsp.: Tumor necrosis factor is increased in the spinal cord of an animal model of motor neuron degeneration. *Eur. Cytokine Netw.* 1998; 2: 139.
44. Ono S., Imai T., Tsumura M. i wsp.: Increased serum hyaluronic acid in amyotrophic lateral sclerosis: relation to its skin content. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2000; 1(3): 213–218.
45. Poloni M., Facchetti D., Mai R. i wsp.: Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors are increased in the blood of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* 2000; 287(3): 211–214.
46. Maihoffner C., Probst-Cousin S., Bergmann M. i wsp.: Expression and localization of cyclooxygenase-1 and -2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Europ. J. Neurosci.* 2003; 18: 1527–1534.
47. Almer G., Guegan C., Teismann P. i wsp.: Increased expression of the proinflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 49(2): 176–185.
48. Almer G., Teismann P., Stevic Z. i wsp.: Increased levels of the proinflammatory prostaglandin PGE2 in CSF from ALS patients. *Neurology* 2002; 58: 1277–1279.
49. Yasojima K., Tourtellotte W.W., McGeer E.G., McGeer P.L.: Marked increase in cyclooxygenase-2 in ALS spinal cord. Implications for therapy. *Neurology* 2001; 57: 952–956.
50. Drachman D.B., Rothstein J.D.: Inhibition of cyclooxygenase-2 protects motor neurons in an organotypic model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000; 48(5): 792–795.

51. Maihofner C., Charalambous M.P., Bhambra U. i wsp.: Expression of cyclooxygenase-2 parallels expression of interleukin-1beta, interleukin-6 and NFkappaB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2003; 24: 665–671.
52. Anand P., Parrett A., Martin J. i wsp.: Regional changes of ciliary neurotrophic factor and nerve growth factor levels in post mortem spinal cord and cerebral cortex from patients with motor disease. *Nat. Med.* 1995; 1(2): 168–172.
53. Al-Chalabi A., Scheffler M.D., Smith B.N. i wsp.: Ciliary neurotrophic factor genotype does not influence clinical phenotype in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2003; 54(1): 130–134.
54. Berger M.M., Kopp N., Vital C. i wsp.: Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 2000; 54(1): 20–25.
55. Walker M.P., Schlaberg R., Hays A.P. i wsp.: Absence of echovirus sequences in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 2001; 49(2): 249–253.
56. Dewil M., Schurmans C., Starckx S. i wsp.: Role of matrix metalloproteinase-9 in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport.* 2005; 16(4): 321–324.
57. Beuche W., Yushchenko M., Mader M. i wsp.: Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport.* 2000; 11(16): 3419–3422.
58. Ilzecka J., Stelmasiak Z., Dobosz B.: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001; 35(6): 1035–1043.
59. Strong M., Rosenfeld J.: Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2003; 4(3): 1361–1343.
60. Armon C.: An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22(4): 217–228.
61. Hensley K., Fedynyshyn J., Ferrell S. i wsp.: Message and protein-level elevation of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and TNF alpha-modulating cytokines in spinal cords of the G93A-SOD1 mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* 2003; 14(1): 74–80.
62. Thompson C.B: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995, 267: 1456–1462.
63. Kostic V, Jackson-Lewis V, De Bailbao F et al.: Bcl-2: Prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 1997; 277: 559–562.
64. Pasinelli P., Houseweart M.K., Brown R.H. Jr, Cleveland D.W.: Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neuron death in Cu, Zn superoxide dismutase-mediated familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(25): 13901–13906.
65. Yoshiyama Y., Yamada T., Asanuma K., Asahi T.: Apoptosis related antigen, Le(Y) and nick-end labelling are positive in spinal motoneurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1994; 88: 207–211.
66. Troost D., Aten J., Morsink F., de Jong J.M.: Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis is not restricted to motor neurons. Bcl-2 expression is increased in unaffected post-central gyrus. *Neuropathol. App. Neurobiol.* 1995a; 21: 498–504.
67. Troost D., Aten J., Morsink F., de Jong J.M.: Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis is not restricted to motor neurons. Bcl-2 expression is increased in postcentral cortex, adjacent to the affected motor cortex. *J. Neurol. Sci.* 1995b; 129(Suppl.): 79–80.
68. Mu X., He J., Anderson D.W. i wsp.: Altered expression of bcl-2 mRNA in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord motor neurons. *Ann. Neurol.* 1996; 40(3): 379–386.

69. Martin L.J.: Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of programmed cell death mechanism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1999; 58: 459–471.
70. Ekegren T., Grundstrom E., Lindholm D., Aquilonius S.M.: Upregulation of Bax protein and increased DNA degradation in ALS spinal cord motor neurons. *Acta Neurol. Scan.* 1999; 100: 317–321.
71. Ilzecka J., Stelmasiak Z., Dobosz B.: Interleukin-1beta converting enzyme/Caspase-1 (ICE/Caspase-1) and soluble APO-1/Fas/CD 95 receptor in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 103(4): 255–258.
72. Migheli A., Cavalla P., Marino S., Schiffer D.: A study of apoptosis in normal and pathologic nervous tissue after in situ end-labeling of DNA strand breaks. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994; 53: 606–616.
73. Migheli A., Atzori C., Piva R.: Lack of apoptosis in mice with ALS. *Nat. Med.* 1999; 5(9): 966–967.
74. He B.P., Strong M.J.: A morphological analysis of the motor neuron degeneration and microglial reaction in acute and chronic in vivo aluminum chloride neurotoxicity. *J. Chem. Neuroanat.* 2000; 17(4): 207–215.
75. Tomik B., Adamek D., Pierzchalski P. i wsp.: Does apoptosis occur in amyotrophic lateral sclerosis? TUNEL experience from human amyotrophic lateral sclerosis (ALS) tissues. *Folia Neuropathol.* 2005; 43(2): 75–80.
76. Embacher N., Kaufmann W.A., Beer R. i wsp.: Apoptosis signals in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunocytochemical study. *Acta Neuropathol. (Berl)* 2001; 102(5): 426–434.
77. Nakano Y., Hirayama K., Terao K.: Hepatic ultrastructural changes and liver dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 103–106.
78. Wiedemann F.R., Winkler K., Kuznetsov A.V. i wsp.: Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1998; 156(1): 65–72.
79. Fujita K., Yamauchi M., Shibayama K. i wsp.: Decreased cytochrome C oxidase activity but unchanged superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in the spinal cords of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res.* 1996; 45: 276–281.
80. Curti D., Malaspina A., Facchetti G.: Amyotrophic lateral sclerosis: oxidative energy metabolism and calcium homeostasis in peripheral blood lymphocytes. *Neurology* 1996; 47(4): 1060–1064.
81. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. i wsp.: El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other motor neuron disorder.* 2000; 1: 293–299.
82. Mitsumoto H.: Diagnosis and progression of ALS. *Neurology* 1997; 48(Suppl. 4): 2–8.
83. Hu M.T.M., Ellis C.M., Al-Chalari A.A. i wsp.: Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 950–951.
84. Katz J.S., Bryan W.W., Andersson P.B. i wsp.: The syndrome of amyotrophic brachial diplegia. *Neurology* 1999; 52(Suppl. 2): A83–A84.
85. Sasaki S., Iwata M.: Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 581–585.
86. Mitsumoto H., Chad D.A., Piroo E.P.: *Amyotrophic lateral sclerosis.* FA. Davis Company, Filadelfia, 1998.
87. Gastaut J.L., Bartolomei F.: Mills' syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57(10): 1280–1281.

88. Rajabally Y.A., Hbahbih M., Abbott R.J.: Hemiplegic ALS: Mills syndrome. *Neurology* 2005; 64(11): 1984–1985.
89. Krivickas L.S.: Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2003; 14(2): 327–345.
90. Strong M.J., Gordon P.H.: Primary lateral sclerosis, hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis: discrete entities or spectrum? *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2005; 6(1): 8–16.

Tabela 1. Cechy kliniczne uszkodzenia górnego (GNR) i dolnego (DNR) neuronu ruchowego.

Cechy uszkodzenia GNR *	Cechy uszkodzenia DNR
utrata zręczności ręki	osłabienie mięśni/niedowład
osłabienie mięśni/niedowład	zanik mięśni
napięcie typu spastycznego	odruchy osłabione/zniesione
osłabienie/brak odruchów głębokich	napięcie typu wiotkiego
wygórowanie odruchów	fascykulacje
odruchy patologiczne klonusy	kurcze mięśni
cechy zespołu rzekomoopuszkowego	cechy zespołu opuszkowego

**pewna* cecha uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych to odruch Babińskiego i klonusy

Tabela 2. Stopnie kliniczne rozpoznania SLA (WFN, El Escorial, 1998).

klinicznie pewne SLA	cechy uszkodzenia GNR i DNR w regionie opuszki i co najmniej w dwóch regionach rdzenia kręgowego lub uszkodzenie GNR w dwóch regionach rdzenia kręgowego i DNR w trzech regionach
klinicznie prawdopodobne SLA	kliniczne cechy uszkodzenia GNR i DNR co najmniej w dwóch regionach anatomicznych, przy czym część objawów uszkodzenia GNR powinna koniecznie występować w regionie powyżej uszkodzenia DNR
klinicznie prawdopodobne SLA poparte wynikami badań	objawy zajęcia GNR co najmniej w jednym regionie oraz objawy uszkodzenia DNR w badaniu EMG w dwóch

laboratoryjnych	regionach
kliniycznie możliwe SLA	kliniiczne cechy uszkodzenia zarówno GNR, jak i DNR występują tylko w jednym i tym samym regionie lub cechy uszkodzenia wyłącznie GNR występują co najmniej w dwóch regionach, lub też stwierdza się kliniczne cechy uszkodzenia GNR i DNR, lecz w różnych regionach pod warunkiem, że uszkodzenie DNR znajduje się w regionie powyżej objawów z GNR; inne rozpoznania (pozostające w kręgu diagnostyki różnicowej SLA) muszą zostać wykluczone

Tabela 3. Specjalne postaci SLA (WFN, El Escorial, 1998)

genetycznie uwarunkowane: rodzinne, pewne SLA	objawy postępującego uszkodzenia GNR i(lub) DNR w jednym regionie anatomicznym oraz mutacje SOD1
zespoły SLA-plus	typowy fenotyp SBL oraz objawy klinicznie innego zespołu neurologicznego, występujące jednocześnie (np.: zespół pozapiramidowy lub otępienie)
SLA z patologią stwierdzaną w badaniach laboratoryjnych (ALS-LAUS)	spełnione kryteria kliniczne dla pewnego lub prawdopodobnego SLA oraz odchylenia od normy stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, np. towarzyszące gammopatie monoklonalne, niezłośliwe endokrynopatie, choroby limfoproliferacyjne, infekcje (HIV-1, HTLV-1), toksyny egzogenne

Tabela 4. Zespoły kliniczne naśladujące SLA (wg Rossa i wsp., 1998)

<p>uszkodzenia strukturalne rdzenia kręgowego oraz mielopatia szyjna</p> <p>wielogniskowa neuropatia ruchowa</p> <p>nadczynność tarczycy</p> <p>nadczynność przytarczyc</p> <p>gammopatie monoklonalne z towarzyszącymi chorobami hematologicznymi (chłoniak, szpiczak)</p> <p>zatrucie ołowiem</p> <p>napromienienie mózgu lub rdzenia kręgowego</p>

Tabela 5. Różnicowanie SLA

SLA	Postać opuszkowa SLA	Postać kończynowa SLA
<p>mielopatia szyjna</p> <p>poliradikulopatia lędźwiowo-krzyżowa</p> <p>guzy rdzenia kręgowego</p> <p>stwardnienie rozsiane</p> <p>uszkodzenie rdzenia w wyniku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłych procesów naczyniowopochodnych - zaburzeń metabolicznych (cukrzyca) - zmian po radioterapii <p>monoklonalne gammopatie z neuropatią ruchową</p> <p>zapalenie mięśni z ciałami wtrętowymi</p> <p>zespoły paranowotworowe</p> <p>zatrucie metalami ciężkimi</p>	<p>choroba Kennedy’ego</p> <p>miastenia</p> <p>syringobulbia</p> <p>(jamistość opuszki)</p> <p>oponiaki otworu potylicznego wielkiego</p> <p>guzy podstawy czaszki</p> <p>schorzenia naczyniowe pnia mózgu</p>	<p>zespoły cieśni nadgarstka</p> <p>guzy rdzenia kręgowego</p> <p>jamistość rdzenia</p> <p>neuropatie ruchowe</p> <p>uszkodzenie splotu barkowego</p> <p>lędźwiowe zespoły korzeniowe</p> <p>wtrętowe zapalenie mięśni</p> <p>zapalenie wielomięśniowe</p> <p>zespół <i>postpolio</i></p> <p>rdzeniowy zanik mięśni</p> <p>choroba Hirayama</p> <p>wrodzona parapareza spastyczna</p> <p>łagodna ogniskowa amiotrofia</p> <p>łagodne fascykulacje</p> <p>miopatia w przebiegu</p> <p>nadczynności tarczycy i</p> <p>nadczynności przytarczyc</p>