

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra lékařských a biologických věd

**AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA – přehled současných poznatků o
patofyziologických mechanismech onemocnění**

*Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – a survey of recent informations regarding
pathophysiological mechanism of disease*

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

HRADEC KRÁLOVÉ 2008

BLANKA ČERNÁ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

PODĚKOVÁNÍ:

Děkuji Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. z katedry lékařských a biologických věd Farmaceutické fakulty v Hradci Králové za odborné vedení bakalářské práce, za pomoc při shromažďování materiálů a za čas, který mi věnoval.

Děkuji také Doc. PharmDr. Martinu Beránkovi, Ph.D. z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za odborné rady a ochotnou pomoc při zpracování této práce.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ALS	amyotrofická laterální skleróza
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BDNF	mozkový neurotrofní faktor (brain derived neurotrophic factor)
CNS	centrální nervový systém
CNTF	ciliární neurotrofní faktor (ciliary neurotrophic factor)
CRP	C – reaktivní protein
CSF	mozkomíšní mok
CT/MR	počítačová tomografie/nukleární magnetická resonance
DK	dolní končetiny
FALS	familiární amyotrofická laterální skleróza
GDNF	neurotrofní faktor gliových buněk
IGF I/II	insulinu podobný růstový faktor I/II (insuline – like growth factor I/II)
MND	onemocnění motoneuronu (obecně)
NEFH	neurofilamentový těžký polypeptid (neurofilament heavy polypeptid)
oGTT	orální glukózotoleranční test
PET	pozitronová emisní tomografie
PGE2	prostaglandin E2
PI – 3 K	phosphatidylinositol 3 kináza
PKB	proteinkináza B

PLS	primární laterální skleróza
RSM	roztroušená skleróza míšní
SALS	sporadická forma ALS
SOD	superoxiddismutáza
S6K	kináza S6
TDP 43	TAR – DNA vázající protein 43
TGF- β	transformující růstový faktor β (transforming growth factor β)
TLM	transverzální léze míšní
TSH	tyreoideu stimulující hormon (tyreotropin)
UNL	uppernormal limit
VAMP	s vesikly asociovaný membránový protein (vesicle associated membrane protein)

OBSAH

1. Úvod (míšňní a supraspinální léze, stručná charakteristika ALS).....	1
2. Klasifikace a formy ALS	9
3. Hypotézy o příčinách ALS	11
3.1. Autoimunitní původ choroby	11
3.2. Nedostatek růstových faktorů motorických neuronů	12
3.3. Genetika a superoxid-dismutáza (SOD)	13
3.4. Glutamátová hypotéza	16
3.5. Další vlivy	17
4. Patofyziologický obraz ALS	18
5. Současné možnosti léčebného ovlivnění ALS	27
6. Stručný přehled diagnostiky ALS	30
6.1. Elektrofyziologie	30
6.2. Magnetická resonance (MR)	30
6.3. Pozitronová emisní spektrometrie (PET)	31
6.4. oGTT test a stanovení C – peptidu	31
7. Závěry	33
8. Seznam použité literatury	34

1. Úvod (míšňní a supraspinální léze, stručná charakteristika ALS)

Kortikospinální (pyramidová) dráha představuje základní motorickou dráhu. Začíná v primárním motorickém kortexu (*gyrus praecentralis*) a zčásti vychází i ze sekundárního motorického kortexu v horním frontálním závitu (suplementární motorická oblast). Probíhá přes *capsula interna* mozkovým kmenem a v úrovni dolní části prodloužené míchy se většina vláken kříží a probíhá dále v kontralaterálních postranních provazcích míšňních. Menší část vláken se kříží až na úrovni příslušného míšňního segmentu. Proto se při mozkové lézi lokalizované v jejím průběhu porucha hybnosti manifestuje na kontralaterální straně.

Činnost pyramidálních buněk v *gyrus praecentralis* je také ovlivňována ze suplementární motorické oblasti, která působí přímo na postoj a držení těla a uskutečňuje se v ní příprava (plánování) a zahájení (iniciace) cílených volných pohybů. Spolu s premotorickou oblastí vypracovává a zahajuje hybný program. Oboustranné poškození suplementární motorické oblasti může způsobit snížení pohybové aktivity – tzv. *akinetický mutismus*. Hlavním symptomem poruch pyramidového motorického systému je porucha činnosti svalů, ať je již postižen centrální motoneuron, periferní motoneuron, nervosvalová ploténka nebo sval. Pokud se objeví úplná paralýza svalů, hovoříme o plegii (ochrnutí). Pokud je funkce svalů snížena, ale částečně zachována, mluvíme o paréze (obrnu). Tyto poruchy se týkají nejen provádění volných pohybů, ale i základního svalového tonu. Ten může být buď trvale snížen (chabá paréza nebo plegie), nebo zvýšen (spastická paréza nebo plegie).

Centrální motoneuron (úsek pyramidové dráhy) může být postižen v kterékoli části průběhu – somatomotorická kůra, kortikospinální a kortikobulbární trakt. Postižení tohoto úseku způsobí centrální (spastickou) obrnu, která je charakterizována svalovou hypertonií, zvýšením šlachosvalových reflexů a patologickými reflexy (1).

Periferní motonerony a segmentární míšňní aparát jsou při čisté lézi pyramidové dráhy nepoškozeny a zachovávají si svou reflexní činnost. Protože odpadá tlumivý vliv kůry na reflexní okruh periferního motoneuronu, vzniká

hyperreflexie, zvýšený svalový tonus a objevují se patologické reflexy (*deliberační fenomény*).

Postižení periferního motoneuronu se projeví příznaky periferní (chabé) obrny. Ta je provázena svalovou hypotonií a postupnou svalovou atrofií, svalovými fascikulacemi, svalovými fibrilacemi a snížením či vymizením šlachosvalových reflexů (hyporeflexií, areflexií). Patologické reflexy nejsou přítomny (1).

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované postupným zánikem motorických neuronů následujících struktur centrálního nervového systému (CNS):

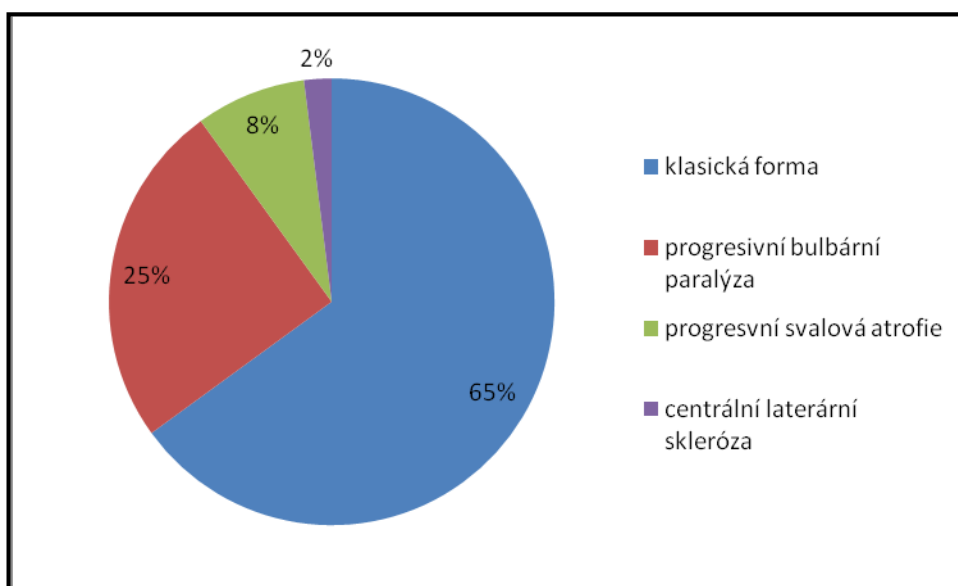
- motorických neuronů předních rohu míšních
- motorických jader některých mozkových nervů, především těch, které jsou uloženy v distální části mozku kmene, v tzv. části bulbární
- pyramidových buněk primárního motorického kortexu.

Chorobu poprvé popsal v roce 1869 známý francouzský neurolog Jean Martin Charcot. Charcot podal popis nejen klinický, ale i patologický. Proto se v Evropě dodnes setkáváme s označením Charcotova choroba, jež je synonymem pro název amyotrofická laterální skleróza. Ve Spojených státech amerických a Kanadě se někdy označuje jako Lou Gehrigova choroba. Tento název je připomínkou pacienta, slavného baseballového hráče, který touto nemocí trpěl. I Československo mělo „svého slavného pacienta s ALS“, hokejového brankáře ing. Bohumila Modrého. Dvojnásobný mistr světa byl ve vykonstruovaném procesu spolu s dalšími hráči odsouzen v roce 1950 za špionáž na 15 let a zemřel ve 47 letech právě na ALS (2).

Označení *a - myo - trofická* pochází z řečtiny. "A" znamená "ne", popření. "Myo" označuje svaly a "trofika" znamená výživu, tedy doslova "žádná výživa svalů". Pokud svaly nejsou vyživovány, atrofují (zmenšuje se jejich hmotnost) a chřadnou. Označení "laterální" určuje oblast míchy, kde se nacházejí hlavní neuropatologické změny. Když tato oblast degeneruje, následuje postupně

v tomto místě jizvení a zatvrdnutí ("skleróza"). ALS vyústí v zánik motoneuronů, schopnost začít a kontrolovat pohyb svalů je navždy ztracena. Postižený pacient je tak v pozdějších stádiích nemoci zcela paralyzován.

Klasická forma ALS postihuje jak periferní, tak centrální motoneuron a vyskytuje se asi v 65% případů. Progresivní bulbární paralýza pak představuje okolo 25%, progresivní (spinální) svalová atrofie s periferním postižením 8% a „centrální“ laterální skleróza tvoří okolo 2% těchto onemocnění. Relativní zastoupení jednotlivých forem ALS je uvedeno na obrázku 1. Na začátku onemocnění může být zvýrazněna bulbární forma, provázena dysartrií tzn. motorickou poruchou řeči, kdy je narušena schopnost tvořit artikulovanou řeč. Pacient nemá narozdíl od pacienta s afázií jazykové obtíže a nemá narušenu schopnost rozumět tomu, co čte. Tuto formu také doprovází dysfagie, porucha polykání.



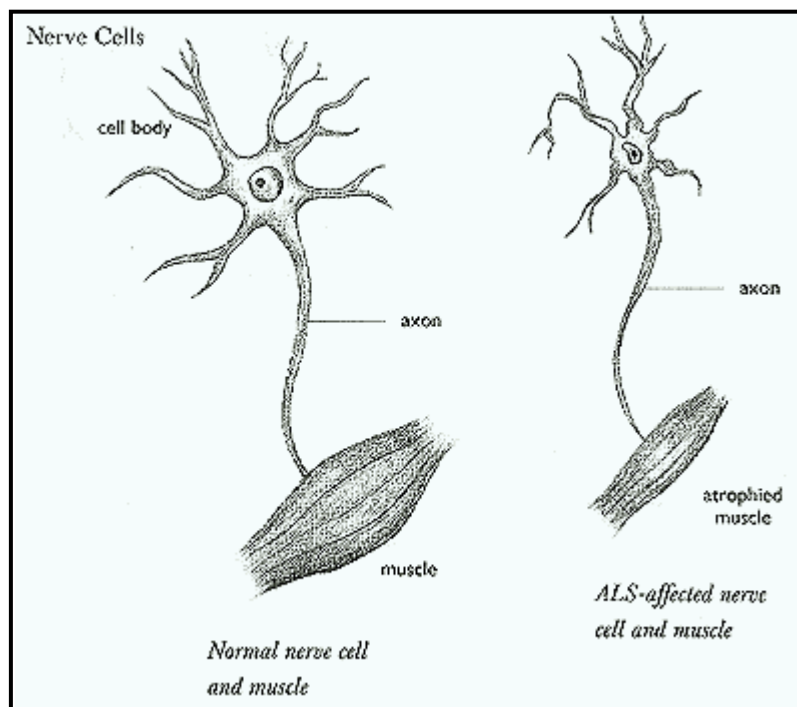
Obr. 1. Zastoupení jednotlivých forem ALS

Primární laterální skleróza je někdy uváděna jako samostatná nosologická jednotka. Prognosticky nepříznivými faktory nemoci jsou vyšší věk, rychlá ztráta tělesné hmotnosti v důsledku svalové atrofie a výskyt příznaků mimo končetinové svaly. Převládající spasticita naopak predikuje příznivější

průběh onemocnění.

V širším slova smyslu lze ALS zahrnout mezi choroby motoneuronu (MND – motor neuron disease), kam patří vedle již zmiňované primární laterální sklerózy zejména proximální hereditární motorická neuronopatie, hereditární spastická paraparéza, bulbospinální neuronopatie (také morbus Kennedy) a sporadická spinální svalová atrofie.

Diagnóza ALS je založena na klinickém obraze a elektromyografickém vyšetření, které obvykle vykazuje známky svalové fibrilace a zvláště fascikulace jako výraz denervace svalů. Onemocnění probíhá progresivně a obvykle za tři roky končí smrtí. Obrázek 2 ukazuje srovnání zdravé a postižené buňky. Vlevo je znázorněna buňka normální a zdravý sval, vpravo je nervová buňka postižená ALS a sval, který zakrňuje.



Obr. 2. Srovnání buňky zdravé (nalevo) a buňky postižené ALS (3).

Výskyt ALS je přibližně 1–5 případů na 100 000 lidí. V USA je každý rok ALS diagnostikována u více než 5000 osob. Frekvence výskytu ALS je pětikrát vyšší než např. Huntingtonovy choroby a přibližně stejný jako roztroušené

sklerózy mozkomíšní (RSM). Asi 20% pacientů s ALS žije déle než 5 let, přibližně 10% déle než 10 let a cca 5% osob se dožívá 20 let od prvních projevů nemoci. Průměrná délka „dožití“ je okolo tří let. Individuální délka přežití je však velmi individuální. Příkladem může být známý matematik a astrofyzik Stephen Hawkins (nar. 8. I. 1942), který trpí touto nemocí od 21 let. U některých pacientů může dojít v průběhu nemoci k zastavení progresu a u části z nich dokonce k reverzi příznaků.

Nejvyšší výskyt onemocnění je pozorován ve středním a vyšším věku, nejčastěji se udává rozmezí 50–65 let. ALS se však vyskytuje i pacientů mladších, mezi 40.-50. rokem. Deset procent případů onemocnění začíná před 40. rokem života a cca 5% klinicky manifestuje před 30. rokem života. Incidence se zvyšuje s věkem a narůstá plynule do osmdesáti let. Po 80. roce naopak dochází k prudkému poklesu výskytu tohoto onemocnění (3). ALS se vyskytuje po celém světě bez ohledu na rasové, etnické nebo socioekonomické podmínky. Muži jsou postiženi 1–2krát častěji než ženy. Příčina tohoto rozdílu není známa. Neexistuje ani žádná zřejmá etnická predispozice.

Ačkoli ALS je obvykle sporadické onemocnění, 5-10% případů je podmíněných familiárně. Mutace genu, který kóduje enzym superoxidovou dismutázu 1 (SOD1) byla prokázána u 20% jedinců s familiární ALS. Normální protein hraje roli při regulaci superoxidových volných radikálů. Ty jsou vedlejším produktem normálního buněčného metabolismu, ale pokud je umožněna jejich akumulace, mohou způsobit poškození proteinů, lipidových membrán a DNA. Genetický základ zbývajících 80% familiárních případů není prokázán. V etiologii se zřejmě uplatňují i faktory autoimunitní. Prognosticky nepříznivými faktory choroby jsou vyšší věk, rychlá ztráta tělesné hmotnosti v důsledku svalové atrofie a výskyt příznaků mimo končetinové svaly, např. při počáteční lokalizaci patologických změn v distální části mozku kmene. Převládající spasticita naopak predikuje příznivější průběh onemocnění.

ALS je obvykle spojena s kachexií a různě vyjádřenou atrofií kosterního svalstva, která postihuje nejen svaly končetin, ale je v různé míře vyjádřena i v interkostálních svalech, jazyku a bránici. V makroskopickém

vyšetření pitevního materiálu je zřetelná atrofie míchy s největším postižením v oblastech intumescencí, samotné motorické nervy mohou být také zjevně atrofické. Mozek nejeví makroskopické odlišnosti od normálu, jen při dlouhodobém průběhu onemocnění může být atrofovaný *gyrus praecentralis*. V histopatologickém vyšetření jsou degenerativní změny většinou omezeny na motorické oblasti. Dominuje numerická atrofie velkých motorických neuronů předních rohů míšních a motorických neuronů jader hlavových nervů v mozkovém kmeni (2). Přehled nejdůležitějších příznaků ALS shrnuje tabulka 1. Na obrázku 3 můžeme vidět regionální poruchy motoneuronů u ALS. Vidíme zde spojitosti mezi mozkovou kůrou, míchou a následně svaly, které hrají v podstatě první roli při projevech onemocnění.

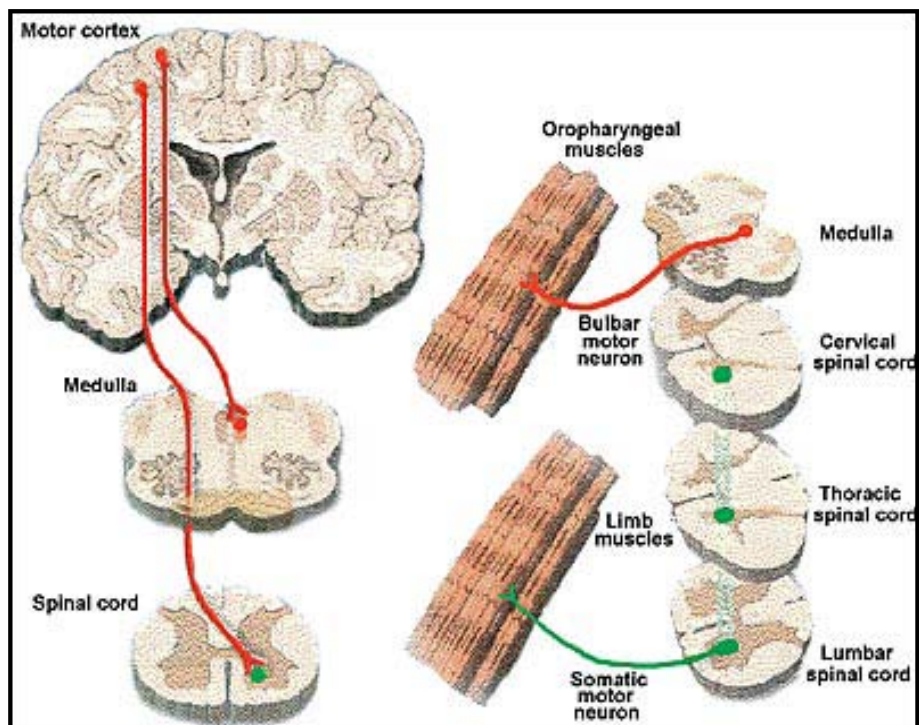
Rané příznaky ALS často zahrnují zvýšenou svalovou slabost, zvláště v ruce a nohou, postižení řeči, polykání a dýchání. Když svaly již nedostávají impulsy od motoneuronů, které potřebují ke své funkci, začínají atrofovat a chřadnout. V důsledku svalové atrofie vypadají končetiny „tence“. Psychické funkce zůstávají u velké většiny pacientů neporušeny.

Tab. 1. Přehled symptomů ALS (2).

Oblasti možného postižení míchy a mozkového kmene a jejich příznaky centrální a periferní		
Oblast	Postižení dolního motoneuronu	Postižení horního motoneuronu
Mozkový kmen	Dysartrie atrofie jazyka fascikulace jazyka	Dysartrie spastická zvýšený polykací reflex zvýšený maseterový reflex laryngospasmus zvýšené axiální reflexy pseudobulbární smích a pláč
Krční mícha	Atrofie svalů HK fascikulace ve svalech HK, krčních a bránice	Hoffmanův a Trömnerův příznak absence břišních reflexů
Hrudní mícha	Fascikulace v zádočných svalech a svalech břicha	
Bederní mícha	Svalová atrofie DK fascikulace ve svalech dolní části zad a DK	Pyramidové příznaky extensního typu

Vysvětlivky:

Hoffmanův a Trömnerův příznak se je patologický reflex (náhlé zatáhnutí za poslední článek 2., 3. či 4. prstu vede k flexi palce, případně i dalších prstů.)



Obr. 3. Regionální poruchy motoneuronů u ALS (3).

2. Klasifikace a formy ALS

Vlastní klasifikace ALS je neustále posuzována na základě rozvoje poznatků o molekulární patogenezi a histopatologii nemoci. Běžné klinické třídění vychází z materiálů *El Escorial World Federation of Neurology* pro diagnózu ALS. Vztah mezi ALS a dalšími chorobami motoneuronů zahrnující například ALS a demenci vztahovanou k přednímu laloku jsou předmětem neustálého výzkumu.

Jako základní klasifikaci ALS se tak obecně přijímá rozdělení na formu sporadickou a familiární, případně guamskou. Někdy je jako samostatná nosologická jednotka uváděna ALS provázená parkinsonismem a demencí.

Obvyklé třídění ALS:

- **Sporadická forma** – nejčastější forma ALS. Tato forma může postihnout kohokoliv, ať žije kdekoliv.
- **Familiární forma** – onemocnění se vyskytuje více než jednou u předchozích generací v rodině (geneticky dominantní dědičnost), jedná se o malý počet pacientů. Tato forma nám říká, že nemoc je dědičná, s jistotou to můžeme říci jen u 5-10% všech ALS pacientů. V těchto rodinách mají všichni potomci 50% riziko, že zdědí zmutované geny a vyvine se u nich FALS.
- **Guamská forma** - mimořádně vysoký výskyt ALS byl pozorován na ostrově Guam a okolních ostrovech v Pacifiku v roce 1950. O příčinách výskytu není zatím mnoho známo.

Podle diagnostických kritérií se ALS dělí na (3):-

- suspektní ALS
- definitivní familiární ALS (FALS) laboratorně podporovaná
- pravděpodobná ALS laboratorně podporovaná
- pravděpodobná ALS
- definitivní ALS

Jak již bylo zmíněno, existují také další formy onemocnění motoneuronu. Řadí se sem především progresivní svalová atrofie, progresivní bulbární obrna a primární laterální skleróza. V naprosté většině však případů končí stejným společným obrazem rozvinuté ALS. Liší se jen povahou počátečních příznaků a rozdílným průběhem onemocnění.

3. Hypotézy o příčinách ALS

Nakolik je známo, že podstatou ALS je degenerace motoneuronu, není dodnes zcela jasné, co je její příčinou. Přestože již v minulosti byly vysloveny různé hypotézy o možné etiologii ALS (virová infekce, porucha imunitního systému, vliv exotoxinů, hormonální poruchy, atd.), neexistují žádné přesvědčivé důkazy, že by některá ze zmíněných příčin byla příčinou hlavní. Je zřejmé, že etiopatogeneze tohoto onemocnění je způsobena propojením různých faktorů a mechanismů.

Většina současných hypotéz je založena na kombinaci dědičných faktorů a vlivu prostředí. Možných příčin vyvolávajících biochemické změny vedoucí k ALS byla postupně definována celá řada. Jako etiologické faktory byly uvažovány abnormality superoxiddismutázy, genetické poruchy podobné těm, které můžeme zpravidla najít u spinálních svalových atrofií, dále excitotoxicita způsobená nadbytkem glutamátu nebo volných radikálů. Mezi další příčiny patří též vrozená porucha neurofilament, případně autoimunitní proces. Typická je asymetrická progresse onemocnění.

Experimentální výsledky z poslední doby podporují svými důkazy čtyři nejpravděpodobnější hypotézy o příčinách ALS: autoimunitní původ choroby, nedostatek růstových faktorů motorických neuronů, genetika a SOD, glutamátová hypotéza.

3.1 Autoimunitní původ choroby

Autoimunitní teorie vychází z pozorování, že sérum pacientů s ALS poškozuje axony motoneuronů v tkáňové kultuře. Tuto hypotézu potvrzuje:

1. existence experimentálního zvířecího modelu autoimunitního onemocnění motoneuronu (*motor neuron disease*)
2. nález aktivovaných T lymfocytů a depozit imunoglobulinů v šedé hmotě míšňní a v motorické kůře pacientů s ALS

3. přítomnost protilátek proti kalciovým kanálům u většiny pacientů trpících ALS
4. zjištění, že tyto protilátky poškozují funkci kalciových kanálů, napadají terminální zakončení, a tím i funkci motorických neuronů u myší

V klinických studiích byl sledován účinek cyklofosfamidu, azathioprinu, methotrexátu, kortikoidů, plazmaferézy, a dokonce i celotělového ozáření. V žádné z těchto studií však nebyl prokázán příznivý vliv imunosupresivní léčby na průběh onemocnění, což svědčí v neprospěch této hypotézy (3).

3.2 Nedostatek růstových faktorů motorických neuronů (neurotrophic growth factors)

Již v roce 1981 vyslovil Appel myšlenku, že omezení dostupnosti neurotrofních faktorů může vést k degeneraci motorických neuronů (3). Od té doby bylo potvrzeno, že některé růstové faktory, jako je CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), IGF-I/II (*insulin-like growth factor I/II*) a GDNF (*glial-cell derived neurotrophic factor*) mohou v případě buněčného poškození napomáhat přežití motorických neuronů. Tyto účinky však byly prokázány pouze v preklinických studiích. Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích neměl rekombinantní CNTF u pacientů s ALS pozitivní účinek. Oproti tomu IGF-I měl ve vyšších dávkách vliv na zpomalení progresu choroby (3). Zatím jsou však k dispozici pouze předběžné výsledky. Důležitou roli při rozvoji ALS má transformační růstový faktor značený TGF- β (transforming growth factor- β). Jde o potenciální stimulant produkce různých proteinů extracelulární matrix a hraje důležitou úlohu v přežití, rozvoji a udržení nervového systému. U Alzheimerovy choroby se dysbalance TGF- β podílí na tvorbě depozit β -amyloidu. Tento faktor rovněž může hrát roli při proliferaci astrocytů v porušené páteřní míše.

3.3 Superoxiddismutáza (SOD) a další genetické faktory

V roce 1991 upozornil Siddique a spol. (3), že některé familiární formy ALS jsou podmíněny autosomálně dominantním typem dědičnosti. Familiární formy ALS představují 5-10% všech případů ALS a asi 20% všech familiárních forem ALS je způsobeno mutací genů SOD1. Zbývajících 80% familiárních ALS je způsobeno mutací jiných genů. Tato forma ALS progreduje velmi pomalu a začíná kolem 25. roku života.

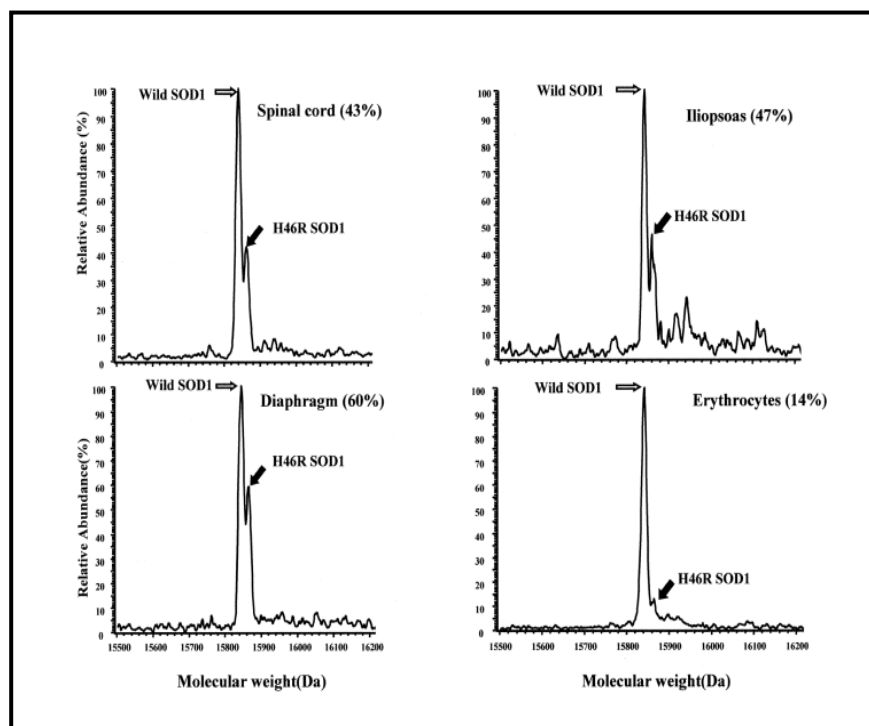
V roce 2000 byla v časopise *Pharmacology and Toxicology* uveřejněna analýza týkající se mědi, ceruloplasminu a SOD 1 ve spojitosti s ALS. Ve dvou studiích byla nalezena porucha metabolismu mědi u pacientů s Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou. Hladiny mědi v plazmě, ceruloplasminu v séru, oxidativní aktivity ceruloplasminu a aktivita erytrocytární SOD byly rovněž sledovány u 14 pacientů s ALS a to v závislosti na pohlaví a věku. Tři z těchto pacientů měli vrozenou formu tohoto onemocnění nebo bylo podezření, že toto onemocnění mají. Testováním různých variant byly zjištěny rozdílné aktivity ceruloplasminu a SOD u jednotlivých skupin pacientů. Hlavním závěrem je zjištění, že výkyvy aktivity ceruloplasminu a SOD by mohly přispívat k zániku neuronů u ALS (4). Jiné studie ukazují, že pacienti s Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou mají jednoznačně nižší aktivitu enzymů obsahujících měď: ceruloplasminu a SOD, a to v přímé závislosti na progresi těchto onemocnění. Aktivita obou enzymů u kontrolních skupin se pohybovala v rámci fyziologického rozmezí (4). Logicky se tedy nabízí souvislost dysbalance mědi (případně i železa a zinku) jako průvodní nález u neurodegenerativních onemocnění CNS různé etiologie.

Ubikvitární SOD1 hraje roli v ovlivňování superoxidových volných radikálů. Ty jsou vedlejším produktem normálního buněčného metabolismu. Pokud dochází k jejich akumulaci, mohou způsobit poškození proteinů, lipidových membrán a DNA. Do této doby bylo popsáno 80 různých mutací CuZn SOD. Všechny mutace genu pro SOD1 jsou děděny autosomálně dominantním typem dědičnosti s výjimkou substituce alaninu za aspartát na 90. pozici (D90A), která může být jak dominantní, tak recesivní. Jednotlivé mutace

genu pro SOD1 vedou k odlišnostem v klinickém průběhu nemoci, např. v penetranci (tento pojem má obvykle význam pronikání, průchod, manifestace, délka přežívání, SOD1 aktivita v erythrocytech).

Důsledky těchto mutací byl sledovány na myším modelu. Do myších buněk byl inkorporován mutovaný lidský gen CuZn SOD. SOD1 je protein, který v molekule obsahuje měď a zinek. Těžké kovy jsou pro organismus toxické, a proto se předpokládá, že defektní protein nedostatečně váže měď.

Na obrázku 4 sledujeme jednotlivá hmotnostní spektra lidského SOD 1, která byla získána imunoprecipitací z různých tkání u pacientů s mutací SOD 1. Procentuální zastoupení mutace je zřejmé z grafu.



Obr. 4 . Hmotnostní spektra atypických forem SOD (5)

Kromě SOD 1 existuje řada defektů dalších proteinů, které mohou vést k projevům ALS, např. VAMP (*vesicle associated membrane protein*) nebo NEFH (*neurofilament heavy polypeptid*) (2).

FALS je klinicky a geneticky velmi heterogenní skupinou onemocnění. Navíc se zde uplatňuje vedle genetického defektu i působení vnějších faktorů. ALS je tedy příkladem multifaktoriálního onemocnění.

Názvem ALS 2 bývá označována primární laterální skleróza (PLS), forma choroby spojovaná někdy s ALS. Jiní autoři mluví o specifické formě choroby, kdy na rozdíl od ALS dochází k postižení pouze centrálního motoneuronu. Pro PLS je typický začátek v dospělém věku, průběh je velmi pomalý, rozvoj spasticity s převahou postižení DK trvá často řadu let.

U pacientů, kteří zemřeli na ALS, byla zjištěna zvýšená hladina PI-3K (phosphatidylinositol – 3 kináza) v některých oblastech míchy. PI-3K je lipidová kináza, která je důležitá pro přežití buněk a je aktivována řadou růstových faktorů. Zvýšená hodnota PI-3K je u těchto pacientů spojována se zvýšeným počtem proteinů PI-3K prokazatelných v tkáni páteřní míchy. Proteinová kináza Erk2, proteinová kináza B (PKB) a p70 ribosomální S6 kináza (S6K) naopak nevykazovaly rozdíly aktivity v tkáni páteřní míchy u pacientů s ALS ve srovnání se zdravými lidmi. Na druhé straně množství PKB a S6K bylo u pacientů s ALS jednoznačně vyšší, Erk2 protein nebyl ve srovnání s kontrolami změněn. Poruchy regulace PKB a S6K v tkáni u pacientů s ALS zhoršují podmínky signálního přenosu zprostředkovaného PI-3K (6).

V další studii je ALS spojována s prostaglandinem E2 (PGE2). Oxidativní stres může hrát důležitou roli v etiopatogenezi ALS. Aktivita PGE2 bývá spojována se smrtí motoneuronů způsobenou volnými radikály. Cílem této studie bylo sledování koncentrace PGE2 v séru a mozkomíšním moku (CSF) u pacientů s ALS. Tato koncentrace byla měřena enzymovou imunisorbentní metodou v séru a CSF jak u pacientů s ALS, tak u kontrol. Výsledky této studie byly jednoznačné. U nemocných s ALS jsou hodnoty prokazatelně PGE2 vyšší (7).

Za další významný faktor, který přispívá ke vzniku ALS, je považována porucha struktury periferinu. Periferin je tzv. intermediární filamentum v motoneuronech a jiných nervových buňkách vyčnívajících do periferního nervového systému. Mutace v tomto filamentu může přispívat k rozvoji degenerace motoneuronů. V primární struktuře defektního periferinu došlo k

substituci aspartátu za tyrosin v pozici 141 (8).

3.4 Glutamátová hypotéza

Glutamát patří mezi nejhojnější neurotransmitery v nervovém systému a je nezbytný pro jeho normální funkci. Po uvolnění ze synapse je tento mediátor odstraňován pomocí tzv. glutamátových transportních systémů. Narušení skladování, transportu či metabolismu glutamátu může mít za následek excitotoxický efekt. Smyslem excitotoxicity je zřejmě eliminace nadbytečné inervace ve zrajícím svalu. Mezi hlavní excitační aminokyseliny v oblasti předních rohů míšních patří kromě glutamátu i aspartát. Ve tkáňových kulturách bylo prokázáno, že nadbytek glutamátu vede k neuronální smrti. Glutamát se pravděpodobně uplatňuje při akutní lézi mozku z ischemické nebo traumatické příčiny, ale také u sekundární epilepsie. Lehce zvýšená hladina glutamátu byla zjištěna i u pacientů s ALS. Příčina nadbytku glutamátu není jasná. Není totiž známo, zda jde o zvýšenou produkci, hypersenzitivitu receptorů, poruchu inaktivace glutamátu nebo jeho vstřebávání v oblasti synaptické štěrbiny, případně kombinaci těchto jevů (2). Zvýšené hladiny glutamátu v séru nebo likvoru pacientů s ALS byly nalezeny v řadě studií. Současně se objevily práce popisující naopak významné snížení množství glutamátu v tkáních CNS u osob zemřelých na ALS. Z těchto zjištění vychází hypotéza, že defekt v metabolismu, transportu nebo uchovávání glutamátu má *excitotoxický účinek* na neurony. V roce 1992 byl nalezen defekt v Na⁺-dependentním transportním systému, který je zodpovědný za odstraňování glutamátu a aspartátu z extracelulárního prostoru synaptické štěrbiny. Tento defekt může vést k hromadění glutamátu a jeho toxickému účinku na motorické neurony. Dosud není prokázáno, zda jsou nalezené abnormality v koncentraci a transportu glutamátu v patofyziologii ALS *primární*, nebo se jedná o změny *sekundární*, tedy průvodní příznaky onemocnění. Na základě těchto pozorování byly provedeny klinické studie s glutamátovými antagonisty. Zatímco studie s dextromethorphanem, lamotriginem a s aminokyselinami s rozvětveným řetězcem nepřinesly žádné pozitivní výsledky, ve studiích s riluzolem (3) bylo prokázáno zpomalení

progrese ALS a pozitivní vliv na přežívání pacientů (podrobněji k efektu riluzolu viz dále).

3.5 Další vlivy:

Na ALS se může podílet řada dalších příčin, které mohou ovlivnit vlastní onemocnění, především jde o stimulaci apoptózy, defekt mitochondriálních enzymů vedoucích ke zpomalování vychytávání volných radikálů, deformaci neurotubulů a následné poruše axoplazmatického transportu, expozice pesticidů vykazujícím neurotoxický efekt a dvojnásobné riziko ALS, vyšší množství olova, rtuti, manganu a hliníku, porušená tolerance glukózy a také fyzická aktivita zvyšující riziko či podporující progresi degenerace motoneuronů (2, 9).

4. Patofyziologický obraz ALS

Klinické projevy u pacientů s ALS jsou různé. Na začátku ALS mohou být symptomy natolik mírné, že je pacient i často přehlédne. ALS má často fokální začátek s postižením nejprve omezené skupiny svalů. Vyskytují se tři hlavní typy začátku onemocnění: *končetinový*, *bulbární* a *respirační*. Nejčastěji choroba manifestuje na končetinách, a to na horních končetinách (v 50–60% případů) nebo na dolních končetinách (25–30%). Převaha motorického deficitu je většinou lokalizována distálně, na horních končetinách si pacienti většinou stěžují na neobratnost, obtíže při odemykání, zapínání knoflíků apod. Na dolních končetinách dochází hlavně k oslabení dorzální flexe nohy („*foot drop*“). U fokálního začátku jde většinou o větší postižení než jen o poruchu oblasti jednoho nervu nebo kořene. Někdy může být primárním znakem slabost šjíjových svalů.

Bulbární začátek bývá asi ve 20–30% případů ALS. Prvním příznakem je obvykle dysartrie (viz kapitola 1). Mohou být patrné atrofie a fascikulace jazyka a dalším projevem je dysfagie (vysvětleno rovněž v kapitole 1). Tyto příznaky jsou poměrně závažné. Jedná se o stav, kdy pacient má zprvu problémy s polykáním tekutin, zcela typicky se např. tekutina vrací do nosu. To představuje zároveň důležitý diferenciatně-diagnostický příznak, protože u jiných typů poruch polykání vážnou zprvu tuhá sousta. Později již nemocný nedokáže polknout ani tuhá sousta. Sliny vytékají z úst, pacient je zcela neschopen polykání, zavření úst, pohybů jazykem a podobně. S postupující poruchou polykání jde ruku v ruce i porucha řeči, která se vyvíjí přes rinolalii (huhňavost) až po úplnou neschopnost artikulace a fonace (tvorba zvuku hlasivkami, základ řeči). Nemocný je zcela odkázán na výživu nazogastrickou sondou, eventuálně je možno provést perkutánní gastrostomii (chirurgické vyústění žaludku skrz břišní stěnu) (3).

Nejméně běžný typ počátečního stadia je postižení respiračních svalů (1–2%). U pacientů se může projevit dyspnoe tzn. dušnost nebo klinické příznaky vyplývající z noční hypoventilace, zahrnující časté probouzení, neosvěžující spánek, zvýšenou ospalost a ranní bolesti hlavy. Nemocní mohou

mít někdy i výraznou respirační insuficienci tedy nedostatečnost. Postižení dýchání je obvykle pozdním příznakem, ale někdy může provázet i časná stadia. Výjimečně může být dokonce i prvním symptomem onemocnění. Poruchy dýchání jsou důsledkem postižení mezižeberních svalů a parézy bránice. Dysfagie může vést k vdechnutí a následnému zánětu plic, který bývá většinou smrtelný.

Z výše uvedeného vyplývá, že příznaky mohou začínat postižením řeči, polykání nebo svalů rukou a nohou. Ne všichni pacienti mají stejné příznaky, stejné objevování se symptomů nebo stejný průběh progresu. Mezi všeobecné faktory však patří progredující svalová slabost a paralýza. Svalová slabost je typickým počátečním příznakem ALS, který se vyskytuje přibližně u 60% pacientů. Počáteční symptomy obvykle zahrnují zakopávání, věci padají z rukou, objevuje se nadměrná únava v nohách a rukách, zhoršená výslovnost, svalové křeče a tiky, nekontrolovatelné záchvaty smíchu a pláče. Ruce a nohy mohou být postiženy jako první, což způsobuje potíže při vstávání, chůzi nebo používání rukou při běžných denních činnostech, jako např. oblékání a zapínání knoflíků. Když se slabost a paralýza rozšíří na svaly trupu, dojde časem k poruchám řeči, polykání, žvýkání a dýchání. Jakmile se začne projevovat postižení dýchacích svalů, je pacient životně závislý na permanentní umělé podpoře dýchání. Jelikož ALS napadá pouze motoneurony, nejsou postiženy smysly – zrak, hmat, sluch, chuť a čich. U mnoha pacientů nejsou obvykle postiženy ani svaly oka a močového měchýře. U naprosté většiny nemocných není narušen intelekt. Ten může (ale nemusí) zůstat nezměněn navzdory progresivnímu degenerativnímu onemocnění těla (10, 11).

Na obrázku 5 pozorujeme asymetrickou atrofii distálních svalů na horních končetinách, které společně s dolními končetinami bývají postiženy jako první, viz výše. Na obrázku 6 je patrna atrofie jazyka u bulbární formy (viz předchozí text).



Obr. 5. Asymetrická atrofie distálních svalů horních končetin (3)



Obr. 6. Atrofie jazyka u bulbární formy ALS (3)

Vzhledem k typu příznaků a progresi choroby může průběh ALS zahrnovat následující potíže:

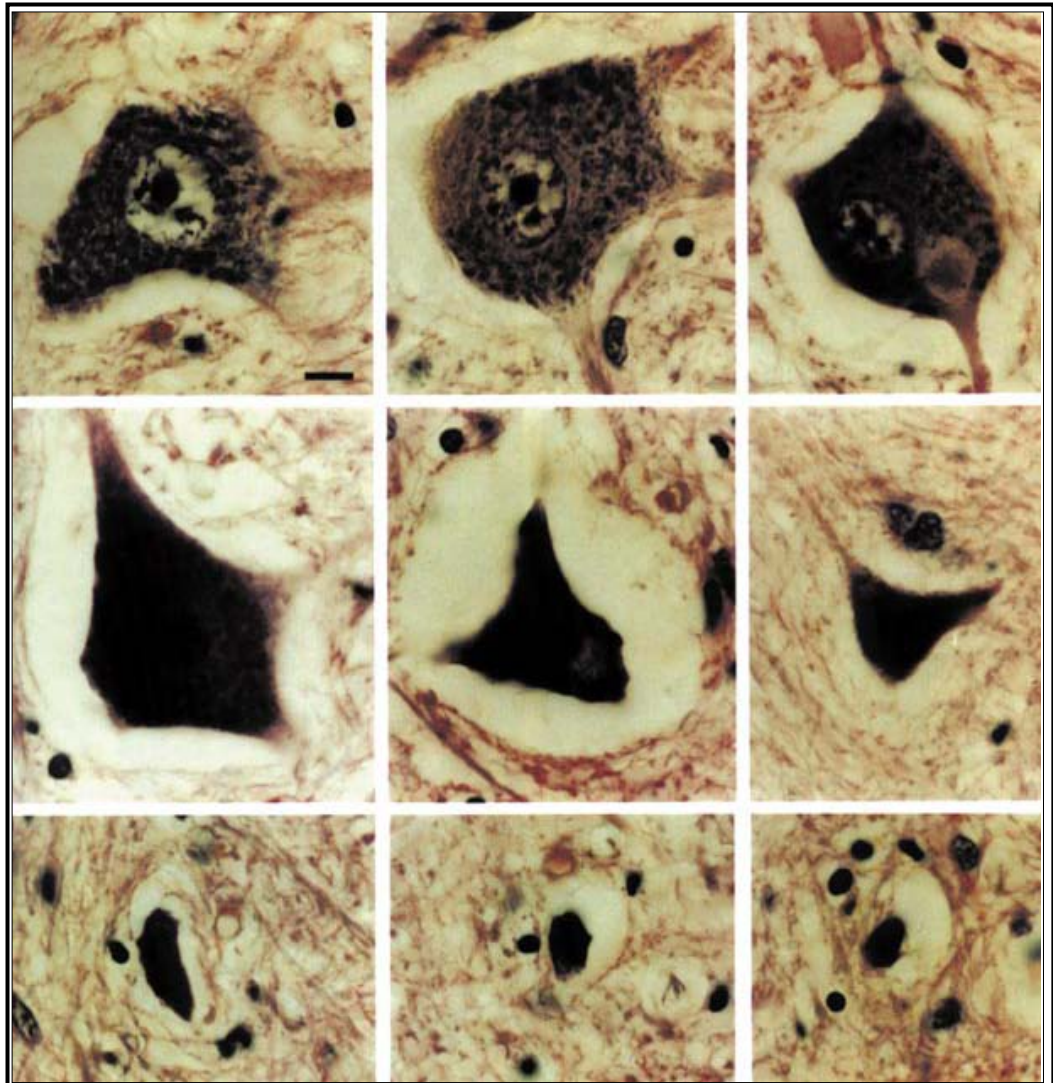
- svalovou slabost jedné nebo více končetin, svalů polykacích, dýchacích a mluvidel
- svalové záškuby (fascikulace) a stahy, zvláště na horních a dolních končetinách
- zhoršení funkcí rukou a nohou
- nezřetelnou řeč a obtíže s vyslovováním
- v pokročilejších stádiích obtíže při dýchání a polykání (3).

Fascikulace sice nepatří mezi počáteční příznaky, ale poměrně brzy se vyvinou u většiny nemocných. Nepřítomnost fascikulací by byla jedním z důvodů pochybovat o správnosti diagnózy ALS. Velmi časté jsou tzv. „*crampí*“ (svalové křeče), které mohou předcházet ostatní příznaky i o několik měsíců. Crampi se mohou vyskytovat i u zdravých osob v lýtkových svalech, u nemocných s ALS však i jinde (svaly stehen, břicha, horních končetin, krku a dokonce i jazyka). Častým příznakem je také únava a úbytek hmotnosti, který je způsoben jednak svalovými atrofiemi a jednak zhoršením kalorického příjmu v důsledku dysfagie. Setkáváme se i s poruchami spánku, hlavně časté probouzení v důsledku hypnoe a hypoxie. Nemocní s ALS někdy udávají nespecifické senzitivní symptomy jako pocit necitlivosti, dřevěnění, tupé bolesti, ale objektivní senzitivní nález je většinou normální. Obrázek 7 ukazuje 65-ti letého pacienta s oboustranným oslabením obou paží, což je považováno za klinický projev ALS.



Obr. 7. Oboustranné oslabení paží u ALS (12).

Diagnostika ALS je možná pouze na základě klinických kritérií, laboratorní vyšetření má pouze podpůrný charakter (10). Obr. 8 a 9 zobrazují základní histopatologické změny v oblasti přímých motorických drah a motoneuronů předních rohů míšních. Jak již bylo zmíněno, některé motorneurony (např. III. hlavového nervu) zůstávají ušetřeny, obecně se jedná o motoneurony s vyšší hladinou Ca^{++} vazebných proteinů. V okolí postižených neuronů dochází k reaktivní glióze, ve vlastních neuronech pak k perikaryotické akumulaci fosforylovaných neurofilament. Konstantním nálezem jsou inkluze, a to buď podobné Lewyho tělískům obsahující ubiquitin, či typu cystatinu C obsahujícího Buninova tělíška (drobné eozinofilní inkluze vzhledu penízkovitých řetězců). U sporadické (nikoliv u FALS) formy byl verifikován TAR-DNA vázající protein 43 (TDP-43). V mitochondriích postižených svalů je značně snížena oxidační aktivita (2).



Obr. 8. Základní histopatologické změny v oblasti přímých motorických drah a motoneuronů předních rohů míšních (13) normální motorický neuron; b) – c) charakterizuje postupnou degeneraci motoneuronů chromatolýzou – disperze Nisslovy substance s excentrickou lokalizací jádra; d) – f) další stadium degenerace motoneuronů – progresivní malé buňky s homogenní tmavou cytoplasmou a jádrem; g) – i) konečný stav degenerace – neurony jsou velmi kondenzované.

Na dalším podobném obrázku (obrázek 9) můžeme vidět histopatologický obraz degenerativních změn motorického nervového systému u ALS ve vztahu ke tkáni.

Pro ALS jsou charakteristické také některé atypické příznaky, a to demence, deprese, někdy se mluví o „komplexu“ ALS – parkinsonismus – demence.

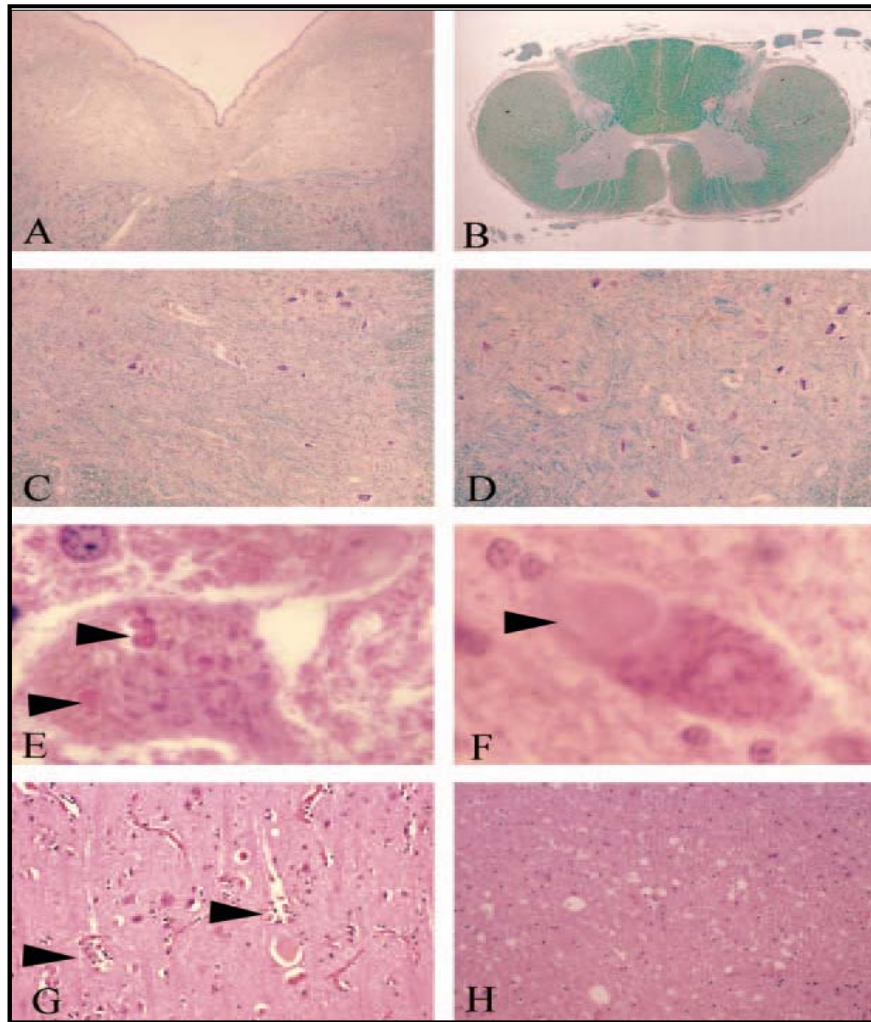
Demence je popisována asi u 5% nemocných a jde o pomalu typ progredující frontotemporální demence. Objevuje se zdaleka nejčastěji u sporadické a familiární formy. Obvyklé příznaky jsou poruchy řeči, apatie a afektivní poruchy. Demence může předcházet nebo následovat postižení motorického systému. Může být přehlédnuta, pokud se na ni nemyslí. Ojediněle jsou i popisovány případy současného onemocnění ALS spolu s Alzheimerovou chorobou.

Deprese je častým průvodním znakem onemocnění ALS. Hodnocení stupně deprese však nekoreluje s rozvojem choroby, nejvýraznější deprese často následuje po sdělení diagnózy. Jedná se tedy o stav, na kterém se nepodílí degenerativní procesy CNS.

Komplex ALS – parkinsonismus – demence je trias, který byl zjištěn na tichomořských ostrovech v padesátých letech minulého století. V současné době je tento syndrom na ústupu.

Senzitivní příznaky lze nalézt u 25% nemocných s ALS. Mohou však být součástí jiného onemocnění jako polyneuropatie, syndrom karpálního tunelu nebo jiné kompresivní neuropatie.

Poslední atypický příznak, který byl v souvislosti s tímto onemocněním zmíněn, jsou *autonomní poruchy*. Vzácná je inkontinence nebo jiné dysfunkce močového měchýře. Častější mohou být stížnosti na zácpu a pocit studených nohou. Lékaři si kladou otázku, na kolik tyto obtíže souvisejí s menší tělesnou aktivitou (2).



Obr. 9. Histopatologický obraz degenerativních změn motorického nervového systému u ALS ve vztahu ke tkáni (14).

A) úbytek neuronů v oblasti ncl. hypoglossus

B) transversální část krční páteře, degenerace pyramidové dráhy není zřetelná

C) přední rohy míšňi cervikálního úseku míchy vykazují zřetelný úbytek neuronů a známky gliózy

D) těla motoneuronů v lumbálním úseku předních míšňích rohů jsou relativně dobře zachována

E) šipky ukazují tělíška a F) inkluze v tělech motoneuronů

G) shluky makrofágů (šipky) a úbytek obrovských Betzových buněk v precentrálním gyru

H) rozptýlené makrofágy v průběhu pyramidové dráhy na úrovni páteřní míchy

Typický je také průběh onemocnění. Ten bývá vždy progresivní, bez známek remise a obvykle i bez období alespoň krátkodobé stagnace. Příznakové období onemocnění trvá zpravidla 4 roky a končí smrtí nemocného. Nemůžeme však hovořit o délce trvání choroby, protože v současné době nejsme schopni přesně určit období začátku bezpříznakového (počátečního) stadia onemocnění. Asi 20% nemocných žije většinou déle než pět let. Pokud je však provedena tracheostomie (na krku je chirurgicky vytvořen otvor v průdušnici, který umožňuje trvalé dýchání) a nemocnému je zavedena umělá plicní ventilace, může při dobré ošetrovatelské péči přežít mnoho roků. Pacient je ovšem kvadruplegický či těžce kvadruparetický a komunikuje pouze očima.

Velmi zajímavé se zdají výsledky posledních výzkumů. Například v Japonsku v Miyakonojo byla provedena studie zhruba na 17 pacientech s FALS. Pacienti byli diagnostikováni na základě neurologických testů, krevních testů, elektrofyziologických studií, CT/MR a genetických testů. U jedné pacientky ve věku 34 let začal průběh onemocnění na levé dolní končetině. Dále progrese onemocnění pokračovala na pravou horní a dolní končetinu. Pacientka ve věku 45 let už nebyla schopna chodit a dokonce ve 47 letech byla již dokonce upoutána na lůžko. Ovšem vědomí a mentální funkce zůstávaly zcela normální (5).

5. Současné možnosti léčebného ovlivnění ALS

Je důležité si uvědomit, že ALS je málo se vyskytující onemocnění a ve většině případů končí smrtí. Z toho také vychází současná léčba ALS, která je zaměřena na zmírnění symptomů, prevenci komplikací a udržení co nejvíce funkcí a kvality života. Naprostá většina pacientů v pozdějších stádiích nemoci potřebuje pomoc ošetřovatele.

Používají se různé léky a některé další typy biologické léčby, své místo má i psychoterapie, socioterapie, rehabilitace a léčení přídatných onemocnění bylo zjištěno, že je možné ovlivnit každou fázi patogenetického řetězce onemocnění. Ideální by byla terapie, která by zasáhla přímo příčiny degenerativního procesu, tedy úroveň biochemickou a genetickou. Takovému postupu léčby se blíží léčba pomocí *antisense drugs* (bránící syntéze patologické bílkoviny) (15).

Před zahájením léčby je nezbytné, aby byl nemocný o své chorobě informován. Pokud není diagnóza definitivní, je vhodné i doporučit konzultaci na pracovišti, které má s ALS zkušenosti. Informace o nemoci by měla být věcná a pravdivá. Bohužel v současné době nemůže být pacientovi slíbeno uzdravení ani zlepšení. Snahou je vyzdvihnout určitá kritéria jako zpomalení progresu, ovlivnění některých symptomů a i probíhající výzkum nemoci a studie nových léků. Velmi často je vhodné, když při hovoru je přítomen blízký člověk, nejlépe člen rodiny.

Vzhledem k nejasnostem v etiopatogenezi ALS jsou zkoušeny různé typy léků. Relativně specifickou léčbu ALS představuje riluzol (RILUTEK). Jedná se o antagonistu glutamátu, který inhibuje uvolňování glutamátu z presynaptického zakončení a předpokládá se i blíže neurčený inhibiční efekt na postsynaptickou fázi přenosu.

Podle současných studií tento lék prodlouží dobu přežití v průměru o dva měsíce; některé otevřené studie ukazují až na 20 měsíců. Během léčby je nutné kontrolovat hladiny aminotrasferáz ALT a AST v krvi. Jejich zvýšení je zde reverzibilní. V průběhu klinických studií bylo totiž zjištěno asi u 11% pacientů léčených riluzolem zvýšení hladiny ALT na více než trojnásobek horní hranice normy (dále jen UNL - upper normal limit), u 3,8% pacientů byl pozorován

vzestup na více než pětinasobek UNL (3).

Obvykle se elevace ALT objevila v průběhu prvních 3 měsíců léčby. Byla přechodná (k poklesu pod dvojnásobek UNL došlo při pokračující léčbě po 2-6 měsících) (3). Z výše uvedených důvodů je před zahájením léčby riluzolem nutná kontrola jaterních testů, včetně ALT. U nemocných s anamnézou jaterního onemocnění nebo při mírné elevaci jaterních testů se doporučuje riluzol podávat s opatrností. Přípravek je kontraindikován u pacientů s výchozími hodnotami jaterních testů vyššími než trojnásobek UNL. V průběhu léčby je třeba monitorovat ALT jedenkrát měsíčně v prvních 3 měsících, dále každé 3 měsíce po dobu prvního roku léčby, v dalším průběhu je nutné pravidelné sledování. Pokud dojde ke zvýšení hodnot jaterních enzymů, měli by kontroly být prováděny častěji. Při hodnotách ALT vyšších než pětinasobek UNL je nutné léčbu přerušit.

Tento lék je indikován u nemocných, kde nemoc trvá méně než 5 let a funkční vitální kapacita je vyšší než 60%. Není vhodný u nemocných s tracheostomií a nutností podpůrné ventilace.

Léčba riluzolem v těhotenství a v období laktace je kontraindikována. Léčba riluzolem dále není vhodná u pacientů s jinými chorobami předních rohů míšních než je ALS a s jinými nevléčitelnými a život ohrožujícími chorobami. Podává se dvakrát denně po 50 mg, a to optimálně 90 minut před jídlem. Ostatní léky ze skupiny blokátorů vápníkových nebo sodíkových kanálů, antikonvulziv, antioxidant, neurotrofních faktorů, enzymových preparátů nebo hormonů se ukázaly jako neúčinné.

Působení riluzolu je pravděpodobně spojeno s inhibicí glutamatergní neurotransmise v CNS čtyřmi následujícími mechanismy (3) :

- inhibicí uvolňování glutamátu
- nekompetitivní blokádou postsynaptických excitačních receptorů
- inaktivací napětově závislých sodíkových kanálů (presynaptická i postsynaptická část)
- stimulací G proteinu

Dosud bylo provedeno 40 klinických studií u 2423 pacientů, z nichž 1908

(79%) dostávalo riluzol. Lék byl velmi dobře tolerován. Většina hlášených závažných vedlejších účinků se objevovala spíše v souvislosti s progresí choroby ALS než v souvislosti s působením samotného riluzolu (3).

Vedlejší nežádoucí účinky pozorované častěji ve skupině pacientů léčených riluzolem ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo, byly nauzea, slabost (zvláště svalová), snížení plicních funkcí, náhodné poranění při úrazu, závrať, bolesti břicha, hypertenze, průjem, pneumonie a anorexie. Četnost vedlejších účinků byla závislá na dávce, zejména u celkové slabosti, nauzey, zvracení, závratí, somnolence a cirkumorálních parestezií. Nauzea a zvracení byly mírnější při podávání riluzolu během jídla (3).

U ALS je také třeba sledovat symptomatickou léčbu. Zde je nutné se zaměřit na příznaky, které pacienta nejvíce obtěžují nebo ohrožují. Na začátku onemocnění to bývají fascikulace a křeče, přičemž fascikulace lze ovlivnit antiepileptiky. Ovlivnění křečí je možné v počátečním stádiu onemocnění. Optimum představuje koordinovaný multidisciplinární tým, kde důležitou roli hrají specializované sestry, fyzioterapeuti, ergoterapeuti, účast logopeda, dietetika, ale i sociálního pracovníka.

6. Stručný přehled diagnostiky ALS

Pro diagnostiku ALS jsou nejcennější klinické příznaky smíšené poruchy centrálního a periferního motoneuronu, poměrně rychlá progresse příznaků a elektromyografické vyšetření (EMG), které potvrdí poruchu periferního motoneuronu v předních rozích míšních. V diagnostickém procesu jsou dále využívány následující procedury: lumbální punkce (vyloučit neuroinfekci), MR mozku a C míchy (SCM, syringomyelie) a svalová biopsie (vyloučení PM).

Všechna pomocná vyšetření slouží k tomu, aby byla vyloučena ta onemocnění, která mohou ALS napodobovat.

Laboratorní testy, které jsou prováděny při podezření na MND, kromě zánětlivých ukazatelů (FW, CRP), také hladiny tyroxinu a TSH a hladina vitamínu B₁₂ (2). Stanovení C – peptidu má pouze pomocný význam.

Mezi pomocná vyšetření kromě laboratorních testů se řadí elektrofyziologie, MR (magnetická rezonance), PET (pozitronová emisní tomografie).

6.1 Elektrofyziologie

Toto vyšetření koreluje velmi dobře s průběhem onemocnění, nové informace ke zpřesnění diagnózy však nepřináší.

6.2 Magnetická rezonance (MR)

Zobrazovací metody a zejména MR slouží především k vyloučení jiných strukturálních lézí CNS jako je roztroušená skleróza, mozkové nádory. Moderní MR techniky jako je zobrazování pomocí difuzního tenzoru (DTI) a magnetizační transfer (MT) výrazně zvyšují citlivost záchytu léze kortikospinální dráhy, a to dokonce před vznikem klinických příznaků.

6.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronovou emisní tomografií lze prokázat postižení prefrontálního kortexu u ALS pacientů s kognitivním postižením. U pacientů bez demence je patrná dysfunkce talamofrontální dráhy (2).

6.4 oGTT a stanovení C - peptidu

Před vlastním vyšetřením je důležitá příprava pacienta. Tři dny před testem pacient dodržuje dietu bohatou na sacharidy, a to nejméně 150g/den a normální fyzickou zátěž. Pacient by měl vynechat léky, pokud je to z klinického hlediska možné. Test se provádí ráno zhruba po 10-14 hodinách lačnění, fyzickém klidu bez alkoholu, kofeinu a nikotinu.

Při vlastním provedení funkčního testu se odebírá žilní krev na lačno a čeká se na výsledek glykémie. Je-li glykémie vyšší než 6,9 mmol/l, oGTT se neprovádí. Pokud je glykémie v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l, provede se oGTT. Pacient vypije během 5–10 min 75 g glukózy v 250 ml roztoku. U dětí starších 3 let se uvádí 1,75 g glukózy na 1 kg tělesné hmotnosti. oGTT lze doplnit stanovením C – peptidu současně se stanovením látkové koncentrace glukózy, hlavně ve spojení s hyperinsulinémií.

Hodnotícím kritériem je koncentrace glukózy v plazmě žilní krve dvě hodiny po podání glukózy.

Diabetes mellitus je vyloučen v případě, že hodnota glykémie klesla pod 7,8 mmol/l, o porušené toleranci glukózy mluvíme tehdy, když se hodnoty nachází v rozmezí 7,8–11,1 mmol/l a pokud je výsledek testu vyšší než 11,1 mmol/l, mluvíme o diabetu mellitu.

V případě, že pacientem je těhotná žena, dochází k vyloučení gestačního diabetu při výsledku testu na lačno pod hranici 5,5 mmol/l a za dvě hodiny pod 7,7 mmol/l. Fakultativně je možno použít a považovat při hodnocení též glykémii 8,8 mmol/l za 1 hod jako hraniční. Diagnóza gestačního diabetu je stanovena, je-li alespoň jedna hodnota v testu patologická.

Jak již bylo zmíněno výše, tento test lze doplnit stanovením C – peptidu. Insulin je syntetizován v B-buňkách pankreatu. Jedná se o prekurzor insulínu

tzv. proinsulin, z kterého poté vzniká insulin. Proinsulin se skládá z jednoho polypeptidového řetězce, jehož konce jsou spojeny disulfidovými můstky. Před sekrecí je proinsulin štěpen na dvou místech a dojde k uvolnění vlastního insulinu. Část, která původně spojovala oba polypeptidické řetězce je nazývána C – peptid (tzn. connecting peptid). C – peptid se stanovuje imunochemicky (16).

7. Závěry

Amyotrofická laterální skleróza patří mezi řídka onemocnění člověka s populačním výskytem 1–5 případů na 100 000 osob. Ve srovnání s ostatními neurodegenerativními onemocněními výskyt ALS nad nimi podstatně převažuje. Pokud výskyt ALS srovnáme s RSM, je přibližně stejný. Při hodnocení nástupu onemocnění, nejvyšší výskyt ALS je prokazován ve středním a vyšším věku. Udává se rozmezí 55–65 let. ALS se vyskytuje po celém světě bez ohledu na rasové, etnické nebo socioekonomické podmínky. Muži jsou postiženi 1–2krát častěji než ženy.

Vyskytují se tři hlavní typy začátku onemocnění – končetinový, bulbární a respirační. Začátek se projevuje nejprve zpravidla na horních končetinách a v menší, ale neméně významné míře, na končetinách dolních. U bulbárního začátku se jedná o stav, kdy pacient má nejprve problémy s polykáním tekutin a později už nelze polknout ani tuhé sousto. Je důležité podotknout, že mimika je neohrožena a pacient okolí zcela vnímá.

Co se týče léčby, je důležité si uvědomit, že pacient potřebuje podporu a pochopení. Nejvíce pomáhá informovanost a přítomnost blízké osoby. Používají se různé léky, své místo zaujímá i psychoterapie, socioterapie, rehabilitace a léčení přídatných onemocnění. Relativně specifickou léčbu ALS představuje riluzol (RILUTEK). Jedná se o antagonistu glutamátu, který inhibuje uvolňování glutamátu z presynaptického zakončení. U ALS je také třeba sledovat symptomatickou léčbu. Zde je nutné se zaměřit na příznaky, které pacienta nejvíce obtěžují nebo ohrožují. Na začátku onemocnění to bývají fascikulace a křeče, které lze ovlivnit antiepileptiky.

ALS je onemocnění, které nelze předvídat. I když existují faktory, které mají vliv na tuto chorobu, nelze přímo říci, co ji způsobuje. Současná laboratorní diagnostika není pro diagnostiku a hodnocení stádia rozvoje ALS příliš přínosná. Do budoucna lze očekávat aplikaci výsledků klinického výzkumu v oblasti molekulární a buněčné biologie, jak pro potřeby rychlé diagnostiky choroby, tak pro přípravu cíleněji vyvíjených léků.

7. Seznam použité literatury

1. Nečas, E. Patologická fyziologie orgánových systémů II. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2004, s. 646–653.
2. Keller, O. Amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu. Čes. a Slov. Neurol. Neurochir. , 2006, 69, č. 6, s. 408–417.
3. Mazanec, R. Amyotrofická laterální skleróza. Lékařské Listy, 2007, 56, č. 6, s. 23-25.
4. Torsdottir, G., Kristinsson, J., Gudmundsson, G., et al. Copper, ceruloplasmin and superoxide dismutase (SOD) in amyotrophic lateral sclerosis. Pharmacol. Toxicol., 2000, 87, s. 126–130.
5. Arisato, T., Okubo, R., Arata, H., et al. Clinical and pathological studies of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with SOD 1 H46R mutation in large Japanese families. Acta Neuropathol., 2003, 106, s. 561–568.
6. Wagey, R., Pelech, S. L., Duronio, V., Krieger, C. Phosphatidylinositol 3 – kinase: increased activity and protein level in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurochem., 1998, 71, s. 716–722.
7. Ilzecka, J., Prostaglandin E2 is increased in amyotrophic lateral sclerosis patients. Acta Neurol. Scand., 2003, 108, s. 125–129.
8. Leung, C.L., He, C., Kaufmann, P., et al. A pathogenic peripherin gene mutation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol., 2004, 14, s. 290–296.
9. Liebetanz, D., Hagemann, K., von Lewinski, F., Kahler, E., Paulus, W. Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. Eur. J. Neurosci., 2004, 20, s. 3115–3120.
10. Ambler, Z. Amyotrofická laterální skleróza. Neur. pro praxi, 2006, 7, č. 1, s. 9–12.
11. Ambler, Z. Neurologie pro studenty lékařské fakulty. 5. vydání. Praha: Karolinum, 2004, 399 s.
12. Czaplinski, A., Steck, A.J., Andersen, P.M., Weber, M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. Eur. J. Neurol., 2004, 11, s. 567–568.

13. Sathasivam, S., Ince, P.G., Shaw, P.J. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the evidence., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2001, 27, s. 257–274.
14. Yoshida, M. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum. *Neuropathology*, 2004, 24, s. 87–102.
15. Horáček, J., Motlová, L. Neurodegenerativní onemocnění. Od molekulární genetiky k léčbě. *Vesmír*, 1999, 78, č. 6, s. 307-309.
16. Racek, J., *Klinická biochemie*. 2. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 167–168.

