

DARIUSZ ADAMEK BARBARA TOMIK

**STWARDNIENIE
BOCZNE ZANIKOWE**

KRAKÓW 2005

© Copyright by Dariusz Adamek, Barbara Tomik &
ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda – Kuracejo

Wydanie I. Kraków 2005

STWARDNIENIE BOCZNE ZANIKOWE

Autorzy:

Dariusz Adamek, dr hab. n. med.

Barbara Tomik, dr n. med.

Praca sfinansowana przez KBN Grant nr 501/G/381

Skład komputerowy:

Ewa Bednarczyk

Projekt okładki:

Anna Krzywda

Książka nie może być przedrukowywana bez pisemnej zgody Wydawcy.

W sprawie zezwoleń na przedruk należy zwracać się do Wydawnictwa ZOZ
Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo.

ISBN 83-915811-5-2

Wydawnictwo: ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo

31-851 Kraków, os. Albertyńskie 1-2

tel./fax (012) 649-98-74

e-mail: umea@interia.pl

MOTTO

„Życie toczyło się obok mnie. Kilka razy dziennie zadawałam sobie pytania: dlaczego ja?... za co?... ile jeszcze mam czasu?... czy warto żyć?... czy warto walczyć?... przeciwstawić się?... Po pół roku podjęłam decyzję: wracam do pracy, będę walczyć. Z chorobą nie pogodziłam się, zaakceptowałam jedynie swoją niesprawność, swoją inność.”

Bożena Jóźwiak

Podziękowania:

Autorzy składają serdeczne podziękowania Pani Bożenie Jóźwiak za napisanie tekstu opisującego jej własne doświadczenia jako osoby dotkniętej chorobą.

Ponadto Autorzy składają serdeczne podziękowania Panu Dr Brian Dickie, Dyrektorowi Działu Badań i Rozwoju Stowarzyszenia Choroby Neuronu Ruchowego (Motor Neurone Disease Association, PO Box 246, Northampton NN1 2PR) za udostępnienie fotografii przedstawiającej obrady jednego z dorocznych kongresów tego stowarzyszenia i zgodę na jej zamieszczenie w tej książce.

SPIS TREŚCI

CZEŚĆ I

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI, ZAGADNIENIA ZWIĄZANE

Z ROZPOZNAWANIEM CHOROBY, TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE	11
a. Wprowadzenie	11
b. Rozpoznanie choroby	13
c. Klasyczne postacie choroby	15
d. Wybrane szczególne zagadnienia i problemy diagnostyczne	15
1. Objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego	15
2. Nieklasyczne fenotypy kliniczne (nietypowe postaci choroby)	16
- „flail arm” (ramię cepowate)	
- „flail leg” (noga cepowata)	
3. Początki choroby – trudności i możliwe pomyłki w rozpoznaniu	17
4. Różnicowanie SBZ	19
5. Trudny dylemat neurologa: być rzetelnym formalistą, czy raczej słuchać zdrowego rozsądku i intuicji?	22
6. Sporadyczne i rodzinne SBZ	23
7. Zespoły SBZ z objawami innych schorzeń neurodegeneracyjnych (tzw. „SBZ-plus”)	24

CZEŚĆ II

DLACZEGO JESTEM CHORY (CHORA) – PATOGENEZA SBZ	27
a. Uwagi ogólne	27
b. Poszczególne teorie i hipotezy patogenetyczne	29
1. Infekcja wirusowa	29
2. Czynniki egzogenne (nie-biologiczne)	30
3. Zmiany typu inwolucyjno-„starczego”	31
4. Czynniki genetyczne	31
5. Stres oksydacyjny	31
6. Odczyn zapalny i mechanizmy immunologiczne	32
7. Mechanizmy ekscytotoksyczne	35
8. Apoptoza	37
9. Uszkodzenie mitochondriów	38
10. Patologie białek – (SBZ na tle innych neurodegeneracji)	39
11. Niedobór czynników troficznych	41
12. Zaburzenie transportu aksonalnego oraz funkcji cytoszkieletu	42
13. Zaburzenia metaloprotein	42
c. Krytyczne uwagi na temat hipotez patogenezy SBZ	43

CZEŚĆ III

„KRYTYCZNE PUNKTY” W CZASIE TRWANIA CHOROBY	45
a. Przekazanie diagnozy	46
b. Znaczne ograniczenie samodzielności ruchowej (utrata „samowystarczalności”)	47
c. Przerwanie komunikacji z otoczeniem	48
d. Zaburzenia oddychania, lęk, świadomość odchodzenia, umierania	49

CZEŚĆ IV

WYBRANE ZAGADNIENIA DIAGNOSTYKI SBZ	51
a. Diagnostyka neuroobrazowa SBZ	51
b. Badania elektrofizjologiczne	53
c. Zagadnienia laryngologiczne w SBZ (Dr n. med. Jerzy Tomik)	54

CZEŚĆ V

TERAPIA I MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY	59
a. Riluzole (Rilutek)	59
b. Leczenie objawowe.....	60
c. Wielospecjalistyczne grupy medyczno-socjalne oraz podstawy opieki paliatywnej w SBZ.....	63
d. Poszukiwania metod obiektywnej oceny postępu choroby	65

CZEŚĆ VI

METODY I URZĄDZENIA WSPIERAJĄCE	67
a. Techniki ortopedyczne	67
b. Podtrzymanie komunikacji	68
c. Żywienie enteralne chorych na SBZ	69
d. Metody wspomaganie oddychania (NIV, TV)	70

CZEŚĆ VII

PRZYSZŁOŚĆ, NADZIEJE, BADANIA, EKSPERYMENTY, POSZUKIWANIA „MARKERÓW” CHOROBY.....	73
a. Badania nad apoptozą	73
b. Markery - znaki charakterystyczne SBZ	74
c. Metody farmakoterapii w trakcie prób klinicznych lub badań eksperymentalnych	76
d. Terapia z zastosowaniem tzw. komórek macierzystych.....	77
e. Inhibitorowy mRNA.....	79

CZEŚĆ VIII

SBZ Z PUNKTU WIDZENIA CHOREGO, UWAGI KOŃCOWE.....	81
---	----

PIŚMIENNICTWO	87
----------------------------	----

DODATKI	101
----------------------	-----

Dodatek nr 1. Kryteria rozpoznawania SBZ wg WFN.....	101
Dodatek nr 2. Zestawienie badań diagnostycznych pomocnych w diagnozowaniu SBZ	102
Dodatek nr 3. Różnicowanie SBZ we wstępnej fazie choroby.....	103
Dodatek nr 4. Różnicowanie zaburzeń połykania (dysfagii) i zaburzeń mowy (dysfagii).....	104
Dodatek nr 5. Definicje pojęć: „Choroba neuronu ruchowego - MND” oraz „Schorzenia neuronu ruchowego”.....	106
Dodatek nr 6. Najczęściej stosowane skale oceny klinicznej chorego w SBZ	108
Dodatek nr 7. Neuropatologia SBZ: Kryteria i wytyczne w oparciu o zalecenia WFN	110
Dodatek nr 8. Słownik niektórych terminów i skrótów.....	111

FOTOGRAFIE	115
-------------------------	-----

OD AUTORÓW

Choć to być może jest mało realistyczne, jednak postanowiliśmy napisać książkę przeznaczoną zarówno dla lekarzy jak i dla chorych, a przynajmniej książkę dla lekarzy, ale zrozumiałą także dla kogoś bez głębszej wiedzy medycznej. Sceptycy uważają, że wtedy nikt nie jest usatysfakcjonowany? Czytelnikom pozostawiamy ocenę, czy ta idea była dobra i w ogóle wykonalna. Wyszliśmy z założenia, że w chwili obecnej, w dobie już praktycznie powszechnego internetu, mamy do czynienia z daleko posuniętą „demokratyzacją wiedzy” oraz z ciągle podnoszącym się poziomem edukacji (niestety niekoniecznie w szkołach...) i co za tym idzie podziały książek na prace „dla profanów” i dla „wtajemniczonych” nie są już tak oczywiste. Chorzy chcą wiedzieć na każdym etapie choroby, co się z nimi dzieje.

Silnym impulsem do napisania takiej książki był udział w dorocznych międzynarodowych zjazdach (ang. International ALS/MND Meetings) organizowanych przez wyspecjalizowaną grupę Światowej Federacji Neurologicznej, która zajmuje się tą chorobą [zob. fot. poniżej]. W zjazdach tych uczestniczą nie tylko neurologi i przedstawiciele wszelkich innych dyscyplin medycznych (przedstawiciele personelu zajmującego się profesjonalną opieką nad chorymi: neuroortopedzi, psychiatry, psycholodzy, fizjoterapeuci, neuropatolodzy) i biomedycznych (neurobiolodzy, biochemicy, genetycy) również specjaliści fizyki medycznej,



Obrady International ALS/MND Meeting.

Fot. udostępnione przez Dr Brian Dickie z MND Association

robotyki i informatyki (systemy wspomagające ruch i komunikację) ale, co jest szczególnie istotne – SAMI CHORZY! Często w zaawansowanej fazie choroby, na wózkach inwalidzkich uczestniczą w sesjach naukowych oraz oczywiście w nieformalnych spotkaniach towarzyszących sesjom, gdzie szczególnie często dyskusje przeradzają się w nowe pomysły badawcze, w inicjatywy wspólnych przedsięwzięć!

Chory na SBZ musi być traktowany profesjonalnie i odpowiedzialnie, musi znać odpowiedzi na pytania wynikające z utrudnień spowodowanych ograniczeniami ruchowymi, ale chce też wiedzieć, jakie pytania stawiają sobie naukowcy, jak szukają prawdy o przyczynach choroby, w jaki sposób podejmują poszukiwania próby skutecznej terapii.

W tekście książki nie stronimy od czasem bardzo osobistych uwag i poglądów oraz nieco szerszych refleksji, jednak nie próbujemy pisać niczego, co by miało na celu jedynie „podnoszenie na duchu” w przypadku

Czytelnika chorego na SBZ. Tylko możliwie najpełniejsza prawda o chorobie jest tym, co najbardziej potrzebne i choremu, i oczywiście lekarzowi. Postanowiliśmy nie ograniczać się tylko do medycznych i naukowych aspektów choroby, ale spróbować choćby w zarysie przedstawić, czym jest SBZ dla chorego. W szczególności cieszy nas bardzo i jesteśmy z tego bardzo dumni, że mogliśmy dołączyć do tekstu autentyczną wypowiedź naszej Pacjentki (zob. Część VIII). Jeśli „humanistyczna medycyna” ma nie być tylko pustym hasłem, warto rozważyć czy również sami chorzy nie powinni być włączani do pracy nad podręcznikami...? Wydaje nam się, że nie można nic lepszego wymyślić niż osobista wypowiedź na temat choroby i życia z nią samego chorego/chorej. Dlatego jesteśmy głęboko wdzięczni Pani Bożenie Józwiak, że napisała w tym celu własnoręcznie i pozwoliła na włączenie do tekstu swoją osobistą i autentyczną wypowiedź.

Książka nie ogranicza się wyłącznie do „suchych” faktów medyczno-biologicznych. Postanowiliśmy włączyć własne oceny i krytyczne uwagi na temat tego, co już wiadomo o SBZ przede wszystkim, aby Czytelników-Pacjentów ostrzec przed różnymi „mirażami” obiecujących wyników badań, które mogą się pojawić, gdy poszukują wiedzy na temat ich choroby. Postanowiliśmy też przynajmniej zasygnalizować różne przemyślenia wykraczające poza „formalno-medyczny” „sznyt”. Porządek książki nie powiela (jak nam się zdaje) standardowych tego rodzaju monografii, lecz wynika z pewnej autorskiej wizji. Jeśli pominąć Dodatek nr 7 (kryteria rozpoznania neuropatologicznego SBZ) nie wyróżniliśmy formalnego osobnego rozdziału z opisem zmian patologicznych (głównie autopsyjnych) ale nie dlatego, aby Czytelnik-Pacjent nie był zbyttnio poddany „przygnębiającym” przypomnieniom o śmierci i o badaniu autopsyjnym. Wręcz przeciwnie, chorzy na SBZ oczekują tej wiedzy i w większości doskonale rozumieją, jak ważne jest badanie autopsyjne w przypadku SBZ. Postanowiliśmy wpieść to, co wiemy o patologii SBZ w tekst tak, aby np. dokumentacja mikroskopowa (będąca „mini-atlasem” neuropatologii SBZ) nie była „sama dla siebie”, ale pozwalała lepiej zrozumieć i przyswoić tekst i aby bezpośrednio z niego „wynikała”. W tym celu również dodaliśmy kilka mikrofotografii m.in. dotyczących innych niż SBZ schorzeń neurodegeneracyjnych.

Książkę podzieliliśmy na części, z których część I omawia podstawowe definicje, metodykę rozpoznawania choroby i różnicowania, wyróżniając szczególnie jej pierwszą fazę, często mylącą lekarza. W części II przedstawiliśmy przegląd teorii i hipotez patogenetycznych SBZ. W części III omówiono kluczowe momenty i fazy w przebiegu klinicznym choroby, w części IV – wybrane zagadnienia diagnostyki. W części V przedstawiono aktualne metody terapii, w części VI – metody i urządzenia wspierające istotne funkcje życiowe stosowane w SBZ, w części VII najważniejsze kierunki badań i metody uważane aktualnie za najbardziej obiecujące z punktu widzenia przyszłej diagnostyki i terapii, a w części VIII m.in. wspomniany tekst napisany specjalnie dla tej książki przez Pacjentkę. Resztę dopełniają różne dodatki i słownik ważniejszych pojęć oraz fotografie.

CZĘŚĆ I:**PODSTAWOWE WIADOMOŚCI, ZAGADNIENIA ZWIĄZANE
Z ROZPOZNAWANIEM CHOROBY, TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE****a. Wprowadzenie**

Stwardnienie boczne zanikowe (SBZ), łac. *sclerosis lateralis amyotrophica* (SLA), należy do grupy chorób neuronu ruchowego (ang. Motor Neuron Disease – MND¹). Jest to choroba pierwotnie zwyrodnieniowa układu nerwowego o postępującym przebiegu i nieznannej jak dotąd etiologii. Dla stwardnienia bocznego zanikowego charakterystyczne jest nieodwracalne uszkodzenie neuronów ruchowych zarówno w korze mózgu, jak i w pniu mózgowym i rdzeniu kręgowym [Fot. 1a,b], które klinicznie manifestuje się jednoczesnym występowaniem objawów uszkodzenia tzw. górnego i dolnego neuronu ruchowego² (Lowe i Leigh 1997, 2002, Sathasivam i Shaw, 2005). Zestawienie objawów uszkodzenia górnego i dolnego motoneuronu w odniesieniu do uszkodzonych struktur układu nerwowego przedstawia Tabela nr 1.

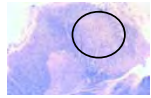
SBZ występuje rzadko, 1-2 przypadki na 100 000 osób (Strong i Rosenfeld, 2003). Zapadalność, czyli liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi od 4-6 na 100 000 osób (Sathasivam i Shaw, 2005). W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2-3 tysiące. Średni wiek zachorowania przypada na V-VI dekadę życia (choć spotyka się przypadki zachorowań w II i VII dekadzie wieku).

Choroba dramatycznie postępuje, ograniczając możliwości samodzielnego poruszania się chorego (niedowłady mięśni kończyn, tułowia), jego komunikacji z otoczeniem (zaburzenia mowy, dyszartria) oraz naturalnego sposobu odżywiania się (zaburzenia polykania, dysfagia). Klasycznie, choroba nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,5:1) (Rosen, 1978, Mitsumoto, 1994). SBZ jest chorobą śmiertelną. Jedna czwarta chorych umiera w ciągu 2 lat od rozpoznania, połowa przeżywa 3-4 lata, chociaż zdarzają się sporadyczne przeżycia 5-10 letnie (wg różnych autorów od kilkunastu procent do 25%), ponad 10-letnie przeżycia obserwuje się u ok. 5% (za: Lowe i Leigh 2002). Średnie przeżycie wynosi ok. 2,5 roku od momentu postawienia rozpoznania (tzn. wtedy, gdy spełnione

¹ Termin „Motor Neuron Disease” (MND) – choroba neuronu ruchowego, niekiedy używany jako synonim SBZ obejmuje oprócz SBZ szereg innych schorzeń (zob. Dodatek nr 5, w którym znajduje się również wyjaśnienie odrębnego pojęcia „schorzeń neuronu ruchowego” obejmującego jeszcze większą liczbę chorób i zespołów z zajęciem neuronu ruchowego). SBZ wyróżnia z nich fakt, że zmiany chorobowe dotyczą **zarówno** dolnego jak i górnego motoneuronu. Rzeczywistym i właściwym angielskim terminem określającym SBZ jest „Amyotrophic Lateral Sclerosis” (ALS). W USA powszechnie używanym określeniem jest też „Choroba Lou Gherig” (od nazwiska sławnego w latach 40-tych ub. wieku baseballisty, który zachorował i zmarł z powodu tej choroby), choroba Charcota we Francji. W Polsce często używa się nazwy „Stwardnienie zanikowe boczne” jednak postanowiliśmy zastosować konsekwentne tłumaczenie nazwy łacińskiej (*sclerosis lateralis amyotrophica*), w której przymiotnik „*lateralis*” (boczne) znajduje się bezpośrednio za „*sclerosis*” (stwardnienie), stąd: Stwardnienie Boczne Zanikowe (SBZ).

² Górny motoneuron ruchowy (ang. Uper Motor Neuron *UMN*), dolny neuron ruchowy (ang. Lower Motor Neuron *LMN*).

TABELA NR 1.**SBZ. ZESTAWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OBJAWÓW I ZMIAN W RELACJI DO MIEJSCA USZKODZONEJ STRUKTURY UKŁADU NERWOWEGO.**

USZKODZONA STRUKTURA (Z ILUSTRACJĄ NIEKTÓRYCH SKUTKÓW)			OBJAW PODMIOTOWY	OBJAW PRZEDMIOTOWY
UMN	Kora ruchowa mózgu + droga korowo-rdzeniowa			
	 [Fot. 1a]: Zaznaczono zblednięcie mieliny w drodze piramidowej przedniej. Szczegółowy opis i komentarz zob. Fot. 1a	 [Fot. 1b]: Zaznaczono zblednięcie mieliny drogi piramidowej bocznej. Szczegółowy opis i komentarz zob. Fot. 1b	Oslabienie kończyny/kończyn, sztywność mięśni, zaburzenia chodu, utrata zręczności rąk	Cechy niedowładu piramidowego: wygórowane odruchy głębokie, zniesiony odruch podeszwy, klonusy, odruch Babińskiego, spastyczne wzmocnienie napięcia, niedowład
LMN	Droga korowo-jądrowa Jest to część drogi piramidowej prowadząca włókna komórek nerwowych kory ruchowej do jąder ruchowych nerwów czaszkowych (poza częścią jąder n. XI, są niemal wyłącznie w pniu mózgu)		Przymusowy płacz lub śmiech, zaburzenia mowy, zaburzenia polykania	Cechy zespołu rzekomo-opuszkowego: dyzartria spastyczna, dysfagia, wygórowane odruchy podniebno-gardłowe i żuchwowy, o. pyszczkowy, labilność emocjonalna ³
	Neurony motoryczne jąder ruchowych nerwów czaszkowych pnia mózgu oraz nerwy czaszkowe V, VII, IX, X, XI, XII z nich wychodzące² Jądra ruchowe n. X		Zaburzenia mowy, zaburzenia polykania, osłabienie mięśni twarzy, osłabienie mięśni języka, asymetria barków, asymetria żuchwy ³	Cechy zespołu opuszkowego: dyzartria wiotka, dysfagia, osłabienie lub zniesienie odruchów podniebno-gardłowych i żuchwowego, zanik mięśni języka, fasykulacje języka
LMN	Jądro nerwu XII (nerw podjęzykowy)			
	 Fot. 2d Porażenie fałdów głosowych na skutek zniszczenia jądra ruchowego n. X. Zob. opis Fot. 2(a-d).		Zanik mięśni języka zaburzenia polykania	Zanik mięśni języka, ograniczenie ruchów języka, zbaczanie języka, fasykulacje
LMN	Neurony motoryczne rogów przednich rdzenia kręgowego			
	 Fot. 3b Zanik mięśni ręki, zwłaszcza uderzający w kciuka) Obraz mikroskopowy neurogenego zaniku mięśnia opisanego na Fot. 4 (a,b,c)		Zanik mięśni, kurcze mięśni= fasykulacje, bóle kończyn, osłabienie kończyny/kończyn, osłabienie mięśni tułowia, karku, zaburzenia chodu	Cechy niedowładu wiotkiego: zanik mięśni, fasykulacje, niedowład mięśni kończyn, tułowia, karku, napięcie mięśniowe obniżone, osłabione lub zniesione odruchy głębokie

¹ UMN =Neurony kory ruchowej mózgu oraz droga korowo-rdzeniowa i korowo-jądrowa² Należące do nich jądra ruchowe n. XII – (podjęzykowego) dodatkowo wyszczególniono w rzędzie poniżej³ Objawy wymienione odnoszą się zbiorczo do występującego w SBZ uszkodzenia

są kryteria diagnostyczne – zob. Dodatek nr 1). Czas przeżycia zależy od typu (postaci) choroby, a o postaci choroby decyduje kolejność występowania objawów opuszkowych albo kończynowych przy zachorowaniu. U chorych z dominującymi objawami opuszkowymi (typowe objawy to: zaburzenia mowy i połykania – zob. Część IVc oraz Dodatek nr 4) czas przeżycia jest najkrótszy – od kilku miesięcy do dwóch lat (Mitsumoto i wsp. 1998, Lowe i Leigh 2002).

SBZ prowadzi do nieuchronnej śmierci, najczęściej poprzez narastającą niewydolność oddechową. Najnowsze badania epidemiologiczne wskazują, że liczba zachorowań na SBZ wzrasta w wielu krajach, co być może zależy od narastających zagrożeń środowiskowych, uwarunkowań genetycznych, lub też większej czułości kryteriów diagnostycznych (Armon, 2001) (zob. Dodatek nr 1).

Mimo licznych badań nie udało się rozpoznać patomechanizmów SBZ ani jego markerów biologicznych (np. testów biochemicznych, które pozwalałyby na jednoznaczne przyżyciowe rozpoznanie). U ok. 10% chorych stwierdzono mutacje genu dysmutazy nadtlenowej typu 1 (SOD-1), enzymu biorącego udział w reakcjach stresu oksydacyjnego. Mutacje tego genu są czynnikiem ryzyka w tzw. rodzinnej postaci SBZ (zob. niżej – rozdz. d6). W związku ze wzrastającą liczbą zachorowań na SBZ zintensyfikowano liczbę badań poszukujących patomechanizmów śmierci komórki w SBZ. Najnowsze z nich dotyczą wyznaczania innych (poza znanymi, zwłaszcza SOD-1) kandydatów genowych, których mutacje mogą być związane z występowaniem najczęściej spotykanej, sporadycznej postaci SBZ (dokładniejsze wyjaśnienie podziału na sporadyczne i rodzinne SBZ znajduje się dalej).

b. Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie SBZ opiera się na objawach klinicznych, badaniu elektromiograficznym i ostatecznie, histopatologicznym. Światowa Federacja Neurologiczna (World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease) przyjęła i zrewidowała, wcześniej określone kryteria rozpoznania stwardnienia bocznego zanikowego. Obecnie obowiązują kryteria rozpoznawania SBZ z 1998 (www.wfnals.org; Brooks i wsp. 2000), które zamieszczono w Dodatku nr 1.

Zgodnie z tymi wytycznymi do rozpoznania SBZ **konieczne jest stwierdzenie:**

1. objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (LMN) w badaniu klinicznym, elektrofizjologicznym lub neuropatologicznym
2. objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (UMN) w badaniu klinicznym
3. progresji choroby w danym regionie anatomicznym lub obecności objawów choroby w nowym regionie.

Widać więc, że progresja (postęp) choroby, choć nie ma jej w samej nazwie choroby, stanowi jakby część definicji choroby i jest konieczna do rozpoznania. Początkowe manifestacje choroby nie wynikają jednak wyłącznie z podanych cech „definitywnych” choroby. Przykładowo, bóle mięśni występują w setkach innych schorzeń. Dotyczy to również wszystkich innych wymienionych objawów początkowych. Już ten fakt

wskazuje, jak trudno jest prawidłowo rozpoznać SBZ w początkowym okresie choroby (zob. Tabela nr 2).

TABELA NR 2.

Objawy początkowe SBZ
Objawy początkowe, które występują w kończynowym początku choroby , (w 40-60% w kończynie górnej, w 15% w kończynie dolnej)
ból mięśni
kurcze mięśni
fascykulacje
uczucie zmęczenia
utrata zręczności rąk
zaburzenia chodu
osłabienie mięśni kończyn górnych lub/i dolnych
utrata wagi
Objawy początkowe, które występują w opuszkowym początku choroby (25% przypadków SBZ)
zaburzenia mowy
zaburzenia polykania
nadmierne ślinienie
zaburzenia oddechow

Niektóre objawy „w praktyce” wykluczają SBZ (zestawiono je w Tabeli nr 3). Określenie „w praktyce” odnosi się do faktu, że po pierwsze, nie można wykluczyć współistnienia SBZ z inną chorobą, w której takie objawy są typowe i po drugie, że jakkolwiek wyjątkowo rzadko jednak występują przypadki odbiegających od „standardu” lub nietypowych postaci SBZ, np. tzw. zespoły SBZ-plus z otępieniem (zob. Część I rozdział d7).

TABELA NR 3.

<i>Objawy-niewystępujące w SBZ</i> (a jeśli występują wymagają ponownego przeanalizowania prawidłowości rozpoznania)
zaburzenia czucia
otępienie
zaburzenia ruchów gałek ocznych
zaburzenia zwieraczy
odleżyny

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 z UMN i/lub LMN oraz ich anatomicznej lokalizacji (zob. Dodatek nr 1). Należy zauważyć, że kryteria rozpoznawania SBZ mają charakter „hermeneutyczny”, zakładający w każdym indywidualnym diagnozowanym przypadku proces dochodzenia do prawdy. Odzwierciedlają też (zawsze obecny) pewien stopień niepewności prawidłowego rozpoznania. W rezultacie tylko badanie autopsyjne może jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie.

W klasycznej (najczęstszej) postaci SBZ występuje ruchowy zespół „mieszany”, w którym jednocześnie pojawiają się objawy ze strony UMN (np. spastyczne napięcie, niedowład z wygórowaniem odruchów głębokich, obecność odruchu Babińskiego, klonusy) i LMN (zanik mięśni, niedowład z obniżonym napięciem mięśniowym, fascykulacje i osłabienie odruchów głębokich). Wskazane do rozpoznania choroby badania diagnostyczne podano w Dodatku nr 2. Rola diagnostyki obrazowej (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny itp.) w rozpoznawaniu SBZ jest ciągle niewielka (zob. Część IV). Zaznaczyć jednak należy, że badania tzw. neuroobrazowe w obecnej chwili mogą służyć głównie do wykluczenia SBZ i bardzo wiele zmian obserwowalnych w tych metodach np. cechy sugerujące guz nowotworowy, należałoby (można by) dopisać do powyższego zestawienia „objawów niewystępujących w SBZ” (Tabela nr 3).

c. „Klasyczne” postacie choroby

Tradycyjna klasyfikacja kliniczna SBZ wyróżnia trzy początkowe postaci choroby:

- a) postać z początkowym niedowładem kończyn, zwana przez nas „kończynową” (ang. limb onset)
- b) postać z początkowymi objawami opuszkowymi, z dominującymi zaburzeniami mowy, polykania (dysfagii³), zwana przez nas „opuszkowa” (ang. bulbar onset)
- c) postać mieszaną, w której występują i objawy opuszkowe i niedowłady mieszane w kończynach. W rzeczywistości, chorzy z objawami z górnego lub/i dolnego neuronu ruchowego zlokalizowanymi zarówno na poziomie opuszki, jak i w kończynach mają już pełnoobjawowy SBZ, a moment wystąpienia pierwszych, izolowanych objawów w kończynach czy na poziomie opuszki został przeoczony.

W SBZ z reguły nie stwierdza się: zaburzeń czucia, otępienia, zaburzeń gałkoruchowych, zaburzeń zwieraczy czy odleżyn (Mitsumoto 1994, Leigh i Ray-Chaudhuri, 1994). Zachowanie kontroli nad zwieraczami pęcherza i odbytu ma związek z faktem, że motoneurony krzyżowego odcinka rdzenia unerwiające te mięśnie nie ulegają uszkodzeniu [Fot. 6].

W przypadkach z dłuższym okresem przeżycia (niektóre przypadki rodzinnej postaci SBZ) niedowłady i zaniki mięśni poprzedzone są wielomiesięcznym, a czasem wieloletnim okresem tzw. preparetycznym, kiedy dominują subiektywne objawy w postaci: bóli mięśni, kurczy i parestezji (Andersen i wsp. 1997).

d. Wybrane szczególne zagadnienia i problemy diagnostyczne

1. Objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (LMN)

Występowanie objawów uszkodzenia tylko dolnego neuronu ruchowego jako pierwszych objawów SBZ szacuje się na ok. 20% (Mitsumoto 1997, Hu i wsp. 1998). Chorzy, prezentujący w okresie

³ Różnicowanie dysfagii przedstawiono szczegółowo w Dodatku nr 4.

początkowym SBZ tylko takie objawy, stanowią niebagatelny problem diagnostyczny. Konieczna jest diagnostyka różnicowa z wieloma sporadycznymi oraz genetycznie uwarunkowanymi jednostkami chorobowymi jak: postępujący zanik mięśni (PMA), genetycznie uwarunkowany rdzeniowy zanik mięśni (SMA), wrodzony opuszkowordzeniowy zanik mięśni (SBMA), jednokończynowy zanik mięśni (z. Hirayama), wieloogniskowe neuropatie ruchowe (MMN), polineuropatie; wreszcie, zespoły wtórne; najczęściej towarzyszące chorobom limfoproliferacyjnym, rakom, schorzeniom immunologicznym czy metabolicznym. Klinicysta staje przed koniecznością przeprowadzenia wielu wysoce specjalistycznych i długotrwałych badań diagnostycznych w poszukiwaniu przyczyny występowania zaburzeń neurologicznych z objawami LMN (Katz i wsp. 1999). Jest to ta faza diagnostyki choroby, w której koniecznie trzeba wykluczyć zwłaszcza te maskujące (mylnie przypominające) SBZ schorzenia, które można leczyć przyczynowo (zwłaszcza neuropatie, nowotwory (Evangelista i wsp. 1996; Traynor i wsp. 2000). Uważa się, że nawet do 5-8% pacjentów z objawami sugerującymi SBZ jest chorych na inne schorzenia, w dużej części mogące być skutecznie leczone (Belsh and Schiffman, 1990, Traynor i wsp. 2000). Przegląd diagnostyki różnicowej początkowej fazy SBZ przedstawiono w Dodatku nr 3.

2. Nieklasyczne fenotypy kliniczne (nietypowe postaci choroby)

„Flail arm” (ramię cepowate) i „Flail leg” (noga cepowata) jako warianty SBZ
(użyte poniżej skróty to odpowiednio: FA-SBZ i FL-SBZ)

Jasne zdefiniowanie fenotypu „flail arm” czy „flail leg” jako wariantu SBZ ma istotne znaczenie w skróceniu diagnostyki zaburzeń neurologicznych występujących u chorego, oszacowaniu perspektyw rozwoju choroby oraz przewidywaniu standardu jakości życia chorego, jak też, określeniu rokowania dotyczącego jego przeżycia.

Flail arm – ramię cepowate (FA-SBZ)

Definicję fenotypu „flail arm” jako wariantu SBZ (FA-SBZ) przedstawił zespół profesora Nigela Leigh, z Londynu (Hu i wsp. 1998). U chorych na FA-SBZ stopniowo rozwija się: postępujący zespół symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn górnych, zwłaszcza w odcinkach proksymalnych. Nie towarzyszą mu początkowo (przez kilkanaście miesięcy) funkcjonalne objawy uszkodzenia LMN czy UMN w zakresie nerwów czaszkowych, kończyn dolnych czy tułowia. Charakterystyczną cechą zespołu „FA-SBZ” jest znaczne osłabienie mięśni (w skali funkcjonalnego osłabienia mięśni - MRC<3; max 5 pkt- zob. Dodatek - Słownik). Po dłuższym przebiegu choroby, u chorych stopniowo rozwija się pełnoobjawowe klasyczne SBZ (Hu i wsp. 1998).

Wydaje się, że wariant FA-SBZ, można historycznie odnieść do zespołu zaniku mięśni typu Vulpian-Bernhardt, opisywanego już w XIX wieku z ograniczonym osłabieniem tylko kończyn górnych, zwykle trwającym do kilku lat, w którym objawy np. opuszkowe występują w minimalnym stopniu (Mitsumoto i wsp. 1997, Hu i wsp. 1998). Jest to niezwykle ważne w aspekcie rokowniczym, gdyż chorzy z SBZ i objawami

opuszkowymi przeżywają zaledwie kilka-kilkanaście miesięcy. Należy też pamiętać, że zespoły zbliżone z definicji i obrazu klinicznego do „flail arm” w SBZ, opisali Katz i wsp. (1999) i Sasaki i Iwata (1999), jednak przyczyną ich pojawienia się nie był rozwijający się SBZ, tylko zmiany naczyniowe, pourazowe czy spondylotyczne w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego.

„Flail arm” występuje u ok. 10% chorych na SBZ, z częstością 9:1 (mężczyźni:kobiety), przy stosunku zachorowania wśród płci w klasycznym SBZ, 1,5:1. Wiek zachorowania w grupie „FA-SBZ” jest podobny jak w klasycznym SBZ. W czasie postępu choroby u chorych z „FA-SBZ” pojawiają się najczęściej objawy zajęcia LMN w kończynach dolnych (77%), a następnie objawy opuszkowe (56%). Najważniejszym jest fakt, że chorzy z „flail arm” **mają dłuższe przeżycia w stosunku do klasycznego SBZ: 57 miesięcy vs 39 miesięcy** (Hu i wsp. 1998).

Flail leg – noga cepowata (FL-SBZ)

Ten fenotyp SBZ został zdefiniowany również przez zespół profesora Nigela Leigh z Londynu. Chociaż, dokładne dane dotyczące występowania „flail leg” jako wariantu SBZ są jeszcze mało znane, definicja zespołu została przedstawiona na IX Spotkaniu European Neurological Society (ENS) w Mediolanie (1999), w ramach specjalistycznego kursu z zakresu Chorób Neuronu Ruchowego. Zespół „FL-SBZ” oznacza występowanie u chorego: dominującego, dystalnego, symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn dolnych, bez towarzyszących objawów funkcjonalnego uszkodzenia neuronów ruchowych (LMN i/lub UMN) w kończynach górnych, tułowi czy też w nerwach czaszkowych. W dalszym przebiegu choroby, u chorych stopniowo rozwija się pełnoobjawowe klasyczne SBZ.

Ta nietypowa postać SBZ, rzadko występująca i trudna do zdiagnozowania, prawdopodobnie znana była dawniej jako „polineuropatyczna postać SBZ” (ang. polyneuropathic form of ALS). W oparciu o pojedyncze dane z piśmiennictwa, wiadomo, że taki początek SBZ występuje u mniej niż kilku procent chorych (Mitsumoto, 1997). Bardzo istotny jest także fakt, że zespół „FL-SBZ” w przebiegu SBZ jest niekiedy **opacznie diagnozowany jako powikłanie zmian zwyrodnieniowych w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa**.⁴ Chorzy bywają poddawani niepotrzebnej i nieskutecznej operacji neurochirurgicznej (w naszym materiale mamy również udokumentowanych kilka takich przypadków).

3. Początki choroby – trudności i możliwe pomyłki w rozpoznaniu

Nierzadko pojawiają się trudności w odróżnieniu klasycznego SBZ od jednej z postaci chorób neuronu ruchowego (ang. Motor Neuron Disease MND), a mianowicie: pierwotnego stwardnienia bocznego - ang. Primary Lateral Sclerosis (PLS), postępującego porażenia opuszkowego - ang. Progressive Bulbar Palsy (PBP), postępującego zaniku mięśni - ang. Progressive Muscular Atrophy (PMA) (Strong i Gordon, 2005) (patrz też tabela w Dodatku nr 6).

⁴ Uświadamia to jak czasem zbyt łatwo identyfikuje się zmiany radiologiczne kręgosłupa z różnymi zespołami objawowymi, które mogą mieć swe źródło w zupełnie innych procesach niż zmiany kostne!

Dopiero kilkumiesięczna, czasem dłuższa, obserwacja chorego pozwala na prawidłowe ukierunkowanie diagnozy.

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 ok. 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 SBZ. Stąd, celowym jest poszukiwanie objawów uszkodzenia LMN w kończynach w badaniu EMG u chorych na PBP. W PMA pojawiają się cechy uszkodzenia tylko dolnego neuronu ruchowego: osłabienie i zaniki mięśni kończyn, szczególnie 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: do 30-40 lat. 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. To właśnie ono odpowiada za zaburzenia chodu pacjenta. Rzadko w PLS pojawia się powoli narastająca *dyszartria* typu spastycznego. PLS występuje u ok. 5% chorych na MND, progresja jest bardzo powolna, wieloletnia (Strong i Gordon, 2005).

Znany jest fakt, że pełnoobjawowe SBZ jest rozpoznawane z prawdopodobieństwem nawet do 95%, natomiast w mniej zaawansowanych przypadkach zaledwie w ok. 60% (Lewis i Rowland, 1988). Problemy diagnostyczne występują w początkowym okresie choroby, kiedy objawy kliniczne rozwijają się asymetrycznie i przez dłuższy okres mogą dotyczyć tylko dolnego lub górnego neuronu ruchowego. Często, początkowo w obrazie klinicznym choroby oprócz pojedynczych, ogniskowych objawów np. zaniku mięśni, wygórowania odruchów głębokich, pojawiają się niecharakterystyczne objawy subiektywne, takie jak drętwienia, cierpienia kończyn, osłabienie grupy mięśni czy bóle i kurcze mięśni (Mitsumoto i wsp. 1988, Belsh i Schiffman, 1990).

Objawy te czasem stają się przyczyną pomyłek diagnostycznych. I tak: jednostronne osłabienie ręki może być wynikiem uszkodzenia splotu barkowego, nerwu pośrodkowego czy łokciowego, objawem radikulopatii odcinka szyjnego kręgosłupa, zespołu mięśnia pochylego. Niekiedy błędnie postawione rozpoznanie radikulopatii wiedzie chorego do zabiegu operacyjnego, po którym niestety nie ma poprawy klinicznej, a objawy z uszkodzenia neuronów ruchowych rozwijają się dalej. Jednostronne osłabienie stopy może być objawem radikulopatii odcinka lędźwiowo-krzyżowego lub uszkodzenia nerwu strzałkowego.

Niekiedy pierwsze objawy SBZ wymagają różnicowania z wtętowym zapaleniem mięśni (ang. inclusion body myositis, IBM). Należy pamiętać, że objawy wtętowego zapalenia mięśni mogą rozwijać się także asymetrycznie lub ogniskowo, powodując osłabienie i zanik mięśni ksobnych kończyn (Genth, 2005, Oldfors i Lindberg, 2005). Objawy IBM mogą też występować w dystalnych odcinkach kończyn zwłaszcza w kończynie dolnej, w prostownikach i w zginaczu głębokim palców stóp. Osłabienie mięśni, naśladujące uszkodzenie dolnego neuronu ruchowego oraz objawy opuszkowe występują w przebiegu chorób złącza nerwowo-mięśniowego (miastenia) i wymagają różnicowania z SBZ. Objawy naśladujące

postępujące porażenie opuszkowe lub zespół uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (do objawów tych należą: dyzartria, dysfagia, obustronne objawy piramidowe), mogą występować w chorobie małych naczyń (tzw. zawały lakunarne). Dystalny niedowład i zanik mięśni należy diagnozować także pod kątem wieloogniskowej neuropatii ruchowej, w której pojawia się ogniskowy zanik z osłabieniem mięśni, (rozwijające się w mięśniach unerwianych przez odpowiednie nerwy obwodowe) (van Asseldonk i wsp. 2005). Proksymalny zanik mięśni z faskykulacjami i obecnością zespołu opuszkowego należy różnicować z genetycznie uwarunkowaną chorobą neuronu ruchowego, jaką jest rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni (choroba Kennedy'ego), jednak w którym często występuje ginekomastia. Symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych kończyn powinno być różnicowane z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Wnikliwa obserwacja chorego, badania EMG i genetyczno-molekularne pozwalają na odróżnienie tych dwóch schorzeń. W rzadkich przypadkach, SBZ należy różnicować z zespołami ogniskowego rdzeniowego zaniku mięśni jak np. typ łopatkowo-strzałkowy występujący u dorosłych. Może zdarzyć się także, że pierwsze objawy SBZ mogą być pomyłone z początkową fazą choroby Parkinsona. Objawami, które mogą być klinicznie mylnie interpretowane są: występowanie niezgrabności rąk, zaburzeń chodu, czy zmiana mowy na monotonna, cichą naśladującą mowę opuszkową. W niektórych chorobach neurodegeneracyjnych np. w chorobie Machado-Joseph'a występują objawy spastyczności i dystalnego zaniku mięśni, co może naśladować SBZ, ale objawom ruchowym towarzyszą wtedy ataksja mózdkowa, zaburzenia ruchów gałek ocznych, oczopląs i objawy pozapiramidowe.

Rozpoznanie SBZ wymaga dużego doświadczenia klinicznego. Warto rozpatrzyć możliwość występowania innego procesu chorobowego wobec obecności objawów nietypowych dla SBZ takich jak: brak objawów z UMN, brak objawów opuszkowych po około roku progresji choroby, wzrost poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, stwierdzenie zaburzeń czucia, obecność białka monoklonalnego w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym, nietypowy rozkład osłabienia i/lub zaników mięśni, nietypowy przebieg choroby oraz niecharakterystyczne zmiany w EMG jak: zwolnienie szybkości przewodzenia, obecność bloku przewodzenia czy nieprawidłowe potencjały czuciowe (Traynor i wsp. 2000).

Poniżej przedstawiono zespoły naśladujące SBZ, najczęściej spotykane w praktyce klinicznej. W ich przebiegu mogą pojawić się objawy naśladujące mieszany zespół uszkodzenia obu neuronów ruchowych, niekiedy tylko cechy uszkodzenia dolnego czy górnego neuronu ruchowego lub izolowane zespoły opuszkowe. Ponadto zestawienie schorzeń mogących wymagać różnicowania z SBZ umieszczono w Dodatku nr 3.

4. Różnicowanie SBZ

Zespół objawów uszkodzenia **dolnego i górnego neuronu ruchowego**, czasem także z objawami opuszkowymi, powinien być różnicowany z niżej wymienionymi chorobami i zespołami klinicznymi. Podano najważniejsze cechy występujące w tych schorzeniach natomiast nietypowe, nieobecne lub wyjątkowo rzadkie w SBZ.

mielopatia szyjna, zespoły korzeniowe szyjne, lędźwiowo-krzyżowe:

typowo występują bóle i korzeniowe zaburzenia czucia, objawy rozciągowe w badaniu klinicznym, niekiedy zaburzenia zwieraczy, brak zaburzeń opuszkowych

guzy rdzenia kręgowego:

często bóle opasujące tułowia, rdzeniowy poziom zaburzeń czucia, niedowład kończyn, mogą występować zaburzenia zwieraczy, nie spotyka się zaburzeń opuszkowych

uszkodzenie rdzenia - przewlekłe zmiany naczyniowe, cukrzycowe, po radioterapii:

zwykle mają charakterystyczny wywiad z występowaniem czynników ryzyka, przebieg przewlekły, nietypowy, objawy chromania rdzenia w wywiadzie

zespół post-polio:

objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, wiele lat (nawet do 40) po przebyciu infekcji wirusem polio, decyduje wywiad, charakter zmian klinicznych i badanie EMG /odnerwienie i reinerwacja/

syringomielia (jamistość rdzenia):

rozszerzeniowe zaburzenia czucia, mieszane niedowłady, artropatie, charakterystyczny obraz radiologiczny, powolna progresja

stwardnienie rozsiane:

często objawy uszkodzenia wielu innych struktur: objawy mózdkowe, zaburzenia czucia, uszkodzenia nerwów czaszkowych, w tym gałkoruchowych, zaburzenia zwieraczy, najczęściej przebieg z remisjami, typowy obraz MRJ i badania biochemiczne płynu mózgowo-rdzeniowego

zespół cieśni nadgarstka:

charakterystyczne nocne bóle, zaburzenia czucia w zakresie unerwienia n. pośrodkowego i typowy obraz EMG

monoklonalne gammopatie z neuropatią ruchową:

zwykle z przewagą uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, objawy ograniczone do mięśni unerwionych przez określony nerw, występują w wieku późniejszym, są łagodniejsze, częsta obecność paraprotein w PMR, surowicy lub moczu

wieloogniskowa neuropatia ruchowa:

objawy tylko z dolnego neuronu ruchowego, objawy ograniczone do mięśni unerwionych przez określone nerwy, cechy uszkodzenia pojedynczych nerwów obwodowych, w EMG- często blok przewodzenia

zapalenie mięśni z ciałami wtrętowymi:

dominują objawy z dolnego neuronu ruchowego, często asymetryczne, najczęściej późny początek zachorowania, w biopsji mięśnia stwierdza się m.in. ciała wtrętowe, w EMG – zmiany neurogenne obok miogennych

miopatia w przebiegu nadczynności tarczycy i przytarczyc:

rzadko może dawać objawy naśladujące SBZ, konieczne badania hormonalne

zespoły paranowotworowe:

zwłaszcza w przebiegu anaplastycznego raka oskrzeli, jelita, chłoniaków; mogą naśladować SBZ, częstsze są uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, poza tym - charakterystyczne cechy procesu nowotworowego, wysokie OB, CRP, wyniszczenie, nietypowy przebieg, kliniczny obraz uszkodzenia neuronów ruchowych

zatrucie metalami ciężkimi:

zwłaszcza ołowiem; bardzo rzadkie, decyduje wywiad i specjalistyczne badania w kierunku narażenia

łagodne fasykulacje:

częste u wielu zdrowych, nadpobudliwych osób, bez zaników mięśniowych, EMG prawidłowe

łagodna amiotrofia:

bez fasykulacji, zwykle ogniskowa, bez zmian w EMG

Wśród zespołów naśladujących postać opuszkową z pewnością należy pamiętać o wymienionych niżej:

miastenia:

charakterystyczna nużliwość mięśni, reakcja na blokery acetylocholinesterazy, badanie *EMG* typowe dla choroby

zespół Kennedy'ego:

jedna z dziedziczonych z chromosomem X chorób neuronu ruchowego, z powolnym przebiegiem, wieloletnim zespołem opuszkowym i cechami uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego. Często występują zaburzenia hormonalne, zwłaszcza ginekomastia i impotencja (rozpoznanie obejmuje badania molekularno-genetyczne)

syringobulia- (jamistość opuszki):

rozszerzenie zaburzenia czucia na twarzy, zespół Hornera, często z syringomielią

guzy podstawy czaszki:

często uszkodzony ciąg nerwów czaszkowych, pomocna diagnostyka radiologiczna

guzy otworu potylicznego wielkiego, głojaki pnia:

często uszkodzony ciąg nerwów czaszkowych, diagnostyka radiologiczna

5. Trudny dylemat neurologa: być rzetelnym formalistą, czy raczej słuchać zdrowego rozsądku i intuicji?

Wczesne rozpoznanie choroby ma niezwykle istotne znaczenie, jednak średni czas od chwili pierwszych zauważanych symptomów do postawienia rozpoznania jest długi i przeciętnie wynosi 13-18 miesięcy (Chio, 1999 & 2000). Proste porównanie tego czasu z przeciętnym przeżyciem w SBZ wskazuje, że od chwili diagnozy do momentu zgonu pozostaje zwykle już tylko około roku czasu. Opóźnienie rozpoznania częściowo związane jest z samą naturą choroby (niespecyficzność objawów, często początkowo bagatelizowanych przez chorych, w początkowej fazie również niestałość objawów), jak i czynnikami związanymi z funkcjonowaniem służby zdrowia oraz ze stopniem kompetencji i rzetelności lekarzy. Warto zwrócić uwagę, że niektóre badania wykazały, że największe opóźnienie rozpoznania SBZ wystąpiło właśnie w przypadkach, w których chorzy od samego początku zgłaszali się do neurologów (Chio, 1999, 2000). W wielu przypadkach może się okazać, że paradoksalnie nadmierna skrupulatność i rzetelność w przeprowadzaniu tak złożonej diagnostyki różnicowej (zob. Dodatek nr 1 i 2) wydłuża z konieczności okres „dochodzenia” do rozpoznania i działa na niekorzyść chorego? Wielu autorów sądzi, że kryteria El Escorial (Brooks i wsp. 2000, Dodatek nr 1) są zbyt restrykcyjne i utrudniają w praktyce postawienie rozpoznania w możliwie wczesnej fazie choroby (Ross i wsp. 1998). Dlatego autorzy ci nawet nie polecają aby komunikując się z chorym lekarz przekazywał mu informacje odnośnie wyników badań i rozpoznania używając terminów zapożyczonych z kryteriów El Escorial (czyli choroby „prawdopodobnej” lub „możliwej”). Klinicysta powinien sam rozsądzić na podstawie wiedzy i doświadczenia czy chory ma SBZ czy nie ma, jeśli nawet nie są spełnione wszystkie formalne kryteria dotyczące zajęcia UMN i LMN (Leigh i wsp. 2003). Jak zawsze w medycynie, oprócz standardów i protokołów liczy się też doświadczenie i intuicja lekarza.

Pośród szeregu tzw. „zasad dobrej praktyki” warto podkreślić jedną, która mówi, że należy co najmniej poważnie jeszcze raz przeanalizować całość przypadku i ew. zrewidować (już postawione) rozpoznanie, gdy okazuje się, że brak jest wyraźnych cech progresji choroby lub gdy u chorego pojawiają się nietypowe objawy (Traynor i wsp. 2000). Trzeba bowiem pamiętać, że **w codziennej praktyce częściej mamy do czynienia z nietypowymi objawami częstych chorób niż z chorobą rzadką** (jaka jest SBZ).

O czym neurolog nie powinien zapomnieć w początkowej fazie choroby:

- Ocenic VC (Leigh *et al.*, 2003)
- Zapisać wagę ciała
- Zlecić i zanotować wyniki podstawowych badań
- Enzymy mięśniowe (CPK, mioglobina)
- Testy wydolności wątroby (przed włączeniem Riluteku)

Na pewno warto w początkowej fazie choroby z objawami opuszkowymi wykonać badanie laryngologiczne, choćby po to, żeby wykluczyć laryngologiczne przyczyny dysfonii, lub ocenić czy jest niedowład strun głosowych, podobnie jak przy bólach kończyn warto sprawdzić np. parametry reumatologiczne CRP, itd.

6. Sporadyczne i rodzinne SBZ

Jeśli wśród rodziny chorego na SBZ nie stwierdzono przypadków tej choroby, taką chorobę określamy jako „sporadyczną” (sporadyczny SBZ=SSBZ, ang. sporadic ALS=SALS). Jeśli natomiast wśród członków rodziny chorego zdarzył/zdarzyły się przypadki choroby, wtedy nazywamy ją chorobą rodzinną (rodzinny SBZ=RSBZ, ang. familial ALS=FALS). Lekarz w momencie komunikowania pacjentowi rozpoznania SBZ z reguły zna już doskonale obraz schorzeń w rodzinie chorego a i sam chory, gdy zdaje sobie sprawę, lub zaczyna podejrzewać, że choruje na SBZ usilnie analizuje swoją rodzinę pod kątem występujących w niej chorób. Jednak, gdy SBZ zostało „formalnie” rozpoznane, jednym z pierwszych pytań chorego, zwłaszcza jeśli posiada dzieci albo rodzeństwo, jest pytanie: „czy choroba może być dziedziczna?”.

W ok. 5 do 10% wszystkich przypadków SBZ choroba występuje rodzinnie i jest uwarunkowana genetycznie (pozostałe przypadki to choroba sporadyczna – SSBZ). Jak się sądzi, w ok. 25% przypadków u jej podstaw leżą mutacje genu cytozolowej Cu/Zn zależnej nadtlenukowej dysmutazy SOD-1 (Broom WJ i wsp. 2005). Jak dotąd opisano ponad 100 mutacji tego białka z różnym typem dziedziczenia (www.alsod.org, Andersen i wsp. 2003). Gen kodujący SOD-1 znajduje się na ramieniu dłuższym chromosomu 21, w pozycji 22 (21q22), składa się z 5 egzonów⁵ i 153 kodonów. Rodzaj mutacji SOD-1 może mieć wpływ na wiek zachorowania, na przebieg choroby, na to, jakie objawy są dominujące, wreszcie na to jaki jest spodziewany okres przeżycia. 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 - przeżycia, powyżej 10 lat (Andersen PM, 2001, Jonsson PA, 2002). Są też mutacje SOD-1 z bardzo szybką progresją choroby takie jak: Ala4Val, Ala4Thr i His43Arg, gdzie średni czas przeżycia wynosi ok. 1 roku. Zdarzają się przypadki RSBZ nawet z 17-18 letnim przebiegiem choroby (mutacje: Gly37Arg, His46Arg, Gly41Asp, Gly93Asp) (Andersen i wsp. 1997, Mitsumoto, 1997). W przypadkach z dłuższym okresem przeżycia niedowłady i zaniki mięśni poprzedzone są wielomiesięcznym, a czasem wieloletnim okresem tzw. preparetycznym (przed wystąpieniem niedowładów), kiedy dominują subiektywne objawy w postaci: bóli mięśni, kurczy i parestezji (Andersen i wsp. 1997). Charakterystyczne jest, że obok uszkodzenia dolnego i górnego motoneuronu bardzo często pojawiają się objawy z innych układów. U niektórych chorych z mutacją Asp90Ala oraz Val14Gly obserwowano zaburzenia zwieraczy w postaci trudności z rozpoczęciem mikcji lub natychmiastowej konieczności mikcji. Opisywano również ataksję u pacjentów z mutacją Asp90Ala. Z kolei znaleziona po raz pierwszy w jednej ze skandynawskich rodzin mutacja Asp76Tyr (pierwsza odkryta mutacja w egzonie 3) prawdopodobnie odpowiada zarówno za objawy SBZ jak i za ośłupienie występujące wśród krewnych będących nosicielami tej mutacji. Najczęściej jednak występują objawy uszkodzenia układu autonomicznego, dotyczące głównie dystalnych części kończyn (zasinienie, oziębienie, obrzęki kończyn) (Andersen i wsp. 1997). Zdarza się również, że w badaniach autopsyjnych chorych zmarłych na SBZ związanym

⁵ Fragmenty DNA w genie, które zostaną „przepisane” na sekwencję aminokwasów w białku.

z mutacjami SOD-1 (Ala4Thr, Ile113Thr, Glu100Gly, Ala4Val) obok zmian dotyczących komórek ruchowych (rogi przednie rdzenia, pień mózgu i kora ruchowa) ujawnia się patologię w innych obszarach OUN, takich jak, drogi rdzeniowo-mózdkowe, czy sznury tylne, chociaż nie obserwowano u tych pacjentów za życia objawów świadczących o uszkodzeniu wspomnianych układów (Ince i wsp. 1996, Shibata i wsp. 1996).

Również mutacje w szeregu innych genów takich jak NF-H, EAAT2, NAIP, angiogenina, periferyna, SPG4, dynaktyna, VAPB, SETX, SBZIN, VEGF jak się wydaje mogą prowadzić do fenotypu choroby. Także w części przypadków „niedziedzicznego” czyli tzw. sporadycznego SBZ (SSBZ) chorzy wykazują mutację SOD-1. W takim przypadku, który można określić jako „pozorny” SSBZ brak ujawnienia się choroby w rodzinie może być związany z niepełną penetracją mutacji genu (Jones i wsp. 1995). Z tego powodu uważa się, że w przypadkach choroby o nietypowym przebiegu, gdy rozpoznanie następuje szczególną trudność wykonanie badania DNA w kierunku obecności mutacji białka SOD-1 może być bardzo pomocne, zwłaszcza, jeśli okaże się, że diagnozowany pacjent ma zmutowany gen SOD-1 (Andersen i wsp. 2003). Co więcej, w przypadkach jeśli mutacja ma dominujący charakter dziedziczenia (część mutacji SOD-1 taka jest) będzie to sugerować znacznie ostrzejszy przebieg choroby (Andersen i wsp. 1996 & 2003). W przypadkach rodzin, w których wykryto mutację SOD-1 można rozważyć (jednak tylko i wyłącznie wśród ochotników) badanie genetyczne u bezobjawowych krewnych I-szego stopnia, pamiętając jednak i zawczasu, przed podjęciem decyzji o badaniu, uświadamiając potencjalnych probandów, że pozytywny wynik będzie oznaczał ogromny stres, a gdy szczegółowy wywiad rodzinny będzie sugerować niepełną penetrację genu, mimo to nie będzie żadnej pewności, czy choroba się w ogóle rozwinie właśnie z uwagi na zmniejszoną penetrację. Aby ocenić, czy ma miejsce niepełna penetracja mutacji szczegółowy wywiad rodzinny musi koniecznie obejmować zarówno rodzeństwo chorego, jak też rodziców i dziadków oraz wszystkich potomków dziadków. W przypadku nietypowego przebiegu choroby i negatywnego wyniku badania DNA w kierunku mutacji SOD1, można rozważyć dodatkowo badanie na obecność mutacji innych genów, które są przyczyną innych schorzeń, jednak o symptomatologii częściowo „nakładającej się” (mającej pewne wspólne cechy, bb zwłaszcza zanik mięśni) na SBZ, takich jak: SMN1/2, czy receptor androgenowy. UWAGA! Nie ma potrzeby, a nawet nie jest wskazane wykonywanie badania DNA w przypadku SSBZ z „klasycznymi” objawami klinicznymi! (Andersen i wsp. 2005).

7. Zespoły SBZ z objawami innych schorzeń neurodegeneracyjnych (tzw. „SBZ-plus”)

Zespoły takie, zwane „SBZ-plus”, występują bardzo rzadko, stanowiąc mniej niż kilka procent przypadków SBZ (np. SBZ plus FTD 5%) [zob. Fot. 16, 18]. Można je rozpoznać wtedy (El Escorial, 1998), gdy do klasycznych objawów klinicznych SBZ (fenotyp choroby) dołączają się objawy uszkodzenia innych struktur OUN (np. zespół pozapiramidowy, móżdżkowy, czy otępienie zobacz Dodatek nr 1). W takiej sytuacji trudno myśleć o klasycznej chorobie z jej określoną progresją i przewidywalną długością przeżycia. Zespoły SBZ plus są klinicznie odrębne (dodatkowe objawy spoza klasycznego uszkodzenia ULM i LMN) i o nietypowym

przebiegu, na co niewątpliwie wpływa koincydencja dwóch procesów chorobowych.

Najczęściej spotyka się SBZ z otępieniem czołowo-skroniowym (ang. frontotemporal dementia, FTD), w którym, w odróżnieniu od otępienia typu Alzheimerowskiego (dla którego typowe są przede wszystkim zaburzenia pamięci i praksi⁶), fenotypowi SBZ towarzyszą objawy zaburzeń zachowania (behawioralne), zaburzenia funkcji wykonawczych i językowych, afazja z zaburzeniami fluencji słownej lub tzw. otępienie semantyczne⁷ (Lomen-Hoerth, 2004). Pamięć i praksa są w SBZ-plus relatywnie zachowane. Połączenie tych dwóch zespołów: SBZ i FTD może występować zarówno w sporadycznej, jak i rodzinnej postaci SBZ i było już znane w 1880 roku! Niekiedy subtelne objawy FTD (izolowanie się, trudno wytłumaczalne problemy materialne, zaburzenia krytycyzmu) wyprzedzają kliniczne objawy SBZ. W innych przypadkach, objawy FTD występują dopiero po ujawnieniu się objawów SBZ. Często zaś, w dalszym przebiegu choroby dominują objawy otępienia nad objawami uszkodzenia neuronów ruchowych, a przebieg choroby jest bardzo szybki (Tomik i wsp. 2000). Jeśli objawy SBZ występują wraz z chorobą Parkinsona, wówczas prezentacja kliniczna jest charakterystyczna i dla jednej, i dla drugiej choroby (cechy SBZ plus zespół hipertoniczno-hipokinetyczny). Objawy choroby Parkinsona najczęściej nie odpowiadają (lub bardzo słabo) na leczenie preparatami L-DOPA. Zapewne, najlepiej poznanym zespołem SBZ-plus jest SBZ + otępienie + parkinsonizm, występujący endemicznie u plemienia Chamorros, na Wyspach Guam (zob. Część II rozdz. b2). Opisano także pojedyncze przypadki SBZ z objawami uszkodzenia mózdzku oraz płasawicą.

⁶ Praksa oznacza zdolność wykonywania celowych złożonych czynności ruchowych przy nieobecności niedowładów i/lub porażen kończyn.

⁷ Brak zdolności zrozumienia i znaczenia słów (przy zachowanej „potoczności” mowy).

CZĘŚĆ II:**DLACZEGO JESTEM CHORY (CHORA) – TEORIE I HIPOTEZY
NA TEMAT PRZYCZYN POWSTAWANIA SBZ (PATOGENEZA)****a. Uwagi ogólne**

Zarówno chory, który chce zrozumieć lepiej swoją chorobę, ale w niewiele mniejszym stopniu i lekarz, który chce uaktualnić lub pogłębić wiedzę na temat SBZ i sięga po specjalistyczną literaturę doznają swego rodzaju szoku widząc już we wstępnym wykazie bez mała kilkanaście różnych hipotez-teorii dotyczących patogenyzy tej choroby, dodajmy, hipotez, z których każda ma jakieś rzeczywiste mniejsze lub większe umocowanie albo w wynikach badań eksperymentalnych lub klinicznych albo neuropatologicznych. Frustrujący jest też wniosek a zarazem pytanie, które narzuca się wobec takiej mnogości hipotez, a mianowicie: skoro tak dużo wiemy, i ta wiedza narasta, to dlaczego rokowanie jest ciągle tak samo złe i dlaczego teoretyczna wiedza nie przekłada się na postęp w leczeniu? Na to pytanie nie ma dobrej odpowiedzi, jakkolwiek częściowa odpowiedź zapewne tkwi w uwagach krytycznych na temat badań nad patogenyzą SBZ umieszczonych na końcu tej części. Stanowią one rodzaj „schładzającego prysznic”. Umieściliśmy je, ponieważ jest bardzo istotne zarówno dla chorego, jak i dla lekarza, aby potrafili krytycznie ocenić pojawiające się takie czy inne doniesienia na temat choroby, co nie znaczy pozostawali nadmiernie nieufnymi.

Wydaje się, że sam fakt mnogości teorii patogenetycznych, nie mówiąc już o różnicach w przebiegu i postaci choroby oraz obserwowanych zmianach patologicznych, przemawia za tym, że SBZ jest chorobą „heterogenną”, co oznacza, że jest zarówno chorobą polietologiczną jak też, że w każdym indywidualnym przypadku choroby różna jest rola poszczególnych domniemyanych mechanizmów chorobowych. Warto zwrócić uwagę na wzajemne związki poszczególnych omawianych czynników patogenetycznych. Specjalnie w tym celu w tej części książki szereg „kluczowych słów” (np. glutaminian, wolne rodniki, apoptoza, mitochondria, ekscytotoksyczność, SOD-1 i innych) odnoszących się do poszczególnych mechanizmów chorobowych wyłuszciliśmy i dodatkowo podkreśliliśmy. Zrobiliśmy to w celu lepszego uświadomienia jak bardzo są one wzajemnie splecione. Stąd m.in. jest bardzo trudno orzec, które z nich są pierwsze (pierwotne), a które wtórne (wynikające z tych pierwszych). Co więcej, jest bardzo prawdopodobne, że rola poszczególnych mechanizmów chorobowych zmienia się w czasie trwania choroby (np. nie można wykluczyć, że inne są mechanizmy zniszczenia komórek nerwowych w początkowej fazie choroby a inne w późniejszej?). Tak postawione zagadnienie ma zasadnicze znaczenie z punktu widzenia podejmowanych lub teoretycznie rozważanych prób terapeutycznych. Współczesna terapia (zwłaszcza farmakoterapia, ale dotyczy to też wszelkich innych form interwencji terapeutycznych) posługuje się pojęciem tzw. „okna terapeutycznego”, które ma dwojakie znaczenie. Po pierwsze, oznacza konkretny patomechanizm, którego zablokowanie przez odpowiedni lek prowadzi do wyleczenia bądź spowolnienia choroby oraz po drugie, oznacza optymalny okres czasu na zastosowanie danego typu leczenia. Jeśli zatem stwierdzamy, że SBZ jest heterogenna i że różne mechanizmy

patogenetyczne mają znaczenie w różnych fazach choroby oznacza to, że, mówiąc metaforycznie, nie tylko należałoby wiedzieć, które „okno” otworzy się, ale, co równie ważne – kiedy! Na ogół w większości chorób „okna terapeutyczne” otwarte są w początkowych fazach choroby i niestety tylko na krótko. Jednak niektóre „otwierają się” i w późniejszych fazach choroby. W rezultacie, gdybyśmy mogli bezbłędnie rozpoznać SBZ w bardzo wczesnej fazie, w fazie zaburzeń na poziomie komórkowym lub nawet subkomórkowym (niestety jest prawdopodobne, że jest to faza jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych!? (Aggarwal and Nicholson, 2002) i wiedzieć, jaki jest dominujący w danym indywidualnym przypadku choroby jej patomechanizm wtedy, być może już wśród obecnie znanych setek leków mogłyby się znaleźć bardzo skuteczne substancje, które jeśli nawet nie prowadząc do całkowitego wyleczenia, powodowałyby znaczne opóźnienie w powstawaniu objawów i spowolnienie tempa choroby. W chwili, gdy pojawiają się pierwsze symptomy choroby⁸ jest bardzo prawdopodobne, że wiele „okien terapeutycznych” jest już zamkniętych (niekiedy być może dawno?). Do tego zagadnienia wrócimy jeszcze omawiając próby zastosowania Riluzole (Rilutek).

W SBZ wybiórczo⁹ giną komórki piramidowe w korze mózgowej oraz motoneurony pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Nie jest jasnym, co jest przyczyną tej selektywności. Jest prawdopodobne, że nie tylko SBZ, ale inne schorzenia tzw. neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, czy choroba Parkinsona i wiele innych, rzadszych mają podobny mechanizm patogenetyczny natomiast to, co je różni jest właśnie pochodną tego, że z nieznanых powodów w każdej z tych chorób uszkodzenie dotyczy innych populacji komórek i innych struktur. W przypadku SBZ względnie selektywne uszkodzenie neuronów ruchowych niektórzy próbują tłumaczyć tym, że motoneurony pełniąc „egzekucyjne” funkcje dla całego układu nerwowego są najbardziej „przepracowane”. Faktem jest też, że to one najwcześniej wykształcają się w okresie embrionalnym i są aktywne już wtedy, gdy jeszcze nie ma wykształconego układu czuciowego (płód wykonuje ruchy związane wyłącznie z „wewnętrzna” aktywnością motoneuronów). Wygląda więc, że to one mają najdłuższy „staż” pracy spośród wszystkich neuronów w układzie nerwowym.

W miarę spójne i logicznie przedstawienie hipotez patogenetycznych nie jest łatwe m.in. z uwagi na wspomniane wzajemne związki pomiędzy różnymi mechanizmami. Warto uświadomić sobie, że „przyczyny” choroby to co innego niż „patomechanizmy”, jakkolwiek często bardzo trudno jest wyraźnie rozdzielić te pojęcia. Mówiąc o (przypuszczalnych) **„przyczynach”** choroby mamy raczej na myśli „czynniki sprawcze”. Do takich można zaliczyć np. zakażenie wirusowe, uszkodzające (neurotoksyczne) czynniki egzogenne, zaburzenie genetyczne (np. mutacja). Natomiast mówiąc o „mechanizmach patologicznych” myślimy o bardzo różnych zaburzeniach funkcji komórek i ich submikroskopowych struktur (np. mitochondria)

⁸ A przecież jeszcze z różnych przyczyn, które omówiliśmy w rozdziale na temat objawów klinicznych i rozpoznawania SBZ zwykle upływa wiele czasu do postawienia prawidłowej diagnozy!

⁹ Szereg obserwacji wskazuje, że „selektywność” uszkodzenia neuronów ruchowych nie jest absolutna ale raczej względna, ponieważ np. układy czucia także mogą ulegać uszkodzeniu w SBZ. Niewątpliwie jednak stopień uszkodzenia innych, „pozaruchowych” struktur jest znacznie mniejszy. Nieco więcej informacji na ten temat Czytelnik znajdzie w innych częściach książki.

i tkanek będących raczej rezultatem działania czynnika „przyczynowego”. Mogą to być np. uszkodzenie komórek w wyniku autoagresji (**mechanizm immunologiczny**), **stres oksydacyjny**, **ekscytotoksyczność**, **apoptoza** itp. Ten sam (hipotetyczny) czynnik sprawczy (np. wirus) może prowadzić do zniszczenia komórek na drodze różnych patomechanizmów (np. indukując autoagresję, lub apoptozę lub inne destrukcyjne mechanizmy). W praktyce ten podział (na czynniki sprawcze i patomechanizmy) zaciera się i np. za „leczenie przyczynowe” z pewnością każdy uznałby przeciwdziałanie infekcji wirusowej (pod warunkiem oczywiście udowodnienia, że choroba jest wywołana przez wirus!), ale też jako „leczenie przyczynowe” uznaje się blokowanie istotnych mechanizmów uszkodzenia komórek (przykładem może być stosowanie Riluteku blokującego ekscytotoksyczne uszkodzenie neuronów). Pojawiają się też wątpliwości semantyczne np. czy hipotezy „inwolucyjne” SBZ (mówiąc innymi słowy „starzenia się” komórek i tkanek) dotyczą „przyczyn” czy też odnoszą się raczej do zbioru „mechanizmów”? Ponadto warto uświadomić sobie, że hipotetyczna „przyczyna” mogła zaistnieć bardzo długo przed pojawieniem się choroby (nawet bardzo wiele lat!) a czasokres jej działania wcale nie musi być rozciągnięty aż do momentu objawowej choroby. Dotyczy to zarówno infekcji wirusowej jak i ekspozycji na domniemany czynnik toksyczny (np. metal ciężki). Te uwagi są jak nam się zdaje bardzo istotne dla chorych, ponieważ z reguły zadają sobie pytania typu: „co takiego w moim życiu mogło się wydarzyć?”, lub „co takiego robiłem” lub „z czym się stykałem” co mogłoby mieć związek z przyczyną choroby? M.in. właśnie z tego powodu tak trudne jest wykazanie związków przyczynowych między potencjalnym czynnikiem sprawczym a chorobą, ponieważ w momencie objawowej choroby po „czynnikach sprawczych” nie ma (może nie być) śladów, działają natomiast „patomechanizmy” i to one (z braku rzeczywistego sprawcy) uważane są za „przyczyny” choroby. Bardzo prawdopodobne, że tak jest w przypadku np. infekcji wirusowej. Tak więc SBZ jest chorobą, która może mieć różne przyczyny i różne patomechanizmy (to jest to co już uprzednio nazwaliśmy heterogennością), i zapewne dlatego ma też ona różne **postaci kliniczne**, a sam jej przebieg jest ponadto modyfikowany różnorodnymi, często indywidualnymi dla każdego chorego, czynnikami (np. jego profil genetyczny, „profil psychiczny”, ogólny stan zdrowia, inne towarzyszące choroby, etc., etc.).

Mając na uwadze te rozważania spróbujemy na początku pokrótce omówić sugerowane lub podejrzewane „przyczyny” SBZ, do których zaliczymy: infekcję wirusową, czynniki egzogenne (metale ciężkie, toksyczne egzogenne związki chemiczne), zmiany „inwolucyjno-starcze” oraz czynniki genetyczne (Punkty od 1 do 4). Więcej uwagi poświęcimy „mechanizmom” i wewnętrznym czynnikom patogenetycznym, takim jak: **ekscytotoksyczność**, **stres oksydacyjny**, **apoptoza**, **czynniki immunologiczne** (Punkty od 5 do 13).

b. Poszczególne teorie i hipotezy patogenetyczne

1. Infekcja wirusowa

Od bardzo dawna w literaturze pojawiają się hipotezy wirusowej patogenety SBZ. Wśród różnych argumentów „za” podawane są przykłady obserwacji autopsyjnych badań SBZ, w których stwierdza się niekiedy

zmiany typu neuronofagii [Fot. 19] uważane za charakterystyczne dla infekcji wirusowych. Pierwszym „podejrzany” mógł być wirus *polio*. Wirus ten wykazuje swoisty „tropizm” uszkodzając w znacznym stopniu selektywnie motoneurony rogów przednich, wywołując chorobę Heinego-Medina (poliomyelitis anterior). Nie wykazano jednak związków SBZ z przebytą infekcją wirusem *polio*. Tzw. zespół „post-polio” (duszność, epizody bezdechu, bóle w ukł. kostno-stawowym, objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego) pojawiający się nawet kilkadziesiąt lat po ostrej infekcji wirusem *polio*, choć jest zupełnie innym schorzeniem (o niejasnej patogenecie) wymaga różnicowania z SBZ (zob. Dodatek nr 3).

Obecnie próbuje się badać problem szeroko rozumianej **reakcji-odczynu zapalnego** w patogenecie SBZ (omówiono w pkt 6 poniżej). Jest bowiem jasne, że brak jest silnych „klasycznych” dowodów na infekcyjno-zapalną patogenetę choroby jak np. jednoznaczna korelacja z infekcją wirusową, czy typowe neuropatologiczne zmiany zapalne takie jak nacieki limfocytarne lub granulocytarne. Trzeba zaznaczyć, że np. wspomniane obrazy „neuronofagii” są raczej epizodycznymi „znaleziskami” patomorfologicznymi w SBZ.

2. Czynniki egzogenne (nie-biologiczne)

Hipoteza roli metali ciężkich w patogenecie SBZ opiera się na niektórych podobieństwach obrazu klinicznego zatrucia metalami ciężkimi (np. rtęć, ołów, mangan) i SBZ (zob. Dodatek nr 3 – różnicowanie SBZ). Poza analogiami symptomatycznymi dowodów na rolę zatrucia metalami w SBZ brak. Mangan oraz inne metale takie jak żelazo, miedź (także kobalt) jeśli nie są prawidłowo włączone w metabolizm komórek powodują powstanie **wolnych rodników** tlenowych, który to mechanizm leży u podstaw tzw. **stresu oksydacyjnego**. **Stres oksydacyjny** omówiono osobno poniżej (Punkt 5). Egzogennym związkiem, który zażywany doustnie może wywoływać objawy SBZ jest β -N-metyloamino-I-alanina. Związek wykryty w roślinach rosnących na wyspach Pacyfiku. Interesujące jest, że na tych wyspach (szczeg. Guam) występuje u ludzi szczególna postać SBZ połączona z objawami ch. Parkinsona i otępieniem. W patogenecie tej jednostki chorobowej postuluje się też rolę metali, a mianowicie uważa się, że niedobór Ca i Mg w diecie oraz, stwierdzony w wodzie i ziemi z okolic występowania tej choroby, nadmiar Al i Mn powodować mogą wtórną nadczynność przytarczyc, mobilizację Ca z kości, wzrost jelitowej absorpcji toksycznych metali, oraz następowe zdeponowanie Ca, Al i innych metali oraz Si w układzie nerwowym. Depozyty tych metali mogą powodować zwolnienie **transportu aksonalnego** i sprzyjać **akumulacji białek cytoszkieletu**, uruchamiając tym samym kaskadę nieprawidłowych reakcji neuronalnych i proces neurodegeneracji (Strong i wsp. 2005). Techniki „mapowania” rozkładu za pomocą promieniowania synchrotronowego (Synchrotron microbeam x-ray fluorescence technique- micro-SRXRF) pierwiastków (w tym metali ciężkich) w tkance nerwowej chorych na SBZ wskazują na różnice w akumulacji poszczególnych pierwiastków w porównaniu z grupą kontrolną (Szczerbowska-Boruchowska i wsp. 2004).

3. Zmiany typu inwolucyjno-„starczego”

Starzenie się jest zapewne związane z nawarstwianiem się różnych nieprawidłowości i dysfunkcji komórkowych zwłaszcza upośledzających uprzątanie **wolnych rodników**, procesy naprawy DNA, usuwania niepożądanych produktów metabolizmu lub **nieprawidłowych białek**. Warto pamiętać, że uszkodzenia DNA, jeśli nie mogą być naprawione są jedną z ważniejszych przyczyn uruchomienia procesu **apoptozy** czyli sui generis „komórkowego samobójstwa”. Często obserwowaną zmianą w SBZ jest duże nagromadzenie lipofuscyny¹⁰ [Fot. 8]. Gromadzenie lipofuscyny należy do zjawisk obserwowanych w mózgach starszych osób. Jest to prawdopodobnie epifenomen tych samych lub podobnych procesów, które są wynikiem narastających defektów metabolizmu komórek. Podobieństwo do „procesów starzenia się” mózgu jest o tyle interesujące, że (jak już wspomniano) motoneurony są pierwszymi zróżnicowanymi neuronami rdzenia w życiu płodowym a zatem mamy prawo twierdzić, że są też najbardziej „zmęczone życiem”. Nie ulegają one przecież ciągłej wymianie jak np. komórki nabłonkowe. Jeśli więc jakikolwiek czynnik zadziałałby uszkadzająco na układ nerwowy można przypuszczać, że to właśnie te „zmęczone” neurony pierwsze poddadzą się jego niszczycielskiemu wpływowi.

4. Czynniki genetyczne

Są to niektóre mutacje genów, spośród których najbardziej znana (i pierwsza odkryta) jest mutacja w genie **SOD-1** (obecnie znamy ponad 100 mutacji tego genu). Czynniki genetyczne wymieniamy tu tylko „dla porządku”, ponieważ wraz z całą problematyką rodzinnej (genetycznie uwarunkowanej) postaci SBZ zostały szerzej omówione w części pierwszej.

5. Stres oksydacyjny

Pojęcie to obejmuje różne procesy chemiczne prowadzące do powstania tzw. **aktywnych rodników tlenowych** (ang. reactive oxygen species **ROS**), które reagując ze strukturami lipidowymi komórek doprowadzają do ich zniszczenia. **Wolne rodniki** tlenowe powstają m.in. w wyniku niektórych reakcji chemicznych¹¹, przebiegających z udziałem pierwiastków takich jak Fe, Mn, Cu, Co i mogą mieć istotny udział w procesach leżących u podłoża wielu schorzeń, w tym SBZ. W przypadkach zaburzenia funkcji enzymu **SOD-1** (tak jest zwłaszcza w genetycznie uwarunkowanych przypadkach SBZ z mutacją genu **SOD-1**), którego zadaniem jest właśnie likwidacja aktywnych **rodników tlenowych**, powstawanie nadmiernej ich ilości jest jak gdyby „ułatwione”. **Wolne rodniki** doprowadzają też do tworzenia **nieprawidłowych białek** (Strong i wsp. 2005). Nieprawidłowe reakcje pomiędzy białkami i wybranymi pierwiastkami odbywają się na dwóch drogach. Pierwsza z nich, to

¹⁰ Kompleksu lipidowo-proteinowego uważanego za rodzaj komórkowego „magazynu odpadów”.

¹¹ Reakcja Fentona i Haber-Weissa.

sprzyszanie powstawaniu nieprawidłowych zmian **konformacyjnych białek**¹² i **aglomeratów białkowych** (akumulacji), do czego przyczyniają się jony Ca, Zn, Fe oraz Cu. Następna, to uszkodzenie struktury białek i ich denaturacja, jako wynik oksydacji katalizowanej przez metale. Te reakcje są wspierane przez pierwiastki o własnościach utleniająco-redukcyjnych: Cu²⁺, Fe³⁺, lub Mn²⁺. Uważa się, że wewnątrzkomórkowa akumulacja pierwiastków takich jak: Ca, Fe oraz Cu (Cassarino i wsp. 1999) doprowadza do uszkodzenia funkcji łańcucha oddechowego w **mitochondriach**. Problem dodatkowo komplikuje fakt, że sam enzym **SOD-1**, którego mutacja leży u podstaw ponad 20% przypadków rodzinnego SBZ jest zależny od jonów Cu i Zn. Stąd też nieprawidłowości w koncentracji, czy wzajemnej relacji tych pierwiastków powodują zaburzenia jego aktywności i uruchamiają kaskadę biochemicznych zaburzeń wiodących do niszczenia neuronów w SBZ. Warto pamiętać, że **wolne rodniki** nasilają uwalnianie **kwasu glutaminowego** wzmagając tą drogą (poprzez **ekscytotoksyczność**) swoje działanie uszkodzające (Yamamoto i wsp. 1998).

6. Odczyn zapalny i mechanizmy immunologiczne

Z pewnością SBZ nie jest „zapaleniem” w pełni tego słowa znaczeniu, a zwłaszcza nie jest to „klasyczne” zapalenie. Nie ma w nim zasadniczych elementów takich jak reakcja naczyniowa, **intensywne** procesy migracji leukocytów ze światła naczyń na zewnątrz do przestrzeni pozanaczyniowych czy odczyn podścieliska łącznotkankowego¹³. Jedyne co można w praktyce dostrzec w mikroskopie i co można by zaliczyć do elementów hipotetycznego „odczynu zapalnego” w SBZ to nacieki makrofagowe z pojedynczymi limfocytami [Fot. 17] widywane w istocie białej, w drogach piramidowych (jeśli pominąć wspomniane powyżej niezwykle rzadko sporadycznie spotykane cechy neuronofagii - przypisywanej infekcjom wirusowym).

W procesach zapalnych bardzo ważną rolę pełnią cytokiny (TNF, IL-1), które indukują i stymulują ekspresję molekuł adhezyjnych koniecznych dla formowania komórkowego odczynu zapalnego. Istnieją dość liczne doniesienia dotyczące podwyższonego poziomu cytokin w SBZ (zob. niżej). Nie stwierdzono natomiast zmian w poziomie molekuł adhezyjnych w surowicy krwi chorych na SBZ (Rentzos, 2005).

Badania immunohistochemiczne wykazały obecność szeregu czynników immunologicznych mogących brać udział w uszkodzeniu tkanki nerwowej w przebiegu SBZ (Lampson i wsp. 1995). Troost i wsp. (1992) wykazali obecność limfocytów cytotoksycznych (CD8) w rdzeniu kręgowym i tylko niewielką ilość limfocytów T-pomocniczych (CD4). Nie wykryto obecności limfocytów B. O stanie aktywacji immunologicznej świadczy obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC I i II) na powierzchni makrofagów/mikrogleju u chorych na SBZ (Ulvestad i wsp. 1994). Inni badacze stwierdzili obecność złogów immunoglobulin

¹² Więcej na temat roli patologicznych „konformerów” białkowych znajdzie Czytelnik poniżej.

¹³ Troost i wsp. (1990) odnotowali obecność nacieków limfocytarnych (limfocyty supresorowe/cytotoksyczne T) głównie w drogach piramidowych rdzeni chorych na SBZ.

w astrocytach i prawdopodobnie w neuronach. Ponadto obserwuje się zwiększoną ilość makrofagów, mikrogleju i reaktywnych astrocytów [Fot. 7] w miejscach uszkodzenia neuronów i dróg korowo-rdzeniowych (Adamek i wsp. 2002). Makrofagi są jednym z głównych źródeł cytokin. O hipotetycznej roli odczynu immunologicznego może świadczyć, że w przypadkach sporadycznych SBZ stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko zewnątrzkomórkowym epitopom podjednostki $\alpha 1$ napięciowo-zależnego kanału wapniowego typu-L, oraz obecność przeciwciał przeciw gangliozydom (GM1, GD1b).

Cytokiny w patogenezie SBZ

Cytokiny biorące udział w odpowiedzi immunologicznej mogą mieć działanie uszkodzające lub ochronne. Cytokiny, które badano w SBZ to głównie: TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, interferon gamma (Chiang i wsp. 1996). Klimek i wsp. (1996) stwierdzili wzrost interleukiny IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z postacią opuszkową SBZ. Również w 1996 roku Sekizawa i wsp. stwierdzili wzrost IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SBZ w porównaniu z grupą kontrolną. Ghezzi i wsp. (1998) stwierdzili immunohistochemicznie obecność TNF-alfa w rogach przednich rdzenia kręgowego u myszy z doświadczalną chorobą neuronu ruchowego (w przeciwieństwie do zwierząt kontrolnych). Ono i wsp. (2000) stwierdzili wzrost poziomu IL-6 w surowicy chorych z SBZ, który istotnie korelował z nasileniem choroby oraz pozytywną immunoreaktywnością IL-6 w naskórku chorych. W badaniach Poloni i wsp. (2000) stwierdzono, iż antygenowy TNF-alfa oraz jego receptor oceniane metodą ELISA miały statystycznie wyższy poziom u chorych z SBZ w porównaniu z grupą kontrolną, ale nie korelowały z nasileniem choroby, czasem trwania choroby czy utratą wagi ciała. Losy i Michałowska-Wender stwierdzili brak istotnych różnic w stężeniu IL-2 oraz znamieny wzrost TNF-alfa w surowicy krwi chorych z SBZ (Losy i Michałowska-Wender 2001).

W badaniach Losy i Wender (1996) stwierdzono też wzrost stężenia podklas IgG1 oraz IgG3 w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak również syntezę tych podklas na terenie ośrodkowego układu nerwowego u chorych na SBZ. Rozważana jest możliwość, że cytokiny takie jak IL-1 β i IL-6 aktywują cykllooksygenazę (zob. niżej).

Fosfolipazy i cykllooksygenazy i ich produkty w patogenezie SBZ

Najważniejsze przesłanki wskazujące na udział odczynu zapalnego w patogenezie SBZ wynikają z badań nad składnikami szlaku metabolicznego inicjowanego przez fosfolipazy, a następnie kontynuowanego przez kwas arachidonowy (produkt działania fosfolipaz) i jego metabolity, będące z kolei wynikiem działania cykllooksygenaz (COX-1 i COX-2). Te metabolity to: prostaglandyny (zwł. PGG2, PGE2), prostacyklina i tromboxan. Enzym COX-2 jest obecny w neuronach, astrocytach, makrofagach i komórkach mikrogleju. Wykryto go także w rogach przednich rdzenia kręgowego. Kiaei i wsp. 2005 stwierdzili podwyższony poziom cytozolowej fosfolipazy (cPLA-2) zarówno u myszy ze zmutowanym SOD-1 jak i w rdzeniach chorych zmarłych na SBZ. Ponadto stwierdzili neuroprotektoryjne działanie blokowania COX-2 u zmutowanych myszy (Kiaei i wsp. 2005). W badaniu przeprowadzonym przez Maihoffner i wsp. (2003)

stwierdzono podwyższoną ekspresję COX-2 w neuronach ruchowych, interneuronach i komórkach glejowych u chorych z SBZ. Ekspresja COX-1 natomiast ograniczona była do mikrogleju i nie wykazywała różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu tym również stwierdzono zwiększone stężenie PGE2 (głównego produktu COX-2) w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SBZ. W 2000 roku Drachman i Rothstein wykazali, że hamowanie COX-2 w kulturze organotypicznej rdzeni mysich (model mysy SBZ) ma działanie protekcyjne, chroniąc neurony ruchowe przed procesem neurodegeneracji (Drachman i Rothstein, 2000). COX-2 jest indukowany przez wiele cytokin prozapalnych m.in. interleukinę IL-1 β . Stężenie tej interleukiny jest wyraźnie podwyższone w rdzeniu kręgowym u myszy ze zmutowanym genem **SOD-1** i odgrywa rolę w **apoptotycznej** śmierci neuronów. Najwyraźniej więc, efektywność inhibicji COX-2 w badanym modelu jest wynikiem przetrwania wielu procesów, które mogą powodować narastające uszkodzenia motoneuronów i astrocytów. Jednym z nich jest indukowane prostaglandynami uwalnianie **glutaminianu** z astrocytów i z motoneuronów, co indukuje uszkodzenia **ekscytotoksyczne**. Inhibitory COX-2 również hamują procesy zapalne, wynikiem których jest produkcja **wolnych rodników**. Yasojima i wsp. (2001) stwierdzili w rdzeniach chorych na SBZ siedmiokrotnie większą ekspresję mRNA dla COX-2 w porównaniu z grupą nie-SBZ. Poziom mRNA dla COX-2 w chorobie Alzheimerera, chorobie Parkinsona, schorzeniach naczyniowych oraz w kontroli nie różnił się znacząco między chorobami. Ponieważ mRNA jest molekułą o bardzo krótkim czasie trwania (szybka degradacja), sugeruje się, że jej nadmierny poziom wskazuje na proces aktywnie toczący się, do czasu śmierci. Wyniki cytowanego badania potwierdzają rezultaty badań na modelu zwierzęcym SBZ (transgeniczna mysz SOD-1), w którym także stwierdzono nadmierną aktywność mRNA dla COX-2. Z drugiej strony niektórzy sugerują możliwy protekcyjny i antyapoptotyczny mechanizm działania COX-2 (Maihofner i wsp. 2003).

Almer i wsp. (2002) jako pierwsi opublikowali wyniki badań dotyczące aktywności PGE2 w płynie mózgowo-rdzeniowym u 17 chorych na SBZ w porównaniu z kontrolą. Stwierdzono 2-10-krotny wzrost poziomu PGE2 w płynie mózgowo-rdzeniowym u 82% chorych na SBZ w porównaniu z kontrolą. Autorzy sugerują, że ocena poziomu PGE2 może być markerem biochemicznym choroby oraz może stać się przydatna w ewentualnym monitorowaniu progresji oraz leczenia SBZ.

Wydaje się, że udowodnienie udziału COX-2 i prostaglandyn w mechanizmie degeneracji w przebiegu SBZ stwarza potencjalne możliwości terapeutyczne dla stosowania inhibitorów COX-2 u ludzi. Nie została jak do tej pory określona przyczyna zwiększonego poziomu COX-2 u chorych na SBZ. Według jednej z hipotez aktywacja receptorów glutaminergicznych NMDA, (receptory, których agonistą jest N-metylo-D-asparagian) u chorych na SBZ prowadzi do napływu do komórek jonów wapnia, co z kolei aktywuje kaskadę wtórnych przekaźników i czynników transkrypcyjnych, m.in. NF-kappaB, który z kolei aktywuje COX-2. Naszym zdaniem należy jednak zauważyć, że najważniejszym efektem napływu jonów wapnia, w wyniku silnej aktywacji receptorów glutamatergicznych NMDA (**ekscytotoksyczność**), jest prawdopodobnie aktywacja fosfolipaz (PLA2) i innych enzymów, które są wapniowozależne (aktywowane jonami wapnia). Takie wyjaśnienie odpowiada przedstawionym powyżej wynikom

badan nad COX-2 i prostaglandynami, bo to właśnie one są kolejnymi po PLA2 elementami opisywanego szlaku metabolicznego.

Podsumowując, istnieje wiele dowodów na zwiększoną ekspresję COX-2 w ośrodkowym układzie nerwowym chorych na SBZ. Nie wiadomo jednak, czy owa zwiększona ekspresja ograniczona jest tylko do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i odzwierciedla próbę ochrony przed dalszym uszkodzeniem, czy też ma bardziej złożone podłoże i dotyczy także innych układów i tkanek. Nie do końca jasne jest także, czy indukcja COX-2 wyróżnia SBZ spośród innych chorób neurodegeneracyjnych czy też jest cechą wspólną dla tej grupy schorzeń.

Komentarz krytyczny!

Fakt stwierdzenia wysokiego poziomu mRNA dla COX-2 w materiale autopsyjnym owszem przemawia za tym, że proces zapalny toczy się aż do ostatnich chwil życia chorego, ale nic nie mówi na temat **jak wcześnie te procesy ujawniają się, i czy w ogóle mają cokolwiek wspólnego z etiologią choroby!** Tzn. innymi słowy czy są rzeczywistą przyczyną czy też wtórnym, późniejszym procesem. To jest kolejny argument wpisujący się we wspomniane rozważania na temat „okien terapeutycznych”. Nawet stwierdzenie podwyższonego poziomu PGE-2 w płynie m-rdz nie dowodzi etiologii zapalnej bo w chwili pobierania płynu m-rdz, jeśli jest już postawione rozpoznanie choroby, oznacza to, jak wiemy, że przeciętnie minął rok od chwili wystąpienia objawów, a zapewne więcej (ile? nie wiemy) od rzeczywistego początku choroby! Raczej nikt nie zaproponuje pacjentowi nakłucia lędźwiowego (w celu pobrania płynu m-rdz) w czasie pierwszej wizyty u neurologa, wtedy gdy zauważył jakiegokolwiek niepokojące objawy, powiedzmy osłabienie siły ręki... O nikłej roli (jeśli w ogóle?) procesu immunologicznego (atak cytotoksycznych limfocytów lub przeciwciał przeciwko elementom komórkowym) świadczy brak pozytywnego efektu leczenia immunosupresyjnego.

7. Mechanizmy ekscytotoksyczne

Pojęcie ekscytotoksyczności odnosi się do uszkodzenia komórek nerwowych spowodowanego ich nadmierną i/lub przedłużoną stymulacją przez pobudzające neuromediatory (neuroprzekaźniki) takie jak kwas glutaminowy (**glutaminian**) lub asparaginowy (asparaginian)- co prowadzi do uszkodzenia i zniszczenia komórek poprzez gwałtowny napływ jonów wapnia. Z dwóch wymienionych aminokwasów główną rolę zarówno w fizjologii jak i patologii przypisuje się kwasowi glutaminowemu. Kwas glutaminowy działa za pośrednictwem receptorów, wśród których wyróżniono szereg różnych podtypów. Wyróżnia się kilka grup tych receptorów a mianowicie (w zależności od głównych agonistów) receptory jonotropowe¹⁴: typu NMDA, typu AMPA, receptory kainianowe (kwasu

¹⁴ Powiązane, a nawet można powiedzieć „tożsame” z kanałem jonowym czyli rodzajem „otworu” w błonie komórkowej w fazie aktywnej (np. pod działaniem agonisty) selektywnie przepuszczającego określone jony np. wapnia, lub potasu lub sodu.

kainowego) oraz tzw. receptory metabotropowe¹⁵. Ekscytotoksyczność odgrywa ważną rolę w wielu schorzeniach OUN, takich jak niedokrwienie/zawał mózgu, uraz mózgu i rdzenia a także padaczka. W wyniku nadmiernej aktywacji zwłaszcza receptorów jonotropowych (związanych z kanałem jonowym) typu NMDA dochodzi do napływu jonów wapnia i do otwarcia kaskady prowadzącej do śmierci komórki.

Wapń aktywuje liczne enzymy takie jak: proteazy (kalpaina-I niszcząca składniki cytoszkieletu oraz m.in. białka wiążące wapń), **fosfolipazy** (fosfolipaza A₂, której efektem jest pojawienie się **kwasu arachidonowego**) i fosfolipaza C. Enzymy i produkty ich aktywacji powodują degradację błon i białek z uwolnieniem **wolnych rodników**, których działanie określamy zbiorczo „**stresem oksydacyjnym**”. **Glutaminian** (zdysocjowany jon kwasu glutaminowego) jest najważniejszym pobudzającym neuroprzekaźnikiem w mózgu i rdzeniu kręgowym. Aby neuroprzekaźnik taki jak **glutaminian** nie powodował przedłużającej się stymulacji neuronu (postsynaptycznego, czyli „pobudzanego”) kluczowe znaczenie ma zdolność tkanki nerwowej do sprawnego usuwania neuroprzekaźnika z przestrzeni pozakomórkowej. Za mechanizm uprzątnięcia neuromediatora typu glutaminergicznego odpowiedzialne są astrocycy, wyposażone m.in. w specjalne białka błonowe tzw. przenośnikowe dla pobudzających aminokwasów (ang. excitatory aminoacid transporters EAAT). Dla astrocytów najbardziej charakterystyczne są: EAAT1 i EAAT2 [Fot. 20]. Niesprawność tego mechanizmu jest jedną z proponowanych przyczyn SBZ. Lin i wsp. (1998) stwierdzili nieprawidłowe formy mRNA dla białka EAAT2 w 65% sporadycznego SBZ w rejonach układu nerwowego dotkniętych przez chorobę. To nieprawidłowe mRNA w wyniku translacji powodowało powstanie niefunkcjonalnego lub łatwo poddającego się degradacji białka EAAT2.

Ścisłe związana z ekscytotoksycznym mechanizmem uszkodzenia, czy wręcz wywoływana przez działanie glutaminianu jest **apoptoza** (Martin i wsp. 1998).

Znane są liczne substancje blokujące receptory glutaminergiczne, jednak praktyczne zastosowanie ich jako farmaceutyków napotyka na trudności. Większość z nich, ma albo utrudniony dostęp wskutek nieprzechodzenia przez tzw. barierę krew-mózg i krew-rdzeń kręgowy (ang. Blood-Brain-Barrier BBB), albo też tak jak MK-801 (dizocilpine – antagonist receptoru NMDA), wykazują silne niepożądane działania uboczne (receptory glutaminergiczne pełnią zbyt liczne i zróżnicowane funkcje w OUN - stąd blokada nawet określonego typu receptora wywołuje wiele ubocznych skutków). Prawdopodobnie większe szanse na terapeutyczne wykorzystanie blokowania lub raczej modulowania mechanizmów ekscytotoksyczności tkwią nie w blokadzie receptora, ale w zahamowaniu uwalniania kwasu glutaminowego lub stymulacji jego wychwytu. Lekiem, który działa poprzez te właśnie mechanizmy jest Riluzole. Istnieją przesłanki, aby zastosować ten lek w urazie (Azbill i wsp. 2000), być może zwłaszcza w kombinacji z metyloprednizolonem (Mu i wsp. 2000) oraz w prewencji szkód niedokrwiennych rdzenia w trakcie operacji angiochirurgicznych na aorcie (Lang-Lazdunski i wsp. 2000). Badania te wyraźnie sugerują, że „okno

¹⁵ Receptory, które po złączeniu ze swoistym agonistą (substancją pobudzającą) aktywują specjalne białka (tzw. białka G) i dalej uruchamiają różne enzymy i przemiany metaboliczne w komórce.

terapeutyczne” dla Riluzole jest tak naprawdę otwarte raczej w sytuacjach „ostrej” ekscytotoksyczności...?

8. Apoptoza

Apoptoza¹⁶ to aktywny proces samodestrukcji komórki często przyrównywany do „samobójstwa”. Destrukcja jest efektem działania zaktywowanych w tym celu specjalnych enzymów zwanych *kaspazami*¹⁷. Apoptoza występuje zarówno jako prawidłowy proces organizmu (np. eliminacja klonów limfocytów, które mogłyby uszkadzać własne struktury organizmu) oraz jako zjawisko patologiczne – powodujące niszczenie prawidłowych i potrzebnych organizmowi komórek, np. po urazie [Fot. 26]. Można z grubsza wyróżnić 2 rodzaje powodów, dla których komórka uruchamia program samobójczej śmierci. Jest to **a)** droga sygnalizacji zewnętrznej, czyli „droga zewnątrzpochodna” (ang. „extrinsic pathway”), co można obrazowo określić jako „samobójstwo na rozkaz z zewnątrz” albo **b)** droga indukcji wewnętrznej, czyli „droga wewnątrzpochodna” (ang. „intrinsic pathway”), co z kolei można określić jako „wewnętrzny przymus”. W przypadku „a” apoptoza uruchamiana jest poprzez aktywację tzw. „receptorów śmierci” (najlepiej poznane to: białko Fas oraz TNF-receptor-1) poprzez złączenie się receptora ze swoistym aktywatorem, tzw. ligandem (odpowiednio dla wspomnianych receptorów są to FasL i TNF). Sytuacja „b” zachodzi, gdy komórka stwierdza u siebie poważne uszkodzenie (związane z mitochondrium lub DNA) lub wykrywa inny stan, który uznaje za zmuszający ją do autodestrukcji (np. zaprzestanie działania czynnika wzrostu, czynnika troficznego lub hormonu). Uszkodzenie komórki prowadzące do apoptozy może być efektem np. stresu oksydacyjnego, infekcji wirusowej, promieniowania jonizującego czy też egzogennej substancji, np. leku przeciwnowotworowego. Uszkodzenie prowadzące do apoptozy może też być pośrednim rezultatem ekscytotoksyczności. W „drodze wewnątrzpochodnej” apoptozy kluczową rolę odgrywa mitochondrium, a w nim rodzina białek typu *Bcl-2*. Część z nich ma działanie proapoptotyczne (najważniejsze to Bax, Bak, Bad) (Honig i Rosenberg, 2000, Zhang i wsp. 2000) a część antyapoptotyczne (najważniejsze to Bcl-2, Bcl-X_L). Uszkodzenie mitochondrium prowadzi do „wycieku” ważnego białka łańcucha oddechowego jakim jest cytochrom c, który łącząc się z cytozolowym białkiem aktywatorowym zwanym Apaf-1 (ang. apoptotic protease activating factor-1) doprowadza do aktywacji prokaspazy-9 i dalej do aktywacji „kaspaz egzekucyjnych”. Znanymi aktywatorami mechanizmów apoptozy są: białka receptorowe rodziny TNF/NGF, TGF-beta, neuroprzekazniki (np. NMDA, dopamina, glutaminiany), białko p53, białko prionowe, toksyny bakteryjne, beta-amyloid, glikokortykoidy czy preseniliny (Tortosa i wsp. 1997, Tatton i Chalmers-Redman, 1998, Martin 2000a).

W części VII znajdzie Czytelnik dokładniejszy „raport” na temat badań nad apoptozą i białkami z rodziny Bcl-2 i ich sugerowanej roli

¹⁶ Inny stosowany „synonim” to zaprogramowana śmierć komórki.

¹⁷ To grupa enzymów – proteaz cysteinowych, do której obecnie zalicza się 14 rodzajów. Część np. kaspazy 8,9,10 inicjują kaskadę aktywacji pozostałych kaspaz. Kaspazy „egzekucyjne” (niszczące białka komórki) to kaspaza 3 oraz 6 i 7. Do czasu aktywacji kaspazy występują w komórkach w formie nieaktywnej jako proenzymy.

w patogenezie SBZ. W tym miejscu chcemy tylko wspomnieć, że Yi i wsp. (2000) wykazali, że surowica od ok. jednej czwartej chorych z SBZ zawiera przeciwciała anty-Fas i indukuje *in vitro* apoptozę w ludzkiej neuroblastycznej linii komórkowej, (czego nie obserwowano w przypadku surowicy chorych na chorobę Alzheimera). Trzeba też wspomnieć jeszcze o pierwszym (w kolejności prezentacji) z podstawowych mechanizmów inicjowania apoptozy na „drodze zewnątrzpochodnej” jaką jest jej inicjacja poprzez połączenie receptora Fas (Fas/APO-1/CD95 nazywany „receptorem śmierci”) z jego ligandem (FasL). Fas łącząc się z ligandem (FasL) prowadzi do apoptozy komórki. FasL jest homologiczny z cytokiną TNF i wytwarzany jest przez komórki układu odpornościowego. Mechanizm ten jest wykorzystywany w wielu fizjologicznych procesach, m.in. sądzi się, że leży on u podstaw m.in. wytwarzania tolerancji immunologicznej. Warto wspomnieć, że wzmożoną ekspresję Fas i cechy apoptozy stwierdzili w neuronach rdzenia kręgowego poddanego przejściowej ischemii Sakurai i wsp. (1998). W interesującym eksperymencie Shin i wsp. (1998) wywołali długotrwałą ekspresję Fas w mózgu myszy po podaniu dootrzewnowym NMDA („wzorcowego” agonisty **receptorów glutaminergicznych**). Raoul i wsp. (2002) zaobserwowali, że dla motoneuronów znacznie silniejszym aktywatorem apoptozy jest Fas niż pozbawienie ich **czynników troficznych** czy **ekscytotoksyczność**. A zatem droga „zewnątrzpochodna” (poprzez receptor Fas) aktywacji apoptozy odgrywałaby znacznie większą rolę niż „wewnątrzpochodna”. W naszych badaniach obserwowaliśmy natomiast wzmożoną ekspresję receptora Fas w rdzeniu szczura po urazie (Adamek i wsp. 2002) [Fot. 27]. Chociaż pojawiły się sugestie dotyczące związku SBZ z porażeniem elektrycznym m.in. przez piorun; (Jafari i wsp. 2001) zasadniczo o ile wiemy oprócz Kurlanda i wsp. (Kurland 1992¹⁸ krytyczny przegląd literatury na temat związków SBZ z urazem) nikt konsekwentnie nie przetestował hipotezy o urazowym/niedokrwinnym czynniku, który również mógłby inicjować procesy autodestrukcji motoneuronów. Jest to raczej wątpliwe, ale teoretycznie chyba nie niemożliwe...?

Trzeba zwrócić uwagę, że tak naprawdę apoptozę zaobserwowano w licznych eksperymentach jednak wyłącznie na modelu zwierzęcym. Jeśli chodzi o „ludzkie” SBZ bezpośrednio apoptozy prawie nie udaje się stwierdzić (Tomik i wsp. 2005). Oczywiście trzeba pamiętać, że apoptoza będąc procesem bardzo szybkim nie może być stwierdzona w terminalnej fazie choroby, gdy już prawie nie ma śladów po neuronach. Nieco więcej na temat aktualnych badań nad rolą apoptozy przedstawiono w Części VII.

9. Uszkodzenie mitochondriów

Hipotezę o dysfunkcji mitochondriów w przebiegu SBZ wspierają fakty stwierdzane na poziomie ultrastrukturalnym: nieprawidłowa morfologia mitochondriów w biopsji końcowego nerwu ruchowego od chorych z SBZ (Siklos i wsp. 1996), wątrobie (Masui i wsp. 1985, Nakano i wsp. 1987) oraz mięśniach (Wiedemann i wsp. 1998). W badaniach metabolicznych stwierdzono redukcję aktywności oksydazy cytochromowej (Fujita i wsp. 1996), wzrost aktywności tylko dla kompleksu I oraz również kompleksów I i II łącznie (Browne i wsp. 1998). Uważa się, że zmiana funkcji mitochondriów w przebiegu SBZ jest związana ze **stresem oksydacyjnym**,

¹⁸ Nie stwierdzili związku SBZ z urazem mechanicznym.

co potwierdzono poprzez znalezienie zwiększonej liczby fosforylowanych grup karbonylowych, zarówno w korze ruchowej, jak i rdzeniu kręgowym (Shaw i wsp. 1995, Ferrante i wsp. 1997). W komórkach nieneuronalnych pochodzących od chorych z SBZ również stwierdzono obecność dysfunkcji mitochondriów, np. w limfocytach - wzrost cytozolowej koncentracji wapnia oraz osłabioną odpowiedź na fosforylację niesprzężoną z oksydacją (Curti i wsp. 1996). Tomblyn i wsp. (1998) wykazali, że u wielu z chorych na SBZ można stwierdzić także zaburzenia mitochondrialnej postaci dysmutazy nadtlenkowej typu 2, tj. SOD-2 zależnej od działania jonów Mn. Wydaje się jednak, że najistotniejsze, co trzeba pamiętać, to jest to, że uszkodzenie mitochondriów jest jedną z najważniejszych przyczyn **apoptozy** (zob. powyżej).

Białko proapoptotyczne Bad („BH3-domain only”) odgrywa kluczową rolę w **mitochondrialnym** mechanizmie neuronalnej **apoptozy**. Wang i wsp. (1999) wykazali w neuronach hipokampa, że białko Bad, defosforylowane pod wpływem napływu jonów wapnia do komórki (przez kanał wapniowy typu L, indukowany poprzez **glutaminian**) ulega translokacji z cytozolu do mitochondriów i indukuje apoptozę poprzez usuwanie działania protekcyjnego na błonę mitochondrialną, białek Bcl-2 i Bcl-X_L. Zauważmy, że już tylko w tym jednym powyższym zdaniu o białku Bad wymienione są jako „sprzęgnięte” trzy mechanizmy lub istotne czynniki patogenetyczne a mianowicie: glutaminian (a zatem ekscytotoksyczność), mitochondrium oraz apoptoza!

10. Patologie białek

Wiele zmian neuropatologicznych stwierdzanych w SBZ ma charakter agregatów białkowych. Agregaty¹⁹ mające często osobne nazwy spotykane są w komórkach nerwowych w uszkodzonych rejonach OUN. Są to „ciałka Buniny” [Fot. 9], wtręty „skeinowe” [Fot. 11], ciałka hyalinowe (szkliste) [Fot. 10a,b], ciałka „typu-Lewy” [Fot. 13], inkluzje bazofilne [Fot. 14]. Ich chemiczna zawartość jest różnorodna jednak większość z nich zawiera, przynajmniej w części, składnik ubikwitynowy. Dlatego wygodnym (a w wielu przypadkach jedynym praktycznym) sposobem ich uwidocznienia (wykrycia) jest zastosowanie w skrawku histologicznym badania immunohistochemicznego z przeciwciałem przeciwko ubikwitynie (tę metodę zastosowano w części w/w mikrofotografii [Fot. 11, 12, 13b,c, 24]. Ubikwityna²⁰ nie jest bezpośrednio zaangażowana w patogenezę SBZ, ale przyłącza się do wielu innych nieprawidłowych białek tworzących wtręty w chorobach neurodegeneracyjnych (zob. poniżej). Agregacje tworzy również białko **SOD-1**, którego, mutacje stanowią podłoże genetyczne części rodzinnej postaci SBZ. Pasinelli i wsp. 2004 wykazali, że zmutowane białko **SOD-1** wiąże się z antyapoptotycznym białkiem Bcl-2 w **mitochondriach**. Autorzy ci uważają, że agregacje białka **SOD-1** wiążąc Bcl-2 mogą w ten sposób współdziałać w indukcji **apoptozy**. Ponieważ zaburzenia białkowe,

¹⁹ Synonimy używane to: „wtręty” lub „inkluzje”.

²⁰ Niewielkie białko należące do grupy tzw. „białek szoku termicznego” grające również kluczową rolę w eliminowaniu patologicznych lub w danej chwili „niepotrzebnych” komórce białek. Agregaty ubikwitynizowanych białek mogą sugerować także dysfunkcję systemu eliminacji białek (tzw. proteasomu).

są tym, co szczególnie łączy patogenezę SBZ i innych schorzeń neurodegeneracyjnych zostaną one przedstawione właśnie w takim szerszym spektrum.

SBZ na tle innych neurodegeneracji

Od dawna, a na pewno od chwili, gdy opisano zespoły chorobowe łączące cechy SBZ, choroby Parkinsona i otępienia (z wyspy Guam) zainteresowanie budzi i jest szeroko dyskutowany problem, czy SBZ jest zupełnie osobną chorobą o unikalnym obrazie kliniczno-patologicznym, czy też istnieją związki (przyczynowe? wspólny patomechanizm?) z innymi degeneracyjnymi chorobami OUN. Przypadki, w których oprócz cech SBZ występują objawy innych neurodegeneracji nazywane są zespołami SBZ-plus (ang. ALS-plus) [Fot. 16, 18] (Tomik i wsp. 2000). Czy „neurodegeneracje mieszane” typu SBZ-plus to po prostu koincydencja dwóch schorzeń, czy też powiedzmy „SBZ o poszerzonym zakresie patologii” nie jest jasne, ale w niektórych przypadkach tak chyba jest. Np. znaleziona po raz pierwszy w jednej ze skandynawskich rodzin mutacja Asp76Tyr prawdopodobnie odpowiada zarówno za objawy SBZ jak i za otępienie występujące wśród krewnych będących jej nosicielami.

Jakie mechanizmy, lub jakie czynniki mogą łączyć różne choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimer, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, SBZ i bardzo wiele innych (w tym także choroba Creutzfeldta-Jakoba)? Przede wszystkim zwraca się uwagę, na fakt, że we wszystkich tych schorzeniach mamy do czynienia z patologicznymi formami białek (patologiczne konformacje). Przy czym część nieprawidłowych konformacji wynika z mutacji genu, ale część jest rezultatem procesów zupełnie nie związanych z zaburzeniami genetycznymi. Efektem tych procesów, które nazywa się nieprawidłowym „składaniem” białka (ang. misfolding) jest patologiczne białko (patologiczny „konformer”) z reguły wykazujące wydłużone odcinki o strukturze tzw. β -faldy, cechujące się albo zanikiem właściwej funkcji albo uzyskujące zupełnie nową, „niepożądaną” funkcję. Co więcej, te patologiczne białka tworzą poprzez szereg pośrednich faz, agregacje widoczne w mikroskopie świetlnym jako różnego rodzaju „wtręty” lub „ciałka” (struktura β -faldy ułatwia agregację białek). Agregaty białkowe mogą mieć właściwości cytotoksyczne, stymulujące **apoptozę** lub po prostu poprzez swą masę i sekwestrowanie innych białek mogą zaburzać prawidłowe funkcje procesów wewnątrzkomórkowych. W odniesieniu do każdej z wymienionych chorób neurodegeneracyjnych znaleziono białko, które tworzy „wtręty” („inkluze”), przy czym z reguły nie są to złoże wyłącznie składające się z jednego typu białka. Przykładowo, w chorobie Alzheimer jest to białko β -amyloidu tworzące tzw. blaszki starcze [Fot. 22], w przypadku choroby Parkinsona jest to α -synukleina tworząca ciała Lewy’ego [Fot. 23], w przypadku choroby Huntingtona - huntingtyna tworząca wtręty śródjądrowe [Fot. 24], wreszcie w przypadku choroby Creutzfeldta-Jakoba są to agregacje białka prionowego [Fot. 25]. Wymieniono tu przykłady tylko ważniejszych schorzeń neurodegeneracyjnych. Zainteresowanym możemy polecić inne przeglądowe publikacje na ten temat (Liberski i Mossakowski 2003, Bertrand i wsp. podrozdział J. Rafałowska 2005). Należy przyznać, że w porównaniu z tym co wiemy o zaburzeniach białkowych w tych wymienionych schorzeniach, to co wiemy w tym kontekście o SBZ jest nieporównywalnie skromniejsze i nie

układa się w jakąś logiczną całość. Agregacje białkowe (ich poszczególne rodzaje) w SBZ nie wydają się korelować ani z postacią choroby (jeśli pominąć agregacje SOD-1 w przypadkach rodzinnych) ani z jej agresywnością. Niewątpliwie są natomiast pomocne w autopsyjnym potwierdzeniu rozpoznania (choć formalnie niekonieczne) (Adamek i wsp. 2002).

Są jeszcze inne próby znalezienia wspólnego mechanizmu schorzeń neurodegeneracyjnych. Nota bene, literatura dotycząca patogenyzy innych niż SBZ neurodegeneracji wskazuje, że właściwie wszystkie postulowane mechanizmy chorobowe SBZ biorą lub mogą brać udział także w pozostałych neurodegeneracjach. Wspomnimy tu wysuwaną przez niektórych badaczy hipotezę wspólnego mechanizmu natury „zapalnej” ogniskującą się wokół roli opisanych wyżej czynników zapalenia takich jak COX-2. Powyżej przedstawiono już ten problem (COX-2 i PGE-2) w odniesieniu do SBZ, ale warto wspomnieć, że zwrócono też uwagę na rolę enzymu COX-2 w innych schorzeniach. W mózgu nadmierną ekspresję COX-2 stwierdzono w zawałach mózgu (martwica naczyniowego pochodzenia), chorobie Alzheimera (AD) oraz innych otępieniach. Ekspresja COX-2 wzrasta w różnych stanach patologicznych (najsilniej w procesach zapalnych). Produkty reakcji COX-2 (prostanoidy) są odpowiedzialne za cytotoksyczność w modelu zapalenia. Lukiv i Bazan (2000) wykazali, że IL-1 β oraz czynnik aktywujący płytki krwi indukują transkrypcję genu COX-2 w mózgu, co może być jednym z podstawowych mechanizmów zapalno-immunologicznych w AD. Ferencik i wsp. (2001) wykazali wysoką ekspresję COX-2 w degenerujących komórkach mózgu, zmniejszającą się po zastosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2: (Celcoxib i Rofecoxib). Leki te zmniejszają też nadmierną aktywację niektórych czynników transkrypcyjnych (PPAR- γ oraz jądrowy czynnik nFkB), które odpowiadają za inicjację transkrypcji wielu pro-zapalnych genów. Warto może wspomnieć, że zwrócono także uwagę na rolę COX-2 we wzroście i progresji wielu różnych typów nowotworów ludzkich (Shono i wsp. 2001).

Reasumując, wiele faktów łączy patogenęz SBZ i innych neurodegeneracji, jednak co do zmian białkowych, to jak już wspomniano, w SBZ wiemy relatywnie znacznie mniej niż w innych schorzeniach a zmiany „zapalne”, jak również wspomniano są raczej wtórne. Ponadto pamiętać należy, że przypadki „mieszane” czyli tzw. SBZ-plus stanowią zdecydowaną mniejszość wśród SBZ.

11. Niedobór czynników troficznych

Liczna grupa białek tzw. czynników wzrostu, takich jak FGF-1 (ang. fibroblast growth factor-1), IGF-1 (insulin-like growth factor-1), VEGF (ang. Vascular endothelial growth factor), GDNF (ang. glial cell line-derived neurotrophic factor), CNTF (ang. ciliary neurotrophic factor), pełni funkcje stymulujących lub „przyswajających” sygnałów, które komórki odbierają albo jako bodźce do proliferacji, albo stymulacji aktywności, albo przynajmniej jako sygnał w rodzaju „OK. możesz tu być – nie przeszkadzasz...”. Brak takiej sygnalizacji może „zmuszać” komórki do **apoptozy** na drodze tzw. wewnątrzpochođnej (zob. wyżej). Hipoteza „braku czynników troficznych” zakłada, że motoneurony gina, ponieważ z jakichś powodów zostają pozbawione oddziaływania przez czynniki wzrostu. Narai i wsp. (2005) odnotowali ochronne działanie insulino-podobnego czynnika

wzrostu (IGF-1) na modelu mysim SBZ. Podawanie rekombinowanych czynników wzrostu (zwłaszcza IGF-1) jest jedną z teoretycznie obiecujących strategii terapeutycznych. Również VEGF w modelu mysim SBZ wykazuje działanie neuroprotektcyjne (Zheng, 2004).

12. Zaburzenie transportu aksonalnego oraz zaburzenia funkcji cytoszkieletu

Prawidłowe funkcjonowanie neuronów, komórek posiadających wypustki długości nawet kilkudziesięciu centymetrów, jest krytycznie uzależnione od sprawnych mechanizmów transportu molekuł. Istnieją zarówno mechanizmy transportu w kierunku obwodowym (do zakończeń wypustek nerwowych), jak i w kierunku „ciała” neuronu (transport wsteczny). Transport wymaga zarówno prawidłowo zachowanego „cytoszkieletu”, jak i specjalnych białek zdolnych do przekształcania energii chemicznej w ruch mechaniczny. Zdaniem niektórych zaburzenia transportu aksonalnego stanowią najważniejszy mechanizm patogenetyczny SBZ (Kieran i wsp. 2005). Motoneurony, będąc komórkami o najdłuższych aksonach wydają się być „z natury rzeczy” szczególnie wrażliwe na zaburzenia transportu aksonalnego. Mogłoby to tłumaczyć względną selektywność uszkodzenia właśnie tych neuronów w SBZ. Zaburzenie transportu aksonalnego prowadzi m.in. do powstawania tzw. sferoidów, czyli kulistych eozynochłonnych tworów widywanych w różnych miejscach głównie w rdzeniu kręgowym. [Fot. 15]. Są to właściwie rozdęte aksony, w których nagromadzeniu uległy neurofilamenty i mikrotubule (są one składnikami budowy aksonów).

Nie bardzo jest natomiast jasne, w jaki sposób zaburzenie transportu prowadzi do śmierci całego neuronu a nie tylko do jego „dysfunkcji” (**apoptoza? agregacja białek?**). W niektórych przypadkach sporadycznych postaci SBZ stwierdzono zmiany w domenie KSP neurofilamentów H, zależne od mutacji genu (delecja, insercja dla NFH) (Figlewicz i wsp. 1994, Al-Chalabi i wsp. 1999). Hafezparast i wsp. stwierdzili, że mutacja łańcucha ciężkiego dyneiny, białka odgrywającego istotną rolę w transporcie aksonalnym prowadzi do degeneracji motoneuronów (Hafezparast i wsp. 2003).

13. Zaburzenia metaloprotein

Metaloproteiny macierzy (MMP) – endopeptydazy, zależne od cynku – rozkładają białka zlokalizowane pozakomórkowo. W układzie nerwowym uczestniczą one nie tylko w procesach fizjologicznych, jak: migracja i różnicowanie się komórek, mielinizacja, czy wzrost aksonów, ale także – w patologicznych, takich, jak na przykład: zapalenie, czy rozrost guzów glejopochodnych, wykazując wtedy działanie niekorzystne. Enzymy te są produkowane przez m.in.: 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 MMPs (Lorenzl i wsp. 2004). U chorych na SBZ stwierdzono, że stężenie MMP-9 w surowicy (Beuche i wsp. 2000) i płynie mózgowo-rdzeniowym było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (Iłżecka i wsp. 2001). W mysim modelu SBZ unieczynnienie genu kodującego MMP-9 przyspiesza przebieg choroby

i skraca czas przeżycia (Dewil i wsp. 2005). Czy to oznacza, że w SBZ metaloproteinaza w jakiś sposób „chroni” neurony przed degeneracją? Podwyższenie poziomu MMP-9 w surowicy Demestre i wsp. (2005) przypisują raczej skutkom uszkodzenia mięśni i nerwów obwodowych niż samym procesom w obrębie OUN (Demestre i wsp. 2005).

Naszym zdaniem jest wątpliwe aby metaloproteiny pełniły kluczową rolę w patogenezie SBZ (jako „przyczyna sprawcza”) ale jest bardzo prawdopodobne, a wręcz pewne, że ich aktywność może decydować o tym, czy substancja międzykomórkowa (tzw. matrix) ułatwia czy też utrudnia tworzenie nowych wypustek neuronów i ich rozgałęzianie a zatem procesy „adaptacyjne”. W trakcie trwania choroby, jeszcze funkcjonujące neurony „przejmują” unerwienie mięśni od neuronów „obumarłych” (efektem jest charakterystyczny wzorec neurogennego zaniku mięśni [Fot. 1a,b]. Już choćby tylko sprawność tego mechanizmu zależy od względnego „ułatwiania” (bądź utrudniania) tworzenia nowych połączeń synaptycznych a zatem od aktywności metaloproteinaz. Niewykluczone, że mogą one wpływać na przebieg i tempo choroby.

c. Krytyczne uwagi na temat hipotez patogenezy SBZ

Jak już wspomniano na początku tej części książki, lektura prac naukowych dotyczących patogenezy SBZ przyprawia o zawrót głowy, głównie dlatego, że poszczególne elementy „układanki” są dokładnie wymieszane. Dane dotyczące hipotezy „zapalnej”, czy roli apoptozy są jak „dowody” zgromadzone przez prokuratora w procesie poszlakowym... Są jakieś „ślady”, mniej lub bardziej przemawiające do wyobraźni „koincydencje” lub logicznie wytłumaczalne sekwencje zdarzeń, itp. tylko brak tego najlepszego z „narzędzi procesowych” jakim jest... **złapanie sprawcy na gorącym uczynku...!** (jakoś nie widać ani apoptoz ani zapalenia...)²¹. Część krytycznych uwag dotyczących niektórych postulowanych mechanizmów patogenezy przedstawiono powyżej (np. dotyczące hipotez zapalnych). Poniżej zestawiono najważniejsze uwagi - zastrzeżenia dotyczące zasadniczo wszystkich hipotez-teorii.

1. Teorie w większości nie, lub słabo wyjaśniają charakterystyczną dystrybucję zmian patologicznych w obrębie OUN.
2. W większości oparte są na eksperymentalnych modelach zwierzęcych, z których żaden nie reprodukuje pełnego obrazu choroby, który obserwujemy u ludzi.
3. Chociaż niosą pewne perspektywy terapeutyczne jednak w większości nie dają wskazówek dotyczących wczesnych metod diagnostyki choroby.

²¹ A jednak w procesach poszlakowych wyroki zapadają...!

CZEŚĆ III:**„KRYTYCZNE PUNKTY”
W CZASIE TRWANIA CHOROBY**

Życie składa się z chwil... Te „chwile” zazwyczaj układają się w pewne logiczne, „naturalne” ciągi-procesy takie jak wzrastanie, dojrzewanie, wspinanie się po szczeblach edukacji, kariera zawodowa, czy wreszcie starzenie się. Wiele chwil układa się w cykle, np. snu i czuwania, pracy i odpoczynku, cykle dni tygodnia, „rutynowe” dni świąteczne itd. Ale w życiu człowieka są chwile o szczególnie brzemennym znaczeniu. Są to chwile, w których dzieją się wydarzenia lub zachodzą przemiany nie będące prostą kontynuacją tego, co było wcześniej. Chwile, w których zmuszeni jesteśmy do gwałtownej przemiany, dokonania nagłego „zwrotu”, podjęcia istotnej decyzji. Po takich chwilach jesteśmy jakby „innymi ludźmi”, niby ci sami, ale już nie „tacy sami”. W takich szczególnych momentach życia doznajemy czegoś, co można przyrównać do zmian określanych w fizyce jako „zmiany fazowe” lub „zmiany fazy”, np. zmiany stanu skupienia wody. Woda stopniowo podgrzewana zmienia swe cechy fizyczne np. objętość, ale pozostaje „normalną” wodą. Jednak po przekroczeniu pewnej temperatury, w sposób „nagły” woda przemienia się w parę wodną (zmiana stanu). Niby dalej jest to woda, ale przecież jakby „całkowicie inna”, to już jest gaz. Jest to przykład „zmiany fazowej”. Podobnie w życiu człowieka istnieją takie chwile, w których zachodzi swoista „zmiana fazowa”. Można też określić ją jako „zmianę jakościową”. Bodźcem do takich „przemian fazowych” człowieka mogą być różne zdarzenia o charakterze pozytywnym (np. wielka wygrana w „Totolotka”, urodzenie się dziecka, zakochanie się itp.), ale jak chyba wszyscy zgodzimy się, co najmniej tak samo często o ile nie częściej i bardziej fundamentalnych przemian doznajemy pod wpływem zdarzeń negatywnych, bolesnych, tragicznych...

Takim wydarzeniem jest z pewnością moment zachorowania na poważną, chorobę nie mówiąc już o chorobie śmiertelnej, jaką jest SBZ. Oczywiście, sam taki bodziec nie koniecznie jest wystarczający aby dokonała się w człowieku „przemiana fazowa” ale w przypadku choroby takiej jak SBZ, rozpoznanie oznacza z reguły właśnie taką przemianę człowieka. Nawet ciężkie kalectwo, jeśli nie niesie realnych zagrożeń życia często po pierwszym szoku pozwala na „oswojenie się” i przejście do stanu „pozytywnej walki”, zawsze z jakąś nadzieją... Jakże trudniejsza jest sytuacja chorego na SBZ. Rozpoznanie tej choroby jest rzeczywiście jak wyrok śmierci w państwie bez ulaskawień i to wyrok śmierci na niewinnym... Jak bardzo godnym trzeba być, aby znieść taki wyrok i sprawić by ta przemiana była na przekór losowi, przemianą ku „fazie” lepszej, przemianą budującą a nie destrukcyjną... Tajemnica takiego sukcesu jest pewnie jedną z największych tajemnic człowieka. Pisząc i czytając o „punktach krytycznych” w historii choroby musimy pamiętać o tym jak wielką mają one wagę. Lekarze neurologzy muszą zdawać sobie sprawę, z tego, że są takie wizyty ich chorego na SBZ pacjenta, w przypadku których ten człowiek przed wejściem do gabinetu i po wyjściu z niego to będą jakby DWIE RÓŻNE OSOBY!!!. W wielu przypadkach tak różne, że „osoba-po” prawie nie będzie rozpoznawać w sobie „osoby-sprzed”...

a. Przekazanie diagnozy

Dla lekarza bycie „postańcem” przekazującym złe wieści należy do najgorszych, choć często nieuniknionych stron tego zawodu. Trzeba jednak pamiętać, że właśnie te chwile, gdy komunikujemy bardzo złą wiadomość w znacznej mierze decydują jak postrzegana jest nasza praca, a zatem i o naszym sukcesie zawodowym (Lind i wsp. 1989). Warto zapoznać się z szeregiem wypracowanych technik komunikacji na linii lekarz-pacjent w przypadkach wielu różnych śmiertelnych chorób (Doyle, 1996; Davies i Hopkins, 1997). Badania socjologiczne i psychologiczne wśród chorych na SBZ i osób opiekujących się nimi wskazują, że sposobu poinformowania chorego o rozpoznaniu w ok. połowie przypadków nie można uznać za satysfakcjonujący (Borasio i wsp. 1998, McCluskey i wsp. 2004). McCluskey i wsp. (2004) stwierdzili, że jakość komunikacji lekarz-pacjent oraz czas poświęcony na przedyskutowanie rozpoznania z chorym przekładają się jednoznacznie na stopień satysfakcji i akceptacji działań lekarza jak i innych osób uczestniczących w opiece i leczeniu chorego (McCluskey i wsp. 2004). Badania psychologiczne wyraźnie dowodzą, jak bardzo negatywne skutki powoduje bezduszne, obcesowe przekazanie pacjentowi rozpoznania choroby (Ackerman i Oliver, 1997). Gdy dojdziemy do przekonania, że chory ma SBZ winniśmy niezwłocznie zaplanować jego najbliższą wizytę w sposób szczególny, m.in. rezerwując na nią znacznie więcej czasu niż w przypadku „standardowej” wizyty. Rozmowę dobrze jest rozpocząć od pytań skierowanych do pacjenta, proszących go o wypowiedzenie się na temat jego własnej dotychczasowej wiedzy o jego chorobie i o tym, czy sam ma jakieś konkretne podejrzenia, co do natury jego choroby (pacjent często lepiej znosi przekazanie rozpoznania, jeśli pozwolimy mu odnieść wrażenie, że to właściwie on sam jest autorem rozpoznania). Sekwencja takiej rozmowy winna objąć nie tylko samo zakomunikowanie rozpoznania, ale (w kolejnych „etapach”) także pogłębienie medycznego i praktycznego znaczenia rozpoznania i koniecznie (przynajmniej wstępne) zarysowanie planu postępowania w najbliższym i dłuższym okresie czasu. Dobrze jest dostarczyć pacjentowi różne materiały dotyczące choroby, metod i organizacji zajmujących się szeroko pojętym wspomaganiem chorych na SBZ (np. www.alsa.org; www.mndassociation.org). W Polsce, póki co, nie ma stowarzyszenia jednoczącego chorych na SBZ i ich opiekunów itp²². Nasza Pacjentka Pani Bożena Józwiak, samotnie walczy i wspiera chorych, pomaga im, radzi jak żyć z chorobą i jest ich „telefonem zaufania”. Znakomitym pomysłem (Andersen i wsp. 2005) jest nagranie rozmowy z chorym na taśmie magnetofonowej a następnie wręczenie choremu taśmy z tym nagraniem, aby mógł jeszcze raz przyswoić sobie uzyskane informacje i przedyskutowane zagadnienia i aby mógł ich jeszcze raz posłuchać w domu np. wraz z rodziną. Jest to bardzo cenny i obecnie stosunkowo prosty sposób na to, aby chory nie spędził całego dnia „po” w warunkach „gonitwy myśli” i totalnego zdesperowania, lecz aby mógł wraz z najbliższymi jeszcze raz „przetrawić” to, co zostało mu przekazane. Należy zrobić co w naszej mocy, aby chory i jego (jej) rodzina nie został „pozostawiony samemu sobie”, i ułatwić mu profesjonalną kompleksową opiekę medyczną, logopedyczną, fizjoterapeutyczną, psychologiczną. Trzeba oczywiście

²² Właśnie powstała pierwsza polska strona internetowa n.t. SBZ: (<http://student.agh.edu.pl/~mkolasa/mnd/index.html>).

nakłonić chorego do dalszych regularnych wizyt w gabinecie neurologa. **NAJWAŻNIEJSZE:** nie wolno przekazywać rozpoznania w sposób „bezduszny”, obcesowy, bez odpowiedniego „nasączenia nadzieją”. Przykładowo można dodać coś w rodzaju: *„Oczywiście wszyscy jesteście mylni. Jeśli w toku choroby pojawią się symptomy, które mogłyby powodować powstanie wątpliwości, co do rozpoznania, wtedy wrócimy do niego jeszcze raz i ponownie je przeanalizujemy”*. **Każdy uczciwy, samokrytyczny i posiadający głęboką wiedzę lekarz rozumie, że ten zwrot nie jest czysto retoryczny!** Jednak kategorycznie dodając, że *„... ponieważ obecnie wszystko przemawia za rozpoznaniem należy podjąć i zaplanować wszelkie ważne decyzje, aby Pan/Pani mogła stawić czoło temu ciężkiemu wyzywaniu...”*.

b. Znaczne ograniczenie samodzielności ruchowej (utrata „samowystarczalności”)

Z czasem trwania choroby postępują zaniki mięśni, osłabienie kończyn, niedowład. Chory z trudem przystosowuje się do nowej sytuacji. Nielatwo jest zaakceptować brak samowystarczalności, liczyć na pomoc w ubieraniu, toalecie, w najprostszych czynnościach jak: czesanie się, podniesienie kubka z herbatą do ust, zapiczenie zegarka. Każde kolejne ograniczenie ruchowe wywołuje strach przed pełnym kalectwem i całkowitym uzależnieniem od innych. Przez długi czas chorzy bronią się przed używaniem wózka inwalidzkiego, jak najdłużej chcą pozostać chodzący, nawet kosztem upadków, mozolnego wędrowania paru kroków przez wiele minut i to z pomocą dwóch osób. Walczą z niemocą, bezwładnie zwisającymi rękami, opadającymi stopami i brakiem napięcia w stawach kolanowych. Obrona przed używaniem wózka inwalidzkiego jest zupełnie zrozumiała, często chorzy mówią: „jak już raz na niego siadę, nie wstanę więcej”. Brak możliwości samodzielnego poruszania się jest zakończeniem pewnego ważnego etapu w życiu, uświadamia zależność od innych, ograniczenia w życiu socjalnym, towarzyskim, najczęściej też ostateczne rozstanie się z pracą zawodową. Rzadko kiedy spotyka się chorych, którzy się nie poddają, poruszając się na wózku organizują swój czas, zmieniają pracę, nadal chcą być czynni i potrzebni. Nie wolno się zamykać w mieszkaniu, izolować od ludzi. Trzeba żyć najpełniej jak to możliwe, wpisując swoje kalectwo w codzienne życie otaczających ludzi, zarówno przyjaciół jak i obcych. Jesteśmy wykształconym społeczeństwem, umiemy akceptować inność, dostrzec drugiego człowieka, któremu należy pomóc. Jeśli zdarzają się postępowania nietolerancyjne i nieodpowiednie, to tylko chorzy potrafią nauczyć zdrowego, nierozumiejącego człowieka szacunku do kalectwa, choroby i skazania na wózek inwalidzki.

Oczywiście chory z narastającymi objawami SBZ nie może być zostawiony sam sobie. Piszemy poniżej o systemie wielospecjalistycznej opieki fachowej oraz zaopatrzeniu w sprzęt ortopedyczny czy konieczności specjalistycznej, łagodnej i indywidualnie dobranej rehabilitacji. Nie wolno zaniechać tych działań, wręcz przeciwnie, należy je wdrożyć jak najszybciej, ponieważ takie postępowanie zapewnia utrzymanie sprawności ruchowej chorego, tak długo jak to możliwe. Trzeba pamiętać o fachowej opiece oraz systematycznej, nadzorowanej przez specjalistę rehabilitacji także w aspekcie psychoterapeutycznym. Należy zachęcać chorych do wynajdywania swoich własnych rozwiązań i małych „wynalazków”

w udoskonalaniu wykonywania pozornie prostych, codziennych czynności. Chory na SBZ na pewno z radością powita każdą mozolnie, ale samodzielnie wykonaną czynność. Musimy im na to pozwolić!. Najlepszym komentarzem do powyższego tekstu są słowa naszej Pacjentki, zamieszczone na końcu tego opracowania.

c. Przerwanie komunikacji z otoczeniem

W SBZ występują dyzartryczne zaburzenia mowy, stopniowo nasilające się, ograniczające kontakt słowny z otoczeniem. Z czasem nasilenie zaburzeń mowy sięga anatrii (całkowity brak słownego porozumiewania się), pozbawiając chorego możliwości komunikacji z otoczeniem (zob. Część IVc). Zaburzenia mowy istotnie wpływają na obniżenie jakości życia chorych na SBZ oraz utrudniają pełny kontakt z chorym, jak też sprawowanie opieki medycznej (Cobble, 1998, Murphy, 2004). Częstość występowania dyzartrycznych zaburzeń mowy u chorych na SBZ szacuje się, wg różnych autorów, do 40, a nawet 70% (Carpenter, 1978, Rosen, 1978). Dyzartria w SBZ może wystąpić w przebiegu dwóch procesów patologicznych: obustronnego uszkodzenia dróg korowo-jądrowych i/lub uszkodzenia opuszkowych jąder ruchowych lub ich włókien nerwowych (zob. Tabela nr 1). Uszkodzenia dolnego lub górnego neuronu ruchowego w pniu mózgu determinują występowanie jednego z trzech typów dyzartrii w SBZ: dyzartrii spastycznej, wiotkiej i mieszanej (kombinacja uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego w pniu mózgu) (Dworkin i wsp. 1980, De Paul, 1988). W dyzartrii spastycznej (porażenie rzekomoopuszkowe) stwierdza się skróconą artykulację głosek, zmniejszenie częstości i wysokości tonu głosek, nieprawidłowe akcentowanie, głos szorstki i częste zamienianie samogłosek. W dyzartrii wiotkiej (porażenie opuszkowe) występują objawy nosowania zamkniętego z emisją powietrza przez nos i charakterystycznym słyszalnym wdechem, skrócenie fraz oraz monotonia wysokości dźwięków wraz z tzw. diplofonią mowy (mowa „mokra”). W najczęściej spotykanej dyzartrii mieszanej (uszkodzenia opuszkowo-rzekomoopuszkowe) stwierdza się znaczne zaburzenia artykulacji dźwięków, spowolnienie mowy, nosowanie zamknięte, szorstki głos, zaburzenia prozodii i tempa wypowiedzi, przedłużenie interwałów między dźwiękami i znacznie wydłużoną fonację.

Ustalenie rozpoznania dyzartrii, przeprowadzone przez lekarza neurologa, nadal opiera się na ocenie perceptualnej (zaburzenia mowy oceniane w oparciu o to co lekarz usłyszy), która jest subiektywna i niepełna oraz na badaniu klinicznym. Skojarzone występowanie dyzartrii i innych objawów neurologicznych, stopień nasilenia zmian mowy w czasie, pomagają często w prawidłowym zdefiniowaniu rodzaju występującej dyzartrii, a tym samym określeniu obecności objawów opuszkowych czy rzekomoopuszkowych. Obiektywna ocena samych zaburzeń dyzartrycznych jest nadal niepełna. W klinicznych, tzw. globalnych skalach oceny chorego z SBZ analizuje się w punktach także nasilenie dyzartrii np. w skali Norrisa, Appel’a, czy też w skali oceny funkcjonalnej chorego (ALSFRS). (zob. Dodatek nr 6). W 1989 Hillel i wsp. opracowali dziesięciostopniową skalę oceniającą nasilenie zaburzeń mowy u chorych na SBZ (10 punktów - prawidłowa mowa, 0 punktów – anatria). Najpełniejszą i najwłaściwszą ocenę stanu komunikacji powinien przeprowadzać logopeda. Takie są europejskie standardy postępowania. Należy życzyć sobie, żeby chorych na

SBZ, w każdym większym mieście Polski, mógł oceniać i rehabilitować logopedycznie wykwalifikowany logopeda. Ten sposób postępowania daje chorym szansę na dalsze aktywne życie wśród rodziny, przyjaciół i społeczeństwa.

Mowa (funkcje językowe) w SBZ jest stosunkowo dobrze zachowana, chociaż zaburzenia językowe mogą występować u części chorych z zaburzeniami wyższych czynności mózgowych²³, zwłaszcza typu czołowego (Bak i Hodges, 2004). Czasami deficyt funkcji językowych jest tak minimalny, wykrywany tylko w testach neuropsychologicznych oceniających funkcję płatów czołowych (Cobble, 1998). W ciągu ostatniego dziesięciolecia zwrócono uwagę na możliwość występowania **zaburzeń poznawczych (kognitywnych)** u chorych na SBZ **bez otępienia** (Hetta i Janson, 1997). Badania przy użyciu pozytronowej tomografii emisyjnej uwiarygodniły u chorych na SBZ zmniejszenie metabolizmu glukozy w korze mózgu i układzie limbicznym (Ludolph i wsp. 1992). Badanie chorych na SBZ bez otępienia oraz chorych na SBZ i otępienie przy pomocy metody SPECT wykazały u jednych i u drugich redukcję przepływu w okolicy czołowej i przedniej skroniowej w porównaniu do kontrolnej grupy zdrowych. W przypadkach, w których występowało otępienie, redukcja przepływu była większa (Talbot i wsp. 1995). Wyniki te wskazywałyby na istnienie pewnej ciągłości procesów patologicznych i znacznie szersze spektrum lokalizacji zmian w SBZ.

d. Zaburzenia oddychania, lęk, świadomość odchodzenia, umierania

SBZ jest chorobą postępującą i nieuleczalną. Postawienie prawidłowego rozpoznania choroby, mimo, że nie jest prostym czy krótkotrwałym procesem diagnostycznym jest dopiero początkiem postępowania lekarskiego z chorym. Brak możliwości skutecznej terapii przygotowania narzuca konieczność umiejętne postępowania z chorym, przygotowania go do przyjęcia diagnozy choroby, pomocy w reorganizacji życia domowego i zawodowego. Postępowanie lekarskie wymaga wielkiej dyplomacji i nawiązania serdecznego kontaktu z chorym, który obciążony informacją o śmiertelnej chorobie często popada w depresję, lęk i brak motywacji do uczestniczenia w jakimkolwiek działaniu rehabilitacyjno-objawowym (Chio i wsp. 2001, 2004a). Depresję wśród chorych na SBZ są dość częstym zjawiskiem (Montgomery i Erickson 1987, Leigh i Ray-Chaudhuri 1994). Wydaje się, że należy rozpatrywać je jako reakcje na nieodwracalne i postępujące kalectwo, lecz nie można wykluczyć ewentualnego wpływu zmian anatomopatologicznych i biochemicznych.

W dotychczasowych badaniach nie zaobserwowano zwiększenia odsetka samobójstw w grupie chorych na SBZ (Bak i Hodges, 1994). Udowodniono, że choroba ta wiąże się z dużym napięciem niezależnie od stanu jej zaawansowania zaś, co przewidywalne, trudności w akceptacji choroby wzrastają wraz z nasileniem ciężkości objawów. Na stopień trudności adaptacyjnych mają również wpływ trudności komunikacyjne pacjentów oraz stosowane sposoby ich przewycięzania (Carrol, 1993). Nie

²³ Uwaga, nie chodzi tu o chorych z towarzyszącym otępieniem typu czołowego (SBZ-plus) ale chorych z subtelnymi zaburzeniami funkcji językowych, u których NIE STWIERDZA się otępienia.

można zapominać, że dramatyczny przebieg choroby nie upośledza świadomości chorego - często konieczne jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych lub nasennych. Chorzy często wymagają także wsparcia psychoterapeuty (Chan i Sinaki 1996, Gelinias 1997). Kolejne wizyty (najczęściej co 2-3 miesiące) mają na celu ocenę progresji choroby, ewentualnych postępów rehabilitacyjnych, oraz stworzenie maksymalnie najlepszych możliwości opieki dla chorego w domu. W miarę postępu choroby nasilają się zaburzenia ruchowe, postępuje dysfagia co prowadzi często do niedożywienia (ok. 70% chorych na SBZ), narasta dysfonia i dyzartria, ograniczające porozumiewanie się chorego z otoczeniem. Z czasem pojawiają się zaburzenia oddechowe. Narastające objawy choroby nie są wskazaniem do stałej opieki szpitalnej, wręcz przeciwnie, tak długo jak to możliwe należy umożliwić choremu pobyt w domu. Istnieją obecnie różnorodne możliwości wspomagania ruchowego chorego (wielofunkcyjne wózki i łóżka rehabilitacyjne), prowadzenia sztucznego odżywiania, początkowo przez zgłębnik dożołądkowy a następnie przez gastrostomię, zabezpieczenie kontaktu z otoczeniem przez komputerowe systemy „alfabetyczne”, wreszcie umożliwienie chorym z niewydolnością oddechową sztucznej wentylacji w warunkach domowych, dzięki przenośnym respiratorom (zob. Część V).

Narastające objawy choroby, u świadomego swego stanu pacjenta, powodują nasilenie się lęku przed odejściem. Chorzy boją się śmierci, lękają się umierania, często pytają co ich czeka w ostatnich chwilach. Chory w stanie terminalnym ma prawo sam wybrać miejsce śmierci (dom, szpital, hospicjum). Jest to potwierdzeniem jego autonomii. Piszemy poniżej, w rozdziale o opiece paliatywnej jak ważna jest wielopłaszczyznowa opieka i pomoc, współpraca ze specjalistyczną grupą opieki paliatywnej, zwłaszcza w chwilach umierania. Ważnym jest, aby jasno i prosto dyskutować z chorym na ten temat, udzielić mu wsparcia duchowego, także zapewnić wsparcie religijne, jeśli chory życzy sobie tego. Chorego w fazie terminalnej należy wspomóc także farmakologicznie. Do łagodzenia niepokoju i terminalnej dezorientacji powodowanych przez hiperkapnię zaleca się stosowanie neuroleptyków np. Chlorpromazyna 12,5 mg co 4 - 12 godzin, p.o., i.v. lub p.r.). W zaburzeniach oddechowych (dyspnoe) i/lub bólu zaleca się stosowanie opioidów lub kombinacji opioidów z benzodwiazepinami. Dawki leków powinny być tak dobierane, żeby nie powodować groźnej dla życia depresji oddechowej (Sykes i Thorns 2003, Mitsumoto i wsp. 2005). W krótkich atakach nasilenia zaburzeń oddechowych stosuje się leki p-lękowe (Lorazepam 0,5-2,5 mg podjęzykowo). W zaburzeniach oddechowych trwających dłużej niż 30 minut należy podawać morfinę (2,5 mg po 4-6x/d). Przy nasilonych zaburzeniach oddechowych podaje się morfinę podskórnie lub dożylnie zaczynając od 0,5 mg/godz i indywidualnie dobierając dawkę leku. Stosowanie tlenoterapii (nasila retencję CO₂) zaleca się **tylko** jeśli wystąpi hipoksja (Andersen i wsp. 2005).

CZĘŚĆ IV:**WYBRANE ZAGADNIENIA DIAGNOSTYKI SBZ**

Ramy tej książki nie pozwalają na przedstawienie wszystkich zagadnień dotyczących różnych metod diagnostycznych używanych w procesie rozpoznawania SBZ jak również wszystkich aspektów klinicznych choroby. Gdzieś pomiędzy lekarzem pierwszego kontaktu, a przede wszystkim neurologiem, który „towarzyszy” choremu w jego cierpieniu a neuropatologiem, który ostatecznie „pieczętuje” rozpoznanie jest wiele miejsc i momentów gdy potrzebna jest albo pomoc przedstawicieli bardzo różnych dyscyplin, nie tylko ściśle medycznych, albo przynajmniej pogłębiona wiedza neurologa, bądź lekarza rodzinnego. Pewnie warto by omówić szerzej np. aspekty neuropsychologiczne SBZ, socjalno-rehabilitacyjne. Być może dokonamy tego w ew. następnych wydaniach?

Tymczasem postanowiliśmy przekazać nieco informacji na temat trzech zagadnień. Dwa z nich to bardzo istotne metody wspierające rozpoznanie SBZ, a mianowicie: neuroobrazowanie oraz badania elektrofizjologiczne. Od razu należy w tym miejscu zaznaczyć, a właściwie powtórzyć to, co już było napisane, że nie istnieje jakaś pojedyncza metoda ani biochemiczna, ani neuroradiologiczna, ani molekularno-genetyczna²⁴, która by pozwalała na jednoznaczne postawienie rozpoznania. Trzecie zagadnienie dotyczy diagnostyki i w ogóle problematyki laryngologicznej SBZ. Część tę powierzyliśmy specjaliście laryngologowi (Dr n. med. J.Tomik), który od wielu lat zajmuje się m. in. chorymi na SBZ.

a. Diagnostyka neuroobrazowa SBZ

Najnowsze techniki neuroobrazowania, zwłaszcza przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ) umożliwiają detekcję zmian funkcjonalnych tkanki mózgu jak również, w niektórych przypadkach, mikrozmiian morfologicznych. Techniki obrazowania MRJ, o których mowa to zlokalizowana spektroskopia MRJ, obrazowanie funkcjonalne wykorzystujące odmienne właściwości magnetyczne hemoglobiny utlenowanej i odtlenowanej (tzw. metoda „blood oxygenation level dependent” - BOLD), oraz różnorakie metody wykorzystujące restrykcję dyfuzji, takie jak obrazowanie ważone dyfuzją – DWI, (ang. diffusion weighted imaging), a zwłaszcza najbardziej zaawansowane z nich obrazowanie tensora dyfuzji – DTI – (ang. diffusion tensor imaging) (Krzyżak i wsp. 2005). Metody wykorzystujące restrykcję dyfuzji zwłaszcza w zmielinizowanych włóknach nerwowych istoty białej (bardziej ograniczonej w poprzek włókien a mniej wzdłuż ich osi) pozwalają na detekcję nawet mikroskopowych zaburzeń w tkance mózgu oraz na „mapowanie” przebiegu szlaków (połączeń) nerwowych (tzw. ang. fibertracking).

Mimo tych ogromnych postępów w diagnostyce SBZ, neuroobrazowanie pełni kluczową rolę przede wszystkim w **wykluczeniu** chorób naśladujących SBZ. W klasycznym MRJ, u chorych na SBZ zarówno stwierdzano zanik mózgu (Yamauchi i wsp. 1995) lub jego brak (Ellis i wsp.

²⁴ Może z wyjątkiem stwierdzenia mutacji w genie SOD-1 u chorego z objawami klinicznymi SBZ, i z wyjątkiem badania neuropatologicznego (w tym przypadku autopsyjnego).

2001), zmiany hiperintensywne (najczęściej symetryczne, obustronne) w obrazach ważonych czasem T2, oraz PDW (gęstością protonową) w drogach korowo-rdzeniowych (Abe i wsp. 1997) oraz w sekwencji FLAIR – (ang. - fluid level attenuated inversion recovery) (Hecht i wsp. 2001). Zmiany hiperintensywne najpewniej są spowodowane głożą, obrzękiem lub degeneracją Wallera, lub też jest to kombinacja powyższych zjawisk (Yagishita i wsp. 1994). Użycie metody SPECT (tomografia komputerowa z emisją pojedynczego fotonu) u chorych na SBZ, wykazało obniżenie przepływu krwi w pierwotnej korze ruchowej oraz hypoperfuzję w płatach czołowych, odpowiadającą za kognitywną dysfunkcję (Abe i wsp. 1993, 1997). Badania PET (pozytronowa tomografia emisyjna) przeprowadzane w spoczynku, wykazały podobną do SPECT, regionalną hypoperfuzję oraz hypometabolizm glukozy w korze ruchowej (Kew, 1993). Zmiany te nie występują u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, tzn. tych, u których nie ma objawów uszkodzenia UMN. Można więc wnioskować, że zmiany stwierdzane w SPECT i PET są związane z utratą neuronów oraz obniżoną aktywnością neuronalną w korze ruchowej i regionie sąsiednim, które odpowiadają za występowanie zaburzeń poznawczych u chorych na SBZ. W badaniu fMRI (funkcjonalny MRJ) można obserwować dynamiczne zmiany w aktywności kory ruchowej poprzez mierzenie regionalnego przepływu krwi (met. BOLD). U chorych na SBZ badania fMRI wykazują aktywność kory ruchowej, ale też rejonów nie-motorycznych kory mózgowej (Konrad, 2002). W spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), Pioro i wsp. (1994) wykazali obniżenie stosunku NAA/Cr (N-acetyloaspartanu²⁵ w stosunku do kreatyny) nie tylko w pierwotnej korze ruchowej, ale też w okolicy przedruchowej oraz w pierwotnej korze czuciowej, wskazując na obecność największej patologii w SBZ, w zakręcie przedśrodkowym i zaśrodkowym. Inni badacze również potwierdzili obniżenie NAA w korze ruchowej u chorych na SBZ (Kalra i Arnold, 2003). Znalezione także, metodą MRS, uszkodzenia neuronalne w pniu mózgu (Pioro i wsp. 1999). W badaniach DWI, wykonanych u chorych na SBZ, stwierdzono obniżenie rozlanej anizotropii na przebiegu dróg korowo-rdzeniowych (Ellis i wsp. 1999). Przyczyn zaniku anizotropii dyfuzji wody obserwowanej w drogach piramidowych przy pomocy DWI należy upatrywać w uszkodzeniu zarówno osłonki mielinowej aksonów, jak i zapewne fibrylarno-tubularnego cytoszkieletu aksonów tych dróg, co powoduje zmniejszenie różnicy w stopniu restrykcji dyfuzji pomiędzy kierunkiem wzdłuż włókien i w poprzek włókien.

Podsumowując, standardowe badania neuroobrazowania (CT, MRJ) są diagnostycznie konieczne do wykluczenia innych niż SBZ procesów chorobowych. Funkcjonalne i strukturalne badania radiologiczne mózgu, wykazują, że proces patofizjologiczny toczy się nie tylko w korze ruchowej, ale także poza nią. Podkreśla się istotną rolę nowoczesnych technik neuroobrazowania w wykazaniu patologii w regionach leżących blisko kory ruchowej, a odpowiedzialnych za występowanie zaburzeń poznawczych u chorych na SBZ.

²⁵ Jest to „marker” neuronalny, którego obniżenie wartości w spektroskopii MRJ mózgu przemawia za ubytkiem neuronów.

b. Badania elektrofizjologiczne

Badanie elektromiograficzne – EMG

Badanie EMG polega na rejestracji potencjałów elektrycznych mięśni w spoczynku oraz czynności elektrycznej podczas ruchu dowolnego. EMG pełni rolę podstawowego badania diagnostycznego w schorzeniach nerwowo-mięśniowych. Potencjały rejestruje się koncentryczną elektrodą igłową wklutą do badanego mięśnia. Podczas całkowitego rozluźnienia mięśnia nie stwierdza się w nim, w warunkach prawidłowych żadnej czynności bioelektrycznej. Podczas słabego skurczu dowolnego rejestruje się w zapisie charakterystyczne, dwufazowe (faza pozytywna/faza negatywna) potencjały jednostek ruchowych. W czasie wzrostu siły skurczu mięśnia zapis „wzbogaca się” o wyładowania kolejnych jednostek ruchowych. Cechy uszkodzenia mięśni oraz uszkodzenia nerwów różnią się w EMG. Pierwotne uszkodzenie obwodowego neuronu ruchowego daje obraz **odnerwienia** w EMG. W mięśniu pojawia się, w odpowiedzi na mechaniczną stymulację igłą, **czynność spoczynkowa czyli denerwacyjna**. Występują więc: dwufazowe potencjały fibrylacyjne, potencjały dodatnie i dodatnie fale wolne. Jeśli zmiany chorobowe obejmują komórki ruchowe rogów przednich rdzenia w EMG pojawiają się też tzw. faskykulacje. Zapis wysiłkowy jest nieprawidłowy, zubożały (odzwierciedla ubytek jednostek ruchowych). Podczas maksymalnego wysiłku pojawia się zazwyczaj zapis prosty lub pośredni. Potencjały poszczególnych jednostek ruchowych charakteryzuje wydłużenie czasu trwania i wzrost amplitudy (za co odpowiada proces reinerwacji). W odróżnieniu od mięśnia, który ulega procesom patologicznym związanym z „odnerwieniem”, w pierwotnym uszkodzeniu mięśni w EMG rejestruje się **zapis miogeny z ciszą bioelektryczną w spoczynku**, zapisem interferencyjnym lub pośrednio bogatym już przy najlżejszym skurczu mięśnia (wzrasta odsetek potencjałów wielofazowych), co jest spowodowane zaburzeniem gradacji i nakładaniem się jednostek ruchowych. Ponadto, występuje skrócenie czasu trwania potencjałów jednostek ruchowych i zmniejszenie ich amplitudy. W przypadku bardzo dużego osłabienia siły mięśniowej dochodzi do zubożenia zapisu.

Elektroneurografia (ENG)- badanie szybkości przewodnictwa nerwowego

W ENG ocenia się szybkość przechodzenia bodźca wzdłuż włókien nerwów czuciowych i ruchowych. W czasie badania włókna ruchowe nerwu drażni się prądem (odpowiedniej mocy i częstotliwości) i jednocześnie odbiera potencjały z mięśni unerwianych przez badany nerw. Szybkość przewodzenia w nerwie oblicza się oznaczając czas pomiędzy drażnieniem nerwu, a wystąpieniem potencjału czynnościowego w odpowiednim mięśniu, biorąc pod uwagę odległość między miejscem drażnienia, a elektrodą wklutą do mięśnia. Prawidłowe wartości przewodzenia są oczywiście różne dla różnych badanych nerwów, ale zazwyczaj mieszczą się w granicach 40-65 m/s.

Badania EMG w SBZ zwiększają pewność rozpoznania choroby. Badanie EMG i badanie ENG jest uzupełnieniem oceny klinicznej uszkodzenia LMN. W klasycznym badaniu EMG u chorych na SBZ pojawiają się objawy ostrej denerwacji: tj. potencjały fibrylacji i dodatnie fale ostre oraz objawy częściowego, przewlekłego odnerwienia: potencjały jednostek

ruchowych o przedłużonym czasie trwania z dużą proporcją potencjałów wielofazowych, często o dużej amplitudzie, zubożony zapis wysiłkowy z wysoką częstotliwością potencjałów np.: większymi niż 10 Hz. Przy obecności objawów z UMN, wyładowania mogą być mniejsze niż 10 Hz i mogą pojawiać się też niestabilne potencjały jednostek ruchowych. Obecność cech, zarówno ostrego jak i przewlekłego odnerwienia zwiększa pewność rozpoznania uszkodzenia pierwotnie neuronalnego. Poza klasycznymi zmianami w EMG objawy przewlekłego odnerwienia można wykazać za pomocą innych technik tj.: tzw. „single fibre EMG”, makro EMG, pełna analiza pojedynczej jednostki ruchowej, ilościowa ocena potencjałów jednostek ruchowych, ocena ilości jednostek ruchowych (ang. motor unit number estimate MUNE). Wg kryteriów El Escorial (1998) cechy uszkodzenia LMN w badaniu EMG powinny występować w co najmniej w dwóch z czterech regionów anatomicznych: opuszkowo/czaszkowym, szyjnym, piersiowym, lędźwiowo-krzyżowym. I tak: dla regionu opuszki wystarczającym jest znalezienie zmian neurogennych tylko w jednym mięśniu; dla regionu szyjnego zmiany neurogenne powinny być rejestrowane w co najmniej dwóch mięśniach unerwionych przez różne korzenie i nerwy obwodowe; dla regionu brzuszno-krzyżowego wystarczające jest znalezienie zmian neurogennych albo w mięśniach przykręgosłupowych na poziomie lub poniżej Th6 lub w mięśniach jamy brzusznej, a dla regionu lędźwiowo-krzyżowego zmiany neurogenne w badaniu EMG muszą być rejestrowane w co najmniej dwóch mięśniach unerwionych przez różne korzenie i nerwy obwodowe.

W SBZ powinno wykonać się także badanie ENG, które pozwala wykluczyć inne choroby nerwów obwodowych i złącza nerwowomięśniowego. U chorych na SBZ wynik badania przewodnictwa nerwowego powinien być prawidłowy, lub na pograniczu normy (El Escorial, 1998).

W ostatniej dekadzie podkreśla się znaczenie MUNE w ocenie progresji SBZ (Gooch i Schefner, 2004). MUNE jest znakomitą metodą do ilościowej oceny utraty jednostek ruchowych. Ta cecha MUNE wydaje się być bardzo użyteczną w ocenie zarówno efektów leczenia neuoprotekcyjnego (a więc zahamowania utraty jednostek ruchowych) oraz jako metoda oceny powstawania po terapii ewentualnej reinerwacji, i to nie tylko w modelu mysim choroby ale także u ludzi chorych na SBZ. Interesującym jest, że badania MUNE dowiodły utraty kolejnych ok. 50% jednostek ruchowych w każdym sześciu miesiącach postępu choroby. W badaniach wielo-środkowych postuluje się dlatego wykorzystanie MUNE jako markera szacującego utratę neuronów ruchowych w przebiegu choroby.

c. Zagadnienia laryngologiczne w SBZ (Dr n. med. Jerzy Tomik)

Laryngolog może w znacznym stopniu wspomóc diagnozowanie SBZ, zwłaszcza w przypadku choroby rozpoczynającej się od objawów opuszkowych (zespół opuszkowy lub rzekomoopuszkowy) z fascykulacjami języka (laryngolog może być pierwszym lekarzem, który musi je zauważyć!), zaburzeniami mowy (dyszartria, anartria), polykania (dysfagia) oraz nadmiernym ślinieniem się (zob. Dodatek nr 4 – Różnicowanie dyszartrii i dysfagii) (Tomik i Tomik, 2004). Jak już wspomniano opuszkowa postać SBZ występuje w około 1/4 przypadków choroby. W takim przypadku niekiedy pierwsze oznaki choroby, jak wyżej wspomniane, mogą najpierw zaprowadzić chorego do laryngologa. Oprócz w/w objawów często pojawiają

się także zaburzenia głosu w postaci dysfonii czy też afonii, związane z niedowładem lub porażeniem nerwów błędnych (a więc i fałdów głosowych). Rozpoznanie nasilonych objawów zespołu opuszkowego nie budzi wątpliwości klinicznych, jednak w początkowym okresie ich występowania chorzy często trafiają do lekarzy różnych specjalności w poszukiwaniu przyczyny i leczenia zaburzeń mowy, kłopotów z polykaniem, krztuszenia się. Oprócz laryngologa mogą trafić także do foniatri, logopedy, gastrologa czy chirurga.

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami głosu u chorych na SBZ są: chrypka (dysfonia), głos szorstki, wymuszony, matowy, bezdźwięczny, cichy oraz bezgłos, potem stopniowo rozwija się pełnoobjawowa dyzartria spastyczna lub/i wiotka. Dyzartryczne zaburzenia mowy w SBZ charakteryzują: wysiłek w czasie mówienia, spowolniona mowa z krótkimi frazami, nieodpowiednie wstawianie pauz w czasie mówienia, nieprecyzyjnie wypowiedane spółgłoski, nadmiernie nosowa mowa, zaburzenia rytmu mowy (tj. prozodii) oraz akcentowania wyrazów, jak też obniżenie głośności wypowiedanych głosek (Aronson i wsp. 1992, Watanabe i wsp. 1994). U chorych stwierdza się stopniowe upośledzenie kontroli funkcji oddechowo-fonacyjnej, które narasta wraz z postępem choroby. Obiektywne uchwycenie tych zmian może mieć znaczenie dla określenia stopnia niewydolności fonacyjnej i oddechowej, a więc i rokowania. Możliwości pomocy i leczenia tych pacjentów wiążą się z poprawą procesów diagnostycznych (tj. wcześniejszym rozpoznawaniem choroby, stąd ważna rola laryngologa w diagnozowaniu SBZ) oraz terapią logopedyczną, rehabilitacyjną i objawową.

W piśmiennictwie podkreśla się, że dysfonia jest często inicjującym objawem zespołu opuszkowego u chorych na SBZ (Hillel i wsp. 1999). W obrazie laryngologicznym występuje wówczas zaburzenie zwania strun głosowych zależne od mechanizmu uszkodzenia neuronów w przebiegu SBZ [Fot. 2c]. Objawy laryngologiczne w uszkodzeniu rzekomoopuszkowym, różnią się od tych spotykanych w zespole opuszkowym. Najczulszymi i najbardziej obiektywnymi metodami badania laryngologicznego w tym zakresie jest ocena endoskopowa oraz wideostroboskopowa [zob. Fot. 2a-d]. W zespole rzekomoopuszkowym (górny neuron ruchowy: obustronne uszkodzenie dróg korowo-jądrowych do jąder nerwów błędnych) można stwierdzić zaburzenia prawidłowej ruchomości fałdów głosowych z nadmiernym ich zwarcie (ang. hyperadduction). Pojawia się też dysfonia kurczowa (ang. spasmodic dysphonia) czy też ogniskowa dystonia krtaniowa (ang. focal laryngeal dystonia) (Roth i wsp. 1996) będące wynikiem nadmiernego zwarcia krtani. Jak widać są to „laryngologiczne” odpowiedniki spastycznego porażenia/niedowładu np. kończyn. Natomiast, w uszkodzeniach neuronów opuszkowych (dolny neuron ruchowy: uszkodzenie jąder lub nerwów błędnych) występuje brak pełnego zwarcia fałdów głosowych zarówno w czasie fonacji, jak i aktu polykania (ang. hypoadduction) [Fot. 2c]. Fałdy głosowe są wygięte łukowato, ustawione w położeniu pośrednim, ich ruchomość jest zmniejszona i często występuje brak zwarcia fonacyjnego w części międzybłoniastej [Fot. 2d] (Watts i Vanryckeghem, 2001). W SBZ, stosunkowo rzadko spotyka się asymetrię i zanik fałdu głosowego oraz fascykulacje chrząstki nalewkowatej (Janzen i wsp. 1988).

Badania laryngoskopii pośredniej i bezpośredniej u chorych na SBZ są rzadko przeprowadzane. Badania laryngoskopowe przeprowadzone przez Aronsona i wsp. (1992), Hillela i wsp. (1999), Wattsa i Vanryckeghema

(2001) dokumentują występowanie u chorych na SBZ: paradoksalnego zwarcia fałdów głosowych, nieperiodycznych wibracji fałdów głosowych, nadmiernego zwarcia przedsionka fałdów, osłabienia zwarcia fałdów głosowych oraz zalegania wydzieliny. W niedawno opublikowanej pracy Chena i Garretta (2005) stwierdzono, że pierwsze objawy u chorych na SBZ widziane przez laryngologa to: dyzartria, fasykulacje języka, a w badaniu stroboskopowym - niekompletne zwarcie fałdów głosowych [Fot. 2c-d]. Także ci autorzy wykazali, że aż 42% chorych z objawami opuszkowymi w przebiegu SBZ (diagnoza postawiona wiele miesięcy później), w pierwszej fazie choroby było kierowanych do badań laryngologicznych bez prawidłowego rozpoznania, ba, nawet bez sugestii w kierunku rozpoznania SBZ! (Chen i Garrett, 2005).

Obecność zaburzeń laryngologicznych w przebiegu SBZ potwierdzono także w badaniach ultrastrukturalnych, histochemicznych oraz miopatologicznych mięśni krtani. W mikroskopie świetlnym Yoshihara i wsp. (1998) stwierdzili występowanie zmian neurogennych w mięśniach wewnętrznych krtani w oparciu o materiał autopsyjny. Potwierdzili to także inni autorzy (Izosaki i wsp. 1998), wykazując obecność zmian neurogennych w badaniach histopatologicznych mięśni: pierścienno-tarczowego, międzynałkowego oraz pierścienno-naławkowego tylnego pobranych od chorych na SBZ.

Innym ważnym zagadnieniem w SBZ jest określenie kolejności (związanej z postępowaniem choroby w czasie) występowania zaburzeń funkcji poszczególnych mięśni, biorących udział w akcie połykania i artykulacji. Wg badań Hillel i Millera (1989) jako pierwsze zajęte są mięśnie warg i języka, dając niewielkie zaburzenia mowy oraz fazy ustnej połykania. Kolejno występuje osłabienie mięśni: podniebienia, szczęki, żuchwy oraz mięśni gardła. Mięśnie twarzy, karku oraz krtaniowe zajęte są w następnym etapie narastania zaburzeń opuszkowych. Rozwijająca się w SBZ dysfagia rozpoczyna się więc od zaburzeń ustnej fazy, szybko po niej pojawiają się nieprawidłowości w gardłowej fali perystaltycznej, będące wynikiem osłabienia mięśni gardła i krtani (Leighton i wsp. 1994, Strand i wsp. 1996). Proces chorobowy zajmuje mięśnie krtani wtedy, gdy w badaniu laryngologicznym stwierdza się osłabienie ruchu krtani do góry i przodu w czasie aktu połykowego oraz niepełne zamknięcie krtani w czasie jej unoszenia (Hillel i wsp. 1999). Warto podkreślić, że osłabienie prawidłowej funkcji gardła i krtani u chorych na SBZ zwiększa ryzyko aspiracji treści pokarmowej do dróg oddechowych, będąc przyczyną groźnego dla życia zachłystowego zapalenia płuc. Dokładną analizę zaburzonego aktu połykania u chorych na SBZ można przeprowadzić z użyciem badań stroboskopowego (wideofluoroskopia) oraz wideomanometrycznego (lub też – wideomanofluorometrycznego) (Hillel i wsp. 1999, Watts i Vanryckeghem, 2001). Higo i wsp. (2002) w badaniach wideofluoromanometrycznych stwierdzili obniżenie ciśnienia biorącego udział w akcie połykowym (ang. swallowing pressure) zarówno w jamie ustnej, jak i w gardle dolnym, które korelowało z postępowaniem choroby. Taka sytuacja jest związana z większym ryzykiem zalegania treści pokarmowej w gardle dolnym i stwarza drogę do jej aspiracji do dróg oddechowych. Mięsień pierścienno-gardłowy ma specyficzną funkcję, tworzy mianowicie zwieracz górny przełyku. Niekiedy, u chorych na SBZ, może wystąpić jego nadmierny toniczny skurcz (spazm) nasilający zaburzenia połykania i aspirację treści pokarmowej (Higo i wsp. 2002). Kolejnym ważnym kierunkiem badań laryngologicznych w SBZ są obiektywne analizy wzajemnej wydolności fonacyjno-oddechowej. Wydolność

fonacyjną określają: czas fonacji, objętość fonacyjna (czyli długość wydechu w czasie przedłużonej fonacji), maksymalna długość trwania spółgłosek i samogłosek). Parametry te niestety są rzadko opisywane w literaturze. Dominują badania dotyczące analizy akustycznej oraz logopedyczno - perceptualnej dyzartrii, lub skupiające się tylko na parametrach oddechowych chorych na SBZ. W nielicznych jak dotąd pracach, stwierdzono skrócenie czasu fonacji u chorych na SBZ, redukcję maksymalnego czasu fonacji, słabe zamknięcie głosi z kompensacyjnym zwarcie nadgłośniaowym (Higo i wsp. 2002, Chen i Garrett, 2005). Najprawdopodobniej więc, w przebiegu postępujących objawów opuszkowych dochodzi do zaburzeń kontroli procesu fonacji, nasilanych przez niepełnowartościowe mechanizmy oddychania (ilustruje to wzajemną wydolność fonacyjno-oddechową). Ten kierunek badań (także naukowych) wydaje się być szczególnie atrakcyjnym w kontekście poznania chorobowych mechanizmów uszkodzenia układów funkcjonalnych wspierających się i uzupełniających w warunkach fizjologii.

Podsumowanie

Badanie laryngologiczne może przyczynić się do wczesnego wykrycia zaburzeń ruchomości fałdów głosowych czy podniebienia, stwierdzenia osłabienia mięśni gardła, jak też zaburzeń ruchomości krtani w czasie fazy gardłowej aktu połykowego, które mogą wskazywać na rozwijające się zaburzenia opuszkowe w SBZ, nawet niesprecyzowane jeszcze przez chorego jako „zaburzenia mowy” czy „zaburzenia połykania”. Bowiem, w tym stadium schorzenia chory nie potrafi skonkretyzować swoich dolegliwości, ma tylko wrażenie występowania „trudności” w czasie mówienia czy połykania. Dlatego też przedstawiono propozycję schematu badania laryngologicznego, który powinien być przydatny w ocenie chorego podejrzanego o SBZ (opracowano w oparciu o własną analizę kilkunastu chorych na SBZ). Badanie laryngologiczne powinno być wielostopniowe i obejmować: standardową ocenę wziernikową nosa, uszu, badanie wziernikowe gardła i krtani (laryngoskopia pośrednia), ocenę stanu funkcjonalnego strun głosowych w laryngoskopii bezpośredniej, ocenę strun głosowych w badaniu fiberoskopowym krtani (z analizą ruchomości, położenia, oraz czynności fałdów głosowych) z możliwością makro-wizualizacji oraz rejestracji obrazu przekazywanego przez kamerę. W przypadkach koniecznych (tu decyzja należy do lekarza prze-prowadzającego badanie) można uzupełnić postępowanie specjalistyczne o badanie wideostroboskopowe (z możliwością makrowizualizacji oraz rejestracji obrazu przekazywanego przez kamerę) [zob. Fot. 2 a-d].

Należy podkreślić, że szczegółowe badania laryngologiczne i foniatryczne są konieczne do wykluczenia innych, obwodowych przyczyn występowania objawów opuszkowych jak np. nowotworów języka, migdałków, gardła, krtani i innych schorzeń fałdów głosowych. Wczesne wykrywanie zaburzeń połykania i mowy u chorych na SBZ przez laryngologa pozwala na pełniejszą kontrolę i wczesne wdrożenie ćwiczeń logopedyczno-foniatrycznych, jak i specjalistyczną ingerencję w narastające zaburzenia odżywiania się chorego (zmiana diety, ćwiczenia i techniki zmieniające pozycję głowy i karku ułatwiające połykanie, czy wreszcie kwalifikacja do gastrostomii). Postępowanie takie może przyczynić się do poprawy jakości życia chorego na SBZ.

CZEŚĆ V:**TERAPIA I MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY**

W miarę wzrostu długości życia, narasta problem chorób neurozwyrodnieniowych, takich jak SBZ. Leczenie tej choroby stało się wyzwaniem dla lekarzy i naukowców, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. W latach dziewięćdziesiątych, w USA, odnotowano wzrost zachorowań na SBZ o ok. 46% w porównaniu z okresem 1960-1970 (Worms, 2001). W terapii SBZ ważne jest wzięcie pod uwagę dwóch aspektów: specyficzności choroby, wiążącej się z określonym postępowaniem przyczynowym, a właściwie z brakiem możliwości skutecznej terapii oraz specyficzności postępowania wobec nieuleczalnie chorego, a więc łagodzeniem następstw choroby, czyli działaniem objawowym.

Jak dotąd nie ma skutecznego **leczenia przyczynowego** SBZ. Jedyne stosowany lek, Riluzole (Rilutek), powoduje zaledwie wydłużenie czasu przeżycia niektórych pacjentów o kilka miesięcy, nie poprawiając jakości ich życia (Lacomblez i wsp. 2002). Ponieważ w chwili obecnej jest to jedyny lek, który można uznać za działający przyczynowo z uwagi na to, że wpływa na jeden z najważniejszych mechanizmów choroby (zob. Część II patogeneza – ekscytotoksyczność), postanowiliśmy poświęcić mu osobny fragment.

a. Riluzole (Rilutek)

Riluzole (benzotiazol), który wpływa na neurotransmisję glutaminergiczną, a przede wszystkim blokuje presynaptyczne uwalnianie glutaminianu (poprzez blokowanie kanałów sodowych), ma działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA, hamuje napływ jonów wapnia do komórki indukowany przez glutaminiany, zabezpiecza przed neuronalną depolaryzacją (Leigh i wsp. 2003). Badania naukowe dowodzą, że leczenie Riluzolem w dawce 100 mg dziennie (2x50 mg) przez 18 miesięcy nieznacznie wydłuża przeżycia chorych (średnio 2-4 miesiące) niestety nie wpływając na poprawę ich stanu klinicznego i jakości życia (Bensimon i wsp. 1994, Lacomblez i wsp. 1996, Cochrane review - Miller i wsp. 2002). Lek jest bezpieczny, dając niekiedy niewielkie podniesienie poziomu enzymów wątrobowych, stąd wskazana jest ich systematyczna kontrola. Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe - zaraz po przedstawieniu choremu diagnozy (Andersen i wsp. 2005). Wskazane jest pełne przedstawienie choremu oraz opiekunowi potencjalnych możliwości terapeutycznych leku (w istocie jego niewielkiego działania terapeutycznego) oraz ewentualnych powikłań. W literaturze podkreśla się niewielki efekt terapeutyczny leku w późnym stadium choroby. Nie jest jasne, od jakiej granicy wiekowej lek nie powinien być stosowany. W tym miejscu warto wspomnieć jeszcze raz o pojęciu „okna terapeutycznego” (zob. Część II – Uwagi ogólne). Jest bardzo prawdopodobne, że gdybyśmy umieli rozpoznać SBZ znacznie wcześniej, powiedzmy przeciętnie o rok, a może chociażby pół roku, w fazie pierwszych pojawiających się objawów (a najlepiej jeszcze zanim się pojawią objawy, a istnieją zaburzenia mechanizmów biochemicznych na poziomie komórek, białek, genów) wtedy zastosowanie Riluzole przynosiłoby przypuszczalnie ewidentnie lepsze efekty? Niemniej istotne jest podkreślenie, że zażywanie Riluzole niesie chorym przede wszystkim

nadzieję i jest bardzo istotne zarówno dla samopoczucia chorego, jak i jego jakości życia. Nie zaleca się stosowania Riluzole w innych chorobach neuronu ruchowego (pierwotne stwardnienie boczne, postępujący zanik mięśni, wrodzona parapareza spastyczna).

Należy podkreślić, że w literaturze brak, w chwili obecnej, naukowych przesłanek dotyczących stosowania w SBZ następujących leków: witamin, anty-oksydantów jak koenzym Q-10, beta-karoten, selegilina; preparatów *Gingko bilobae*, kreatyny, immunoglobulin - podawanych dożylnie, sterydów, leków immunosupresyjnych (cyklosporyna), interferonów, copaxonu, minocykliny, ceftriaxonu, czynników neurotroficznym (VEGF) oraz terapii komórkami macierzystymi (Andersen i wsp. 2005).

Ze względu na intensywnie prowadzone badania naukowe, zarówno na poziomie doświadczalnym jak i klinicznym oraz próby lekowe, być może niektóre z wymienionych leków staną się w przyszłości rzeczywistym leczeniem przyczynowym choroby, jednak w chwili obecnej brak takich dowodów.

b. Leczenie objawowe

SBZ jest chorobą jak dotąd nieuleczalną. Intensywnie prowadzone badania i próby kliniczne oceniające działanie nowych leków nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w dziedzinie leczenia przyczynowego. Chory na SBZ w pełni świadomy istoty choroby, boryka się z narastającymi objawami klinicznymi, które stopniowo ograniczają jego samodzielność ruchową, możliwości wykonywania codziennych prostych czynności, wreszcie kontakt z otoczeniem. Nieśprawność i spastyczność kończyn bywa przyczyną ich bólu i kurczy. Niedowład kończyn prowadzi do dystalnych obrzęków i wtórnych zaburzeń autonomicznych. Niekiedy szybko dołączają się: nadmierne ślinienie, krztuszenie, bezsenność i lęk. Często objawom labilności emocjonalnej towarzyszy depresja. Pacjent, który żyje z takimi objawami wymaga szczególnej opieki i celowanego postępowania objawowego, w tym także rehabilitacyjnego i psychoterapeutycznego.

Powstała konieczność organizowania wielopoziomowego systemu opieki dla chorych na SBZ, w który zaangażowani są naukowcy, lekarze, zespoły pielęgniarско-rehabilitacyjne, psychoterapeuci, logopedzi i przede wszystkim rodziny chorych, poinformowane o istocie i prognozie choroby. Poprawa jakości życia nieuleczalnie chorego pacjenta stała się dzisiaj, przy braku możliwości zatrzymania progresji choroby, wiodącym zadaniem dla wszystkich zaangażowanych w diagnozowanie choroby i opiekę nad pacjentami (Chio i wsp. 2001, 2004a,b). W wielu krajach zorganizowano specjalistyczne ośrodki zbierające dane o chorych na SBZ wg opracowanych standardów, włączające chorego z rozpoznaniem SBZ w określony cykl postępowania zarówno terapeutycznego, rehabilitacyjno-paliatywnego, jak i psychoterapeutycznego. W Polsce dopiero powstaje system tworzenia ośrodków zajmujących się w sposób wielospecjalistyczny SBZ. Poniżej, przedstawiono krótko postępowanie objawowe zalecane w najczęściej spotykanych i uciążliwych objawach choroby.

Nadmierne ślinienie występuje u chorych z zajęciem opuszki i wiąże się z osłabieniem mięśni twarzy, języka, podniebienia oraz zaburzeniami połykania śliny, raczej nie z jej nadmierną produkcją. Do stałego wycieku śliny z ust doprowadza osłabienie i stopniowy zanik mięśni żwaczy. Objaw

ten jest nasilany przez depresję tym bardziej, że jest uciążliwy dla chorego także z powodów społecznych. Chorzy, którzy nie mogą opanować stałego wypływania śliny z ust, wstydzą się, izolują w domu. Z tego względu, w postępowaniu objawowym, lekami z wyboru są trójcykliczne antydepresanty zwłaszcza Amitryptylina (posiadająca komponentę antycholinergiczną) w dawce 25-50 mg 2-3 x na dobę (Forsheiw i Bromberg, 2003). W przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania leków z tej grupy (zwłaszcza zaburzenia rytmu serca), zaleca się stosowanie Atropiny podjęzykowo (0,25-0,75 mg 3 x dz, Leigh i wsp. 2003) lub przezskórne stosowanie skopolaminy (1,5 mg przez 3 dni, Talmi i wsp. 1989, 1990). Giess i wsp. (2000) wykazali redukcję nadmiernego wypływania śliny po zastosowaniu iniekcji z toksyny botulinowej typu A do ślinianek. Z kolei Andersen i wsp. (2001a), Harriman i wsp. (2001) oraz Stalpers i Moser (2002) wykazali pozytywne rezultaty po napromienieniu ślinianek podżuchowej i przyusznej.

Zastosowanie farmakoterapii w nadmiernym ślinieniu u chorych jest niezbędne nie tylko ze względu na psychiczną uciążliwość objawu. Wielokrotnie powtarzana czynność mechanicznego wycierania ust chustką powoduje podrażnienia skóry, jej zakażenie. Ponadto, nadmiar wydzieliny może spowodować odruchowy kaszel i skurcz krtani. Mechaniczne ssaki są pomocne w redukowaniu nadmiernej ilości śliny. Można zaopatrzyć się w taki sprzęt w aptece, ale należy pamiętać, że mechaniczne usuwanie śliny powoduje także jej wzmożoną produkcję. Procedura ta szczególnie jest potrzebna u chorych z przeciwwskazaniami do farmakoterapii. Czasami udaje się uzyskać zmniejszenie objawów stabilizując głowę we właściwej pozycji poprzez użycie kołnierza szyjnego i zastosowanie ćwiczeń wzmacniających mięśnie szyi. Konieczne jest poinformowanie rodziny o właściwym ułożeniu chorego w czasie snu, zalecana jest pozycja na boku (zapobiega aspiracji śliny do dróg oddechowych) Nadmiernie lepka i ciągnąca się **wydzielina z drzewa oskrzelowego** jest również przyczyną dyskomfortu chorego. Przenośne, domowe mechaniczne ssaki pozwalają na usunięcie wydzieliny tylko z górnych dróg oddechowych. Stosowanie leków mukolitycznych (N-acetylocysteina 200-400 mg 3 x dz, Andersen i wsp. 2005), antagonistów receptorów beta adrenergicznych (Propranolol, Metoprolol) lub leków rozszerzających oskrzela (Theophilinum) może być pomocne w rozrzedzeniu wydzieliny, chociaż brak kontrolowanych badań naukowych wskazujących na stosowanie tych leków w SBZ (Newall i wsp. 1996). Niekiedy preparaty te stosuje się wziewnie w nebulizatorze.

Labilność emocjonalna - płacz lub śmiech patologiczny są objawami zespołu rzekomoopuszkowego, występują często wraz z dyzartrią, dysfagią oraz nadmiernym ślinieniem stanowiąc jednocześnie dowód bezradności chorego, który próbuje zapanować nad mimowolnym afektem. Objaw ten jest bardzo uciążliwy także dla bliskich i opiekunów chorego. Brooks i wsp. (2004) wykazali, że kombinacja Dextrometorphanu oraz Chinidyny zmniejsza zaburzenia emocjonalne i poprawia jakość życia chorych. Niestety w ciągu 4 tygodniowej terapii zaobserwowano występowanie objawów ubocznych aż u 89% chorych. Warto zwrócić uwagę na nowy lek: **AVP-923-Neurodex**, który jest kombinacją właśnie Dextromethorphanu i Chinidyny i aktualnie jest testowany w badaniach klinicznych (www.asla.org). Trzeba podkreślić rodzinie i opiekunom, że **labilność emocjonalna (przymusowy śmiech lub płacz) nie jest objawem choroby psychicznej** lecz wynika z organicznego uszkodzenia mózgu

(Poeck, 1996). Należy pamiętać, że tylko nasiloną labilność emocjonalną, stanowiącą znaczną uciążliwość powinna być leczona farmakologicznie. Również leki antydepresyjne takie jak: Fluvoxamina (Iannaccone i Ferini-Strambi, 1996), Amitriptylina, Citalopram, stosowane z powodzeniem w innych chorobach neurologicznych (Schiffer i wsp. 1985), mogą być stosowane w zmniejszeniu labilności emocjonalnej w SBZ.

Spastyczność może być główną dolegliwością pacjentów, u których dominuje zajęcie UMN (dróg korowo-rdzeniowych). Chorzy ci wymagają specjalistycznej fizykoterapii (Drory i wsp. 2001), połączonej z hydroterapią (ćwiczenia w basenie z ciepłą wodą 32-34 stopnie, Kesiktaş i wsp. 2004), krioterapią (Andersen i wsp. 2005). Mimo braku randomizowanych prób klinicznych z zastosowaniem miorelaksantów w SBZ, na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się stosowanie leków rozluźniających mięśnie: Baclofen w dawce początkowej 5 mg, następnie zwiększanej do 30 mg (a nawet w miarę potrzeby do 75 mg w 3 dawkach) lub Mydocalm (dawka dobową: 150-450 mg), Myolastan (100 mg/d), Relifex (500 mg/d), Relanium (10-30 mg/d). Niektórzy autorzy zalecają także, w opornych przypadkach, stosowanie Dantrolene (20-100 mg/d) (Andersen i wsp. 2005). Warto pamiętać, że zmniejszenie spastyczności prowadzi do większego osłabienia siły mięśniowej, o czym należy poinformować chorego.

Ból jest objawem często występującym u chorych na SBZ. Towarzyszy zwłaszcza chorym z nasilonymi objawami z UMN, u których osłabienie siły mięśni i spastyczność prowadzą do znacznego unieruchomienia stawów. Ograniczenie ruchomości stawu barkowego może doprowadzić nawet do zapalenia torebki lub pochewki mięśnia dwugłowego, co wymaga specjalistycznego postępowania ortopedycznego. Drugim czynnikiem wywołującym ból u chorego, jest niemożność zmiany pozycji ciała związana z osłabieniem lub spastycznością mięśni, prowadząca do nadmiernego ucisku skóry i kości. Ból może mieć charakter epizodyczny lub być dominującą dolegliwością chorego. Leczenie obejmuje fizykoterapię zwalczającą przykurcze i zmniejszającą częstość kurczy mięśni oraz farmakoterapię: proste analgetyki (Paracetamol), niesterydowe leki przeciwzapalne (np. Ibuprofen, Diklofenak), leki blokujące receptory sodowe (Tegretol, Fenytoina) czy wreszcie leki przeciwdepresyjne jak: Amitriptylina lub Doxepin stosowane w mono- lub politerapii (Andersen i wsp. 2005). W nasilonych bólach obowiązują zasady postępowania p-bólowego wg WHO (1990): proste analgetyki ⇒ tramadol ⇒ opioidy.

Kurcze mięśni są dość powszechnym, nie tylko wczesnym objawem u chorych na SBZ. Szczególnie często pojawiają się w nocy. Najczęściej dotyczą mięśni kończyn dolnych, mogą także występować w mięśniach kończyn górnych czy w klatce piersiowej (niekiedy mogą być mylnie wiązane z dolegliwościami w chorobie niedokrwiennej serca) oraz w ścianie brzucha (mogą wówczas naśladować np. kolkę żółciową). Leczeniem stosowanym na podstawie empirycznej jest postępowanie fizykoterapeutyczne (masaż, ćwiczenia, zwłaszcza wieczorem), hydroterapia oraz stosowanie leków takich jak: Baklofen, Relanium, Mydocalm, Myolastan, Werapamil, preparaty magnezu. Diener i wsp. 2002 wykazali zmniejszenie nasilenia kurczy mięśni po Chinidynie, jednak badanie nie było przeprowadzone u chorych na SBZ. Chorzy skarżą się także na dokuczliwe **fascykulacje mięśni**, które pojawiają się nagle i wywołują w części mięśnia niekiedy bolesny, wyczuwalny ręką skurcz. Ograniczenie występowania fascykulacji próbuje się osiągnąć przez stosowanie Tegretolu, Fenytoiny, Gabapentyny. Czasem

Rilutek (2 x 50 mg/dobę) ma wpływ na zmniejszenie ich nasilenia. Ważna jest fizykoterapia (rozciąganie mięśni, ciepłe okłady kończyn, szczególnie wieczorem).

Innym problemem występującym dość często w SBZ są **zaburzenia snu** (Hetta i wsp. 1997). Mogą być związane ze zmniejszoną ilością ruchu w ciągu dnia, bólami i kurczami mięśniowymi, lękiem, depresją, hypowentylacją, dusznością. Prowadzą one wtórnie do zmniejszenia i tak już upośledzonej aktywności chorego w ciągu dnia. Zaleca się stosowanie Zolpidemu oraz Amitryptyliny (Forsheew i Bromberg, 2003). Chorzy z objawami SBZ często żyją w **lęku i depresji**, które nasilane są przez progresję choroby a zwłaszcza utratę możliwości komunikacji, postępujące zaburzenia połykania i kalectwo ruchowe oraz niedomogę oddechową. Według Dengler (1999) depresja i bezsenność towarzyszą chorym na SBZ we wszystkich stadiach choroby. Lęk jest najbardziej nasilony po wystąpieniu pierwszych objawów niesprawności oddechowej. Amitryptylina jest najczęściej stosowanym preparatem ze względu na swoje efektywne działanie p-depresyjne i p-bólowe oraz niski koszt. Podaje się także preparaty SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny): Sertaliny, Fluoksetyny lub Paroksetyny. W terapii lęku można stosować benzodwazepiny (Relanium, Lorazepam).

Oprócz leczenia farmakologicznego powyższych zaburzeń duże znaczenia ma psychoterapia oraz powstawanie grup wsparcia dla chorych złożonych z pacjentów, ich rodzin, opiekunów i ludzi bezinteresownych, którzy chcą wspierać chorych na SBZ.

W postępowaniu objawowym nie można zapomnieć o stosowaniu **profilaktyki przeciw-zakrzepowej** u chorych jak: fizykoterapia, unoszenie kończyn, częsta zmiana ich ułożenia, stosowanie pończoch uciskowych. Nie zaleca się stosowania leczenia antykoagulantami (Andersen i wsp. 2005). Nie należy zapominać o **zaparciach** spowodowanych zmniejszoną podażą płynów i przyjmowaniem rozdrobnionego czy zmięsanego pożywienia. Zaleca się zwiększenie ilości płynów, w miarę możliwości stosowanie diety bogatoresztkowej oraz postępowanie farmakologiczne (Bisacodyl, czopki z gliceryny i inne). Niekiedy konieczne jest okresowe stosowanie hegaru.

c. Wielospecjalistyczne grupy medyczno-socjalne oraz podstawy opieki paliatywnej w SBZ

Jak już podkreślano w tym opracowaniu, opiekę nad chorymi na SBZ powinny sprawować wielospecjalistyczne zespoły składające się z lekarzy (neurolog, laryngolog, pulmonolog, gastrolog, specjalista rehabilitacji, lekarz opieki paliatywnej), logopedy, dietetyka, rehabilitantów, fizjoterapeutów, psychologa, wykwalifikowanych pielęgniarek i osób z opieki socjalnej, doradców zawodowych oraz współpracujących opiekunów chorego (Chio i wsp. 2001, 2004a, Leigh i wsp. 2003, Traynor i wsp. 2003). Specjalistyczna, zorganizowana diagnostyka, leczenie i opieka jest możliwa w centrach medycznych (klinikach, szpitalach) zajmujących się diagnozowaniem SBZ, które zapewniają choremu okresowe (co 2-3 miesiące) wizyty lekarskie, kontrole logopedyczne, psychologiczne. Takie ośrodki powinny sprawnie współpracować z neurologiem lub lekarzem rodzinnym bezpośrednio opiekującym się chorym oraz z opiekunami chorego. W badaniach Traynor i wsp. (2003) oraz Chio i wsp. (2004a) wykazano pozytywne oddziaływanie wielospecjalistycznych grup opieki na

przeżycie chorych na SBZ, niezależnie od działania innych czynników prognostycznych (wiek, czas trwania choroby, objawy opuszkowe, tempo progresji).

Naczelną zasadą opieki paliatywnej nad nieuleczalnie chorym jest zapewnienie mu maksymalnej poprawy jakości życia tj. zmniejszenie dokuczliwych objawów choroby (leczenie symptomatyczne), zagwarantowanie wsparcia psychicznego, socjalnego i duchowego przy zachowaniu pełnej autonomii oraz możliwości świadomego podejmowania decyzji, jak również ich zmiany (Oliver i wsp. 2000, Mitsumoto i wsp. 2005). Ważnym zadaniem opieki paliatywnej jest wczesne rozmawianie na temat fazy terminalnej choroby, przygotowanie chorego do świadomego podjęcia decyzji co do możliwości przedłużenia życia (sztuczna wentylacja), podjęcia decyzji o przebywaniu w domu, hospicjum. Rozmowy takie powinny być ponawiane (zwłaszcza jeśli wystąpią pierwsze objawy niedomogi oddechowej), aby dać choremu czas na oswojenie się z problemami, na świadome zadecydowanie o dalszym postępowaniu. Należy inicjować dyskusję dotyczącą decyzji i sposobu zakończenia życia kiedykolwiek chory zapyta lub „otwierać drzwi” dla informacji dotyczących końca życia lub/i możliwych interwencji. Chory powinien być poinformowany o prawnej sytuacji dotyczącej jego woli i świadomych planów oraz powinien zostać zapoznany z zasadami systemu opieki zdrowotnej. Zaleca się ponowne przedyskutowanie postępowania w stanie terminalnym co 6 miesięcy oraz pomoc w sformułowaniu świadomej woli chorego (Andersen i wsp. 2005).

Podstawą dobrej opieki nad chorym na SBZ jest regularny kontakt z pacjentem, jego opiekunem, rodziną i wzajemna współpraca. Należy pamiętać, że opiekę nad chorym sprawuje także jego rodzina, bliscy, często też ludzie bezinteresownie związani z działaniami na rzecz poprawy komfortu życia chorych na SBZ. Osoby te tworzą stowarzyszenia, grupy dyskusyjne wspierające się w wymianie informacji na temat choroby, jej leczenia, pokonywania codziennych problemów związanych z SBZ, we wzajemnej pomocy. Ta forma działania, dzisiaj w dobie komputerów i internetu, jest coraz bardziej popularna.

W Polsce nie ma jeszcze sprawnie działających wielospecjalistycznych zespołów zajmujących się diagnozowaniem i opieką nad chorymi na SBZ, chociaż w wielu klinikach neurologicznych kraju organizowane są specjalistyczne poradnie dla chorych z chorobami neuronu ruchowego, powstaje wielopłaszczyznowa opieka medyczna oraz wsparcie leczenia i opieki chorego w domu. Często warunki ekonomiczne zmuszają rodziny do pozostawienia chorych w szpitalach (oddziały internistyczne, neurologiczne). Nie zawsze istnieją możliwości postępowania paliatywnego u chorych w stanie terminalnym i stosowania wspomagania nieinwazyjną sztuczną wentylacją, co przedłuża życie chorego. Rodzi to problemy także natury etycznej. Powoli dochodzimy do wniosku, że postawienie rozpoznania choroby jest dopiero pierwszym krokiem, który pociąga za sobą konieczność organizacji sprawnego systemu zabezpieczającego chorym lepsze warunki życia.

d. Poszukiwania metod obiektywnej oceny postępu choroby

Ocena skuteczności jakiejkolwiek terapii winna być maksymalnie obiektywna²⁶. W związku z powyższym musimy też dysponować obiektywną metodą oceniającą stopień zaawansowania choroby oraz tempo jej progresji. Podstawową metodą oceny stanu chorego i progresji choroby jest nadal **kliniczne badanie neurologiczne**. Doświadczony lekarz-neurolog potrafi zauważyć nawet niewielkie objawy, które świadczą o uszkodzeniu neuronów ruchowych. Badanie neurologiczne musi być wykonywane dokładnie i powtarzane co kilka tygodni, ponieważ tylko taka ocena daje możliwość analizy progresji objawów w przebiegu choroby. U chorych na SBZ stosuje się także obiektywne oceny stopnia zaawansowania choroby. Jak dotąd, nie opracowano jednej, obowiązującej metody, która oceniałaby stan kliniczny pacjenta i nasilenie jego choroby. Skale oceny klinicznej służą do zobiektywizowania i ilościowego (najczęściej w punktach) oceniania różnych funkcji ruchowych chorych, możliwości ich codziennej samowystarczalności, czy też ilościowego określenia nasilenia niektórych objawów neurologicznych charakterystycznych dla uszkodzenia neuronów ruchowych. Ocena taka jest konieczna dla porównania progresji choroby, zarówno w jej naturalnym przebiegu, jak i w czasie stosowania różnych leków, a zwłaszcza w klinicznych próbach terapeutycznych.

Wśród najczęściej stosowanych obiektywnych metod badawczych analizujących różne elementy progresji SBZ wymienia się ocenę stanu układu ruchowego poprzez półilościowy pomiar napięcia spastycznego, maksymalnego skurczu izometrycznego mięśni czy samodzielności ruchowej chorego oraz przez ocenę wydolności oddechowej (o czym będzie jeszcze mowa). Istnieją też skale globalnej oceny stanu klinicznego i funkcjonalnego chorego, a także testy elektrofizjologiczne „śledzące” postęp choroby (np. MUNE, zob. Część IV).

Skale globalnej oceny chorego, należą do testów „klinimetrycznych”. Wg skali oceny funkcjonalnej chorego zwanej **ALSFRS** (ang. ALS Functional Rating Scale) (Cedarbaum i Stambler, 1997) analizuje się w punktach (od 0 do 4) dziesięć testów określających wydolność opuszkowo-oddechową chorego, zdolność do samodzielnego przygotowania jedzenia, możliwość utrzymania codziennej higieny oraz samodzielnego poruszania się (chodzenie, zmiana pozycji w łóżku). ALSFRS jest chętnie stosowana w praktyce klinicznej i próbach farmakologicznych. Z kolei, **skala Norrisa**²⁷, ocenia stopień nasilenia choroby wg czterdziestu różnych elementów określających stan neurologiczny pacjenta (m.in. oddychanie, polykanie, zaburzenia mowy, niedowłady kończyn), sprawność ruchowa (m.in. wstawanie z łóżka, chodzenie, chodzenie po schodach) oraz zdolność samodzielnego wykonywania czynności dnia codziennego (mycie, ubieranie się, jedzenie, picie, itd.). Każdy z tych elementów jest oceniany osobno, od 0 do 3 punktów (3 punkty-wynik prawidłowy). W etapie końcowym badania sumuje się otrzymane wyniki (Norris i wsp. 1979). Ze względu na łatwość przeprowadzenia oceny stanu chorego, skala Norrisa jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej, jak również w próbach klinicznych.

²⁶ Oczywiście liczy się również subiektywne odczucie chorego, jego samoocena przebiegu choroby i ew. terapii.

²⁷ ALSFRS i skala Norrisa przedstawiono w Dodatku nr 6.

Zastosowanie **skali Appel** łączy ocenę funkcji oddechowych i **MMT**²⁸. Skala składa się z szesnastu testów (piętnaście z nich ocenia funkcje kończyn, a jeden wydolność oddechową). Każdy z testów jest różnie punktowany, przy czym minimalną ilość punktów tj. 30, stwierdza się u osób zdrowych. O maksymalnym nasileniu choroby świadczy liczba 164 punktów (Appel i wsp. 1988). W ostatnich latach położono nacisk na poprawę jakości życia chorego na SBZ. Z tego powodu powstały wielospecjalistyczne zespoły opiekujące się chorym oraz skale oceniające jakość jego życia i to, zarówno w aspekcie fizycznym, socjalnym, jak i mentalnym np. SF-36-sumaryczna skala oceny stanu fizycznego i SF-36 sumaryczna skala oceny stanu umysłowego chorego (ang. SF-36 Physical Summary Score, SF-36 Mental Summary Score). Skala funkcjonowania socjalnego i zdrowia psychicznego - ang. Social Functioning and Mental Health (Van den Berg i wsp. 2005). Ponadto, dostępne są: „Lista do oceny bezpośredniego obciążenia dla chorych na SBZ” (ang. - the Schedule for the Evaluation of QoL-Direct Weighting - SEIQoL-DW), która pozwala na subiektywną ocenę jakości życia dokonaną przez chorego (ang. - quality of life, QoL) oraz Kwestionariusz McGill’a (ang. - McGill QoL Questionnaire (MQOL), który ocenia czynniki związane i niezwiązane ze zdrowiem, a wpływające na jakość życia chorego (Chio i wsp. 2004a). Powstają także, co bardzo ważne (!), skale oceny jakości życia opiekunów chorych na SBZ.

²⁸ MMT (ang. manual muscle testing) - szeroko stosowany test półilościowy wg skali MRC (ang. Medical Research Council – zobacz w Dodatku - Słownik), oceniający stopień osłabienia siły mięśni w skali 0-5 pkt. (5 punktów odpowiada prawidłowej sile mięśni, 0 punktów oznacza brak ruchu).

CZĘŚĆ VI:**METODY I URZĄDZENIA WSPIERAJĄCE**

Jakkolwiek nie ma jasności w sprawie dynamiki procesów uszkadzających neurony w SBZ wydaje się rozsądne założenie, że im wcześniej rozpocznie się leczenie neuroprotektoryjne, tym lepszych efektów można oczekiwać (Bromberg, 1999). Poza włączeniem do leczenia Riluzole, istotnym jest wczesne wdrożenie farmakologicznego postępowania symptomatycznego (objawowego), jak to opisano powyżej, ale także zabezpieczenie chorego w odpowiedni sprzęt ortopedyczny, wdrożenie logopedycznej terapii mowy i stosowanie urządzeń wspierających komunikację oraz odpowiednie postępowanie usprawniające połykanie i oddychanie. Postępowanie objawowe u chorych na SBZ jest metodą leczenia z wyboru. Brak skutecznej terapii przyczynowej zobowiązuje do jak najszerzego działania rehabilitacyjnego i łagodzenia skutków choroby. Poniżej omówiono w kolejnych rozdziałach: wspomaganie ortopedyczne, wspomaganie i podtrzymywanie komunikacji z otoczeniem, żywienie enteralne, oraz wspomaganie oddychania.

a. Techniki ortopedyczne

Zwiększenie zakresu ruchów chorego i jak najdłuższe utrzymanie jego zdolności do samodzielnego wykonywania codziennych czynności jest głównym zadaniem specjalistycznej rehabilitacji ruchowej, która powinna być prowadzona od momentu postawienia rozpoznania. Oczywiście, takie postępowanie ma także ważny dla chorego, aspekt psychologiczny. U chorych, obok utraty funkcji ruchowych pojawia się także uczucie przewlekłego zmęczenia. Dlatego też, prowadzenie rehabilitacji ruchowej (biernej i czynnej) oraz fizykoterapii nie może powodować nadmiernego obciążenia mięśni, co mogłoby przyspieszyć proces ich zaniku. Zabiegi rehabilitacyjne powinny być stosowane kilkakrotnie w ciągu dnia i, co szczególnie ważne, dostosowane do możliwości ruchowych chorego. Są to: ćwiczenia w sali gimnastycznej, zajęcia ruchowe w basenie wzmacniające odpowiednie grupy mięśni, ćwiczenia czynne na sali chorych (chodzenie w balkonikach, stabilizatorach), czy też ćwiczenia bierne w łóżku chorego połączone z masażem leczniczym u pacjentów bez spastycznego napięcia (Drory i wsp. 2001). U chorych z nadmierną męczliwością mięśni, niewielką poprawę mogą przynieść indywidualnie dobrane dawki Pirydostygminy. Utrzymanie samodzielności chorego jest możliwe po wykonaniu w domu chorego nieskomplikowanych usprawnień np.: zamocowania poręczy przy wannie i toalecie, podwyższenia toalety, wykorzystania przyrządów pomagających w jedzeniu, ubieraniu się (rezygnacja z guzików na rzecz zamków błyskawicznych) itp. Następnym krokiem w postępowaniu rehabilitacyjnym jest przekonanie chorego do wykonywania w domu prostych elementów ćwiczeń rehabilitacyjnych, początkowo ze specjalistyczną kontrolą rehabilitanta czy fizjoterapeuty, później z udziałem rodziny pacjenta (Drory i wsp. 2001). Bardzo istotnym elementem postępowania rehabilitacyjnego jest dobranie dla chorego odpowiedniego sprzętu ortopedycznego. W przypadku obecności zaburzeń chodu (opadanie stopy, niestabilność, trudności w utrzymaniu równowagi, upadki przy zwrotach ciała) stosuje się łuski, strzemiona, laski, balkoniki, w bardziej

zaawansowanych stanach – wózki inwalidzkie. Podobnie, w osłabieniach ręki można używać odpowiednich stabilizatorów na palce czy stawy nadgarstka i łokcia. Obecność objawów związanych z osłabieniem mięśni szyi i karku (opadanie głowy, ból kręgosłupa, wyciekanie śliny z ust) można zmniejszać przez stabilizowanie mięśni odpowiednio dobranym kołnierzem ortopedycznym (w przypadkach z nasilonym opadaniem głowy rekomendowane są kołnierze sztywne). U chorych leżących stosuje się wielofunkcyjne łóżka ortopedyczne pozwalające na zmianę pozycji chorego co kilka godzin oraz materace przeciwoodleżynowe. Warto pamiętać o wyższym ułożeniu stóp i rąk, co zmniejsza nasilenie objawów wegetatywnych występujących w dystalnych odcinkach kończyn (obrzęk, zasinienie, oziębienie) (Mitsumoto i wsp. 1998).

Chcemy polecić Czytelnikowi przeczytanie kilku uwag naszej Pacjentki, (zamieszczonej w Części VIII), która potrafiła usprawnić swoje codzienne życie zmieniając domowe otoczenie, najczęściej bez wielkich nakładów pieniężnych. Wszystkich zainteresowanych odsyłamy także do naszego Poradnika dla chorych na MND (Tomik i Józwiak, 2004), w którym zamieszczono wiele rad praktycznych oraz przykłady ćwiczeń ruchowych i logopedycznych.

b. Podtrzymanie komunikacji

Głównym zadaniem logopedów, lekarzy i opiekunów chorych na SBZ z zaburzeniami mowy jest utrzymanie optymalnej, efektywnej komunikacji tak długo, jak to możliwe. Według najnowszych doniesień z literatury (Ball i wsp. 2004, Murphy, 2004) ważnym jest nie tylko skupianie się na chorym z dyzartrią, ale także na podtrzymaniu możliwości komunikacji partner-partner (tj. chory-opiekun). Komunikacja to coś więcej niż tylko mowa! Najbliżsi choremu muszą wypracowywać indywidualne metody porozumiewania się, nie tylko przy użyciu słów. Ta ostatnia kwestia nabiera obecnie szczególnego znaczenia - prawidłowy, chociaż niepełny kontakt chorego z partnerem-opiekunem zapewnia mu zrozumienie, możliwość współpracy oraz wydostanie się z socjalnego zamknięcia, jakie niesie narastająca dyzartria. Najnowsze badania (Ball i wsp. 2004, Murphy, 2004) sugerują stosowanie u chorych na SBZ z narastającymi zaburzeniami mowy strategii wspomagających takich jak: 1/ strategii niewerbalne: zwrócenie uwagi na porozumiewanie się gestami, kontakt wzrokowy oraz ekspresja twarzy mówiącego chorego, 2/ strategii stosowane w czasie mówienia: powtarzanie, literowanie, podkreślanie (akcentowanie) słowa kluczowego, stosowanie głębokiego oddechu, skupianie się tylko na mówieniu, relaksacja, oszczędzanie energii - właściwy dobór słów, 3/ strategii stosowane w czasie rozmowy: humor, odpowiednia interpretacja przez partnera, potwierdzenie zrozumienia chorego, naprowadzanie go na odpowiedni kontekst, zogniskowanie się na jednej kwestii.

Przy narastających zaburzeniach dyzartrycznych wykorzystuje się metody systemu ACC (ang. augmentive and alternative communication system, czyli wspomagający zastępczy system komunikacji, zwiększający możliwości komunikacyjne), których stosowanie podnosi jakość życia chorych na SBZ i zapewnia utrzymanie kontaktu z otoczeniem. W pierwszym okresie, u chorych ze sprawną ręką stosuje się metodę pisemnego porozumiewania. W innych przypadkach używa się tablic z alfabetem, na których pokazuje się choremu odpowiednie litery, on

potakuje lub neguje ich przydatność ruchem głowy. Stosuje się również protezy unoszące opadające podniebienie, które mogą być przydatne w redukowaniu nadmiernego nosowania oraz mogą poprawiać artykulację. Z bardziej „wyszukanych” sprzętów można zastosować przenośne elektroniczne wyświetlacze głosu, na których chory może wystukać, jak na klawiaturze komputerowej, odpowiednie zdanie, które program komputerowy przetworzy na głos („sztuczna mowa”). Ten sprzęt, jak i wiele innych nowoczesnych systemów komputerowych ułatwiających porozumiewanie się (np. dla chorych sztucznie wentylowanych - komputery sterowane ruchem gałek ocznych lub powiek za pomocą promieni podczerwieni, czy komunikacja z użyciem komputerowo przetwarzanych sygnałów: fal EEG i korowych potencjałów wywołanych) jest w Polsce praktycznie nieosiągalny, chociaż w wielu krajach świata stosowany codziennie przez chorych (Mitsumoto i wsp. 1998, Leigh i wsp. 2003).

Wczesne rozpoznanie dyzartrii ma duże znaczenie zarówno prognostyczne jak i rehabilitacyjno-logopedyczne. Obecnie, w czasach wzrastającego zainteresowania problemem poprawy jakości życia chorych na SBZ, rozpoznanie dyzartrii i wprowadzenie wczesnej terapii mowy u chorego zyskuje zupełnie nową wartość diagnostyczną. Zatem, zaleca się regularną systematyczną kontrolę możliwości komunikacji u chorych na SBZ przeprowadzaną przez wykwalifikowanego logopedę co 3-6 miesięcy (Andersen i wsp. 2005). Zaleca się też stosowanie odpowiednio dobranych metod wspomagających komunikację: od tych najprostszych, jak rysunki czy tablice z literami, po systemy komputerowe zapewniające komunikację z otoczeniem dzięki postępowi techniki.

c. Żywienie enteralne chorych na SBZ

W początkowym okresie zaburzeń połykania (dysfagia) wystarczające rezultaty daje właściwy instruktaż udzielony choremu i jego opiekunom na temat wskazanych zmian w sposobie przygotowywania posiłków (np. zagęszczanie płynów co przeciwdziała zakrztuszeniu się, rozdrabnianie, miksowanie pokarmów, częstsze, 5-6 razy dziennie spożywanie posiłków o mniejszej objętości) i technik ułatwiających połykanie (odpowiednie ułożenie głowy z pochyleniem do przodu, tzw. połykanie nadgłośniowe (Miller i wsp. 1999, Desport i wsp. 2000)). W każdym przypadku, zarówno chory jak i jego opiekunowie, potrafią często wypraktykować indywidualne sposoby prowadzące do ułatwienia jedzenia i picia oraz przeciwdziałające zakrztuszeniu (np. niektórzy pacjenci łatwiej przyjmują napoje gazowane albo schłodzone). Gdy w/w metody przestają wystarczać konieczne jest przejście na karmienie sondą lub inną techniką bezpośredniego podawania pokarmów i płynów dożołądkowo (karmienia enteralne). W użyciu są następujące techniki karmienia enteralnego: sonda nosowo-żołądkowa (SNŻ), przeszskórna gastrostomia endoskopowa (PGE) (percutaneous endoscopic gastrostomy PEG), przeszskórna radiologiczna gastrostomia (PRG). SNŻ jest rozwiązaniem najprostszym, nie wymagającym stosowania sedacji i nieinwazyjnym, dlatego najbezpieczniejszym. Długotrwałe pozostawienie cewnika w jamie nosowej i gardle powoduje jednak stany zapalne i stymuluje ślinienie, co wraz z samym faktem trzymania cewnika znacznie pogarsza samopoczucie i komfort chorego. Z tych powodów obecnie jako standard w żywieniu enteralnym chorych na SBZ uważa się PEG. PEG przeprowadza się w skrócie w następujący sposób. Po podaniu premedykacji

(leków uspokajających) przez usta wprowadzany jest do żołądka standardowy gastrofiberoskop. Jego świecąca końcówka podświetla „od wewnątrz” na skórze brzucha miejsce, w którym należy wykonać nakłucie. Następnie w znieczuleniu miejscowym wykonuje się nakłucie powłok brzucha i ściany żołądka wprowadzając do jego wnętrza dren, a następnie poprzez dren wprowadza się nić. Końcówka tej nici jest chwyтана przez gastroskop, wyciągana przez przełyk i jamę ustną na zewnątrz. Następnie do tej nici przywiązuje się specjalny dren i „wciąga go z powrotem” do żołądka, a następnie wyciąga na zewnątrz przez ścianę brzucha. Zakończenie tego drenu, które zostaje w żołądku wyposażone jest w tzw. „grzybek”, który uniemożliwia wysunięcie się drenu z żołądka (Tomik i wsp. 2002). Technika PEG jest bezpieczna choć oczywiście sporadycznie mogą zdarzyć się powikłania (np. przebicie jelita grubego, miejscowe stany zapalne, wypadnięcie drenu). Jednak i ta technika ma swoje wady, m.in. wymaga sedacji w trakcie wykonywania, co u chorych z upośledzoną wentylacją (oddychaniem) wzmacnia niebezpieczeństwo wywołania niedotlenienia mózgu oraz może spowodować dodatkowe osłabienie mięśni oddechowych. Nie zapobiega też zakrzepianiu się treści pokarmowej. Czas założenia PEG musi być dobrany tak, aby procedurę wykonać zanim pojemność życiowa płuc spadnie poniżej 50% normy dla wieku i płci (Mathus-Vliegen i wsp. 1994). Wskazane jest rozważenie założenia PEG jeszcze w mniej zaawansowanym okresie choroby, gdy utrata wagi jest mniejsza niż 10% (Miller i wsp. 1999, Desport i wsp. 2000). Nowsza technika (PRG) jest jeszcze mało dostępna, ale jej istotną pozytywną cechą jest to, że nie trzeba stosować sedacji i stąd może być zastosowana u chorych w bardziej zaawansowanej fazie choroby (Thornton i wsp. 2002, Heffernan i wsp. 2004, Chio i wsp. 2004a,b, Shaw i wsp. 2004).

d. Metody wspomaganie oddychania (NIV, TV)

Niewydolność oddechowa należy do krytycznych powikłań SBZ limitujących w znacznej mierze czas trwania choroby (przeżycia). Wynika ona z uszkodzenia ruchowych ośrodków OUN (głównie pnia mózgu – opuszki) i odnerwienia mięśni oddechowych (zanik mięśni oddechowych, w tym przepony i mięśni międzyżebrowych) odpowiedzialnych za prawidłową motorykę klatki piersiowej. Wydolność oddechową może dodatkowo gwałtownie osłabić aspiracja treści pokarmowej i stan zapalny dróg oddechowych. Pierwsze krótkotrwałe epizody duszności mogą być łagodzone podaniem Lorazepamu (0,5 – 2,5 mg podjęzykowo). W dłuższych epizodach duszności można podawać Morfinę s.c. lub w infuzji (Andersen i wsp. 2005).

Najprostszym i wiarygodnym testem wydolności jest VC (pojemność życiowa płuc) w badaniu spirometrycznym. Inną metodą jest oksymetria, która może być wykonywana w domu chorego, i której zaletą jest m.in. ciągłe monitorowanie stanu utlenowania krwi oraz alarmowanie np. w nocy o krytycznym spadku wartości utlenowania krwi (Leigh i wsp. 2003). W takim przypadku techniką ratującą życie jest sztuczne wspomaganie oddychania w postaci albo nieinwazyjnej (NIV - Non-invasive ventilation czyli nieinwazyjna wentylacja) lub inwazyjnej (Tracheostomy ventilation

TV²⁹) wentylacji. Procedury te w istotny sposób przedłużają życie chorego i poprawiają jego komfort. Początkowo NIV poprawia jakość życia chorego z zaburzeniami oddechowymi (Bourke i wsp. 2003, 2004). Po kilku miesiącach kiedy narasta niewydolność oddechowa i wydłuża się konieczny czas stosowania NIV, chorzy odczuwają dyskomfort związany ze stosowaniem masek nosowych, ustnych (niekiedy z powodu owrzodzeń na skórze twarzy, które powstają po ich długim stosowaniu) (Leigh i wsp. 2003, Bourke i Gibson, 2004). Nie ma zgody co do oceny, czy stosowanie TV poprawia jakość życia chorego ale na pewno je przedłuża (Cazzolli i Oppenheimer, 1996, Miller i wsp. 1999). Podjęcie decyzji zastosowania tych technik jest trudne i właściwie nie ma jednoznacznych wskazań lub kryteriów co do czasu (okresu choroby) ich zastosowania. Jedno wydaje się bezspornie ważne, wraz z chorym winno się dążyć do opracowania planu i warunków zastosowania wspomagania oddychania zawczasu tj. zanim wystąpią zaburzenia oddychania! (Miller i wsp. 1999, Leigh i wsp. 2003, Bourke i Gibson, 2004). Z reguły nieinwazyjna technika NIV powinna poprzedzać zastosowanie tracheostomii (TV). Zastosowanie TV oznacza w praktyce, że u chorego rozpoczął się terminalny okres choroby. W krajach europejskich i USA unika się stosowania TV. NIV początkowo jest stosowany jedynie w czasie snu łagodząc hypowentylację, która zawsze towarzyszy snu. Gdy również staje się konieczna za dnia pojawia się silna psychologiczna i fizjologiczna zależność. Gdy NIV przestaje wystarczająco korygować niewydolność oddechową i utlenowanie organizmu należy rozważyć decyzję o podjęciu TV **lub** o rozpoczęciu leczenia paliatywnego terminalnego okresu choroby. Jest to zwykle wtedy, gdy NIV przestaje być efektywna na skutek zwiotczenia mięśni twarzy i wybitnego utrudnienia w oczyszczaniu jamy ustnej (nasilony zespół opuszkowy). Podejmując decyzję zastosowania TV (jeszcze raz należy przypomnieć, że tę sprawę **należy omówić z chorym dogłębnie i odpowiednio wcześniej**, w szczególności tak, aby **uniknąć** konieczności nieplanowanego zastosowania TV jako procedury nagłej³⁰). Trzeba pamiętać o tym, że teoretycznie przedłużając niemal „nieograniczenie” czas przeżycia chorego, doprowadza się nieuchronnie chorego i jego opiekunów do fazy choroby, którą można nazwać „pozaterminalną”. To faza, w której dochodzi do całkowitego przerwania komunikacji z otoczeniem, co oznacza w szczególności, że chory nie może praktycznie³¹ komunikować swojej woli (np. informować o bólu, o ew., takich czy innych życzeniach) pozostając jednak świadomym. Jest to ten stan, który rodzi wiele problemów etycznych (np. jak długo kontynuować TV). Miller i wsp. (1999) zalecają podawanie parenteralne Diamorfiny i Benzodiazepin jeśli chory żąda powstrzymania się od sztucznej wentylacji.

²⁹ Tracheostomia nawet bez zastosowania dodatkowych urządzeń wspomagających oddychanie jest sama w sobie metodą ułatwiającą oddychanie nie tylko oczywiście w SBZ, ale we wszelkich stanach chorobowych, w których dochodzi do utrudnienia oddychania. Sądzimy, że nie jest niewłaściwym przypomnienie, że w okresie bardzo silnych zaburzeń oddychania tracheostomię zastosowano u Jana Pawła II w terminalnej fazie jego choroby.

³⁰ Innymi słowy odpowiednio wcześniej należy wypracować decyzję i odpowiedź na pytanie: „co zrobimy gdyby zaistniała nagle konieczność zastosowania TV.”

³¹ Są ew. możliwe do zastosowania specjalne techniki komunikacji za pomocą np. detekcji ruchów gałek ocznych itp.

CZEŚĆ VII:**PRZYSZŁOŚĆ, NADZIEJE, BADANIA, EKSPERYMENTY, POSZUKIWANIA „MARKERÓW” CHOROBY**

Jak już wspomniano, ta zadziwiająca i tajemnicza choroba jest nie lada wyzwaniem terapeutycznym dla naukowców i lekarzy. Nowoczesne metody badawcze biologii molekularnej pozwalają na prowadzenie doświadczeń już nie tylko na poziomie zmian w komórce, ale też w genach (genomika), białkach (proteomika). Wśród najbardziej obiecujących terapii przyszłości w SBZ wymienia się: terapię komórkami macierzystymi, inhibitorowy mRNA, neurotrofiny, ceftriaxon, tamoxifen, rHIGF. Poniżej opisano mechanizm działania niektórych z tych leków. Informacje o próbach lekowych pochodzą z www.alsa.org.

Zostaną również (nieco dokładniej niż w Części II) omówione badania nad sugerowaną rolą czynników apoptotycznych, a następnie zostaną przedstawione poszukiwania tzw. „markerów” choroby oraz różne kierunki badań nad farmakoterapią SBZ. Na końcu zamieściliśmy informacje i spekulacje na temat eksperymentów z użyciem tzw. komórek macierzystych w terapii SBZ.

a. Badania nad apoptozą

Rola apoptozy w patogenezie SBZ jest ciągle przedmiotem badań i dyskusji. Poniżej przedstawiono nieco szerzej wyniki badań na ten temat z ostatnich lat. Przed lekturą poniższego rozdziału radzimy Czytelnikom zapoznać się z rozdziałem o apoptozie w części II rozdz. b8, gdzie zagadnienie apoptozy wyjaśniono w sposób nieco bardziej systematyczny.

Na modelach eksperymentalnych SBZ (myszy z mutacją SOD-1) dowiedziono, udziału procesu **apoptozy** w śmierci motoneuronów, chociaż u ludzi z SBZ ciągle istnieje pytanie, czy motoneurony umierają via **apoptoza** (Tomik i wsp. 2005). Są pewne pośrednie dowody świadczące o udziale maszynierii apoptozy w patogenezie SBZ u ludzi takie jak: zmiany w molekularnych determinantach apoptozy tj. białkach rodziny Bcl-2, zmiany aktywności kaspaz, zaburzenia aktywacji DFF-45/40 (ang. DNA fragmentation factor-45/40) oraz obecność fragmentacji DNA (Martin 1999, Migheli i wsp. 1999, Pasinelli i wsp. 2000).

Dane na modelu (mysz ze zmutowanym SOD-1)

Jednym z kierunków istotnych badań nad patogenezą SBZ jest analiza obecności i wzajemnych relacji między białkami biorącymi udział w mechanizmach apoptozy. Wolne rodniki, głównie nadtlenkowe, powstające w dużych ilościach na skutek braku funkcji SOD-1 powodują w modelu doświadczalnym uszkodzenie mysich motoneuronów. Kostic i wsp. (1997) dowiedli, że zwiększona ekspresja białka Bcl-2 opóźnia moment ujawnienia się choroby u myszy, a czas ochronnego działania Bcl-2 zależy od poziomu tej ekspresji. Pasinelli i wsp. (2000) wykazali na mysim modelu choroby, że działanie toksyczne zmutowanego enzymu SOD-1 uruchamia maszynierię apoptozy w motoneuronie poprzez: powolną aktywację kaspazy-1, jako inicjatora apoptozy oraz jednocześnie poprzez

aktywację kaspazy-3, jako finałowego „egzekutora” śmierci komórkowej. W badaniach *in vivo* na modelu eksperymentalnym stwierdzono także, że dokomorowa infuzja paninhibitora kaspaz (VAD-fmk) redukuje liczbę obumierających neuronów i przedłuża przeżycie myszy (Li i wsp. 2000).

Dane z materiału ludzkiego

W 1994 roku Yoshiyama i wsp. stwierdzili obecność apoptotycznych fragmentów DNA w rdzeniach kręgowych od chorych na SBZ. W 1995 Troost i wsp. wykazali zmienną ekspresję białka Bcl-2 w preparatach z rdzenia kręgowego chorych na SBZ. W następnych badaniach ta sama grupa badaczy stwierdziła wzrost ekspresji białka Bcl-2 w preparatach z mózgów jak również z rdzeni kręgowych od chorych (Troost i wsp. 1995). W 1996 roku Mu i wsp. wykazali obniżenie ekspresji mRNA dla Bcl-2 oraz wzrost ekspresji mRNA dla Bax w preparatach z mózgów i rdzeni kręgowych chorych na SBZ. Martin i wsp. (1999) stwierdzili obecność apoptotycznych fragmentów DNA (DFF-45) oraz wewnątrz nukleosomalną fragmentację genomu DNA, jak również, wzrost aktywności kaspazy-3 (egzekutora apoptozy) w preparatach z rdzeni kręgowych oraz kory ruchowej. Wzrost ekspresji białka Bax, brak zmian w ekspresji białka Bcl-2 oraz wzrost liczby proapoptotycznych fragmentów DNA w preparatach z rdzeni kręgowych stwierdzili Ekegren i wsp. (1999). W badaniach porównawczych przeprowadzonych przez Martina (1999) na preparatach z OUN stwierdzono: wzrost poziomu proapoptotycznego białka Bax oraz Bak w kompartmentie mitochondrialnym oraz obniżenie lub brak zmian dla Bax i Bak w cytozolu. Z kolei, ekspresja antyapoptotycznego białka Bcl-2 jest w kompartmentie mitochondrialnym obniżona. W eksperymentach koimmunoprecypitacyjnych stwierdzono: większą interakcję Bax-Bax oraz mniejszą interakcję Bax/Bcl-2 w kompartmentie wzbogaconym o błony mitochondrialne w korze ruchowej. Badania te dowodzą redystrybucji „protein śmierci” pomiędzy układem: cytozol/układ błonowy i układ błonowy/cytozol (Martin, 1999). Martin (2000) wykazał charakterystyczne dla apoptozy zmiany lokalizacji oraz poziomu białka p53 (ang. tumor suppressor protein), które ma być sensorem uszkodzenia DNA i induktorem apoptozy. W preparatach pochodzących od chorych z SBZ cytowany powyżej autor stwierdził mniejszą liczbę końcowego, degeradacyjnego fragmentu p53 zawierającego grupy karboksylowe zaś immunohistochemicznie wykazał obecność p53 w neuronach ruchowych rdzenia kręgowego i kory ruchowej oraz jego nadmierną ekspresję w astrogleju w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie p53 znajdowano jedynie w komórkach pozaneuronalnych.

W nielicznych badaniach dotyczących oceny obecności czynników apoptotycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i surowicy, Iłżecka i wsp. (2000) stwierdzili wzrost poziomu ICE/kaspazy-1 w surowicy i obniżenie poziomu ICE/kaspazy-1 w PMR oraz brak różnicy w poziomach rozpuszczalnego APO-1/Fas/CD 95 u chorych z SBZ w porównaniu z kontrolą.

b. Markery - znaki charakterystyczne SBZ

Mimo usilnych badań naukowych, jak dotąd jedynym pewnym markerem SBZ jest jego **progresja**, która określa czas przeżycia chorego (Cudkowicz i wsp. 2004). Poszukiwania biologicznego, specyficznego

markera choroby, który byłby czuły i korelował ze zmianami kliniczno-patologicznymi w SBZ oraz odnosił się do progresji choroby ciągle trwają. Stały się one kolejnym wyzwaniem dla naukowców, którzy chcą wyjaśnić patomechanizmy choroby, oraz znaleźć cechę patognomoniczną SBZ która pozwoliłaby rozpoznać chorobę wcześniej, niż w fazie pełnoobjawowej. Ważnym i pewnym wskaźnikiem, ale niestety odnoszącym się tylko do rozpoznania rodzinnej postaci SBZ (przypominamy: występuje w ok. 10% przypadków SBZ), są mutacje SOD-1. Wprawdzie w ostatnich latach (Cudkowicz i wsp. 2004) wykryto kolejne loci genowe dla genu odpowiedzialnego za SBZ, jednak w bardzo specyficznej, niespotykanej sytuacji. Mianowicie, gen ALS2 koduje powstawanie nowego białka GTP-azy, z zamianą nukleotydu guaniny. Utrata funkcji genu ALS2 wiedzie do denerwacji w drogach korowo-jądrowych i korowo-rdzeniowych, występującej w pierwszej dekadzie życia z bardzo powolną progresją choroby (Kress i wsp. 2005). Niestety ten skądinąd bardzo użyteczny marker dotyczy tylko bardzo rzadkich przypadków szeroko pojętego SBZ, a właściwie zaklasyfikowanych jako choroby neuronu ruchowego (zob. Dodatek nr 5). Znalaziono też nowe loci dla SBZ (dziedziczonego w sposób dominujący) na chromosomie 18q21, oraz 9 i 16. Geny kandydujące jako sprawcze (związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SBZ) zostały omówione w Części I. Wśród nieinwazyjnych markerów progresji choroby wymienia się: FVC (nasilona pojemność wydechowa) czy VC (omówione już wcześniej) jako dobre mierniki stopnia wydolności oddechowej, podobnie jak MIP (maksymalne ciśnienie wdechowe) i MEP (maksymalne ciśnienie wydechowe), które mogą korelować z długością przeżycia chorego. Dobrym miernikiem szacującym uszkodzenie jednostek ruchowych jest badanie w EMG - MUNE (zob. Część IVb – EMG), które umożliwia oszacowanie ilości utraconych jednostek ruchowych. Podobnie, dla oceny występowania uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (i to nawet wtedy, kiedy nie ma jeszcze klinicznych cech uszkodzenia UMN) stosowana jest przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. transcranial magnetic stimulation TMS).

Poszukiwania biomarkerów związanych z SBZ nie wykazały żadnej biochemicznej nieprawidłowości specyficznej dla tej choroby. Niektórzy wskazują na obecność glutaminianu, lub oksydacji protein czy peroksydacji lipidów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Inni autorzy wskazują na wzrost poziomu peroksydowanych lipidów, metalo-proteineazy-9 czy TNF-1 w PMR (Cudkowicz i wsp. 2004). Duże nadzieje pokładane są w najnowszych kierunkach badań, które zmierzają do wypracowania całościowej oceny składu białek, ich postaci konformacyjnych i przemian³². Jest bardzo prawdopodobne, że tu właśnie mogą tkwić rozwiązania zarówno

³² Zdajemy obecnie sobie sprawę, że układ genów („genom”) nie daje odpowiedzi na wiele pytań np. dotyczących patogenyzy choroby. Najprostszym takim pytaniem jest: dlaczego nie zawsze, mutacja teoretycznie „chorobowa” prowadzi do klinicznych objawów choroby (zob. rozdział d6 o genetyce SBZ w Cz.I). Coraz lepiej rozumiemy, że ogromnie dużo zależy od tego, w jaki sposób są syntetyzowane i formowane białka (tzw. procesy posttranslacyjne), w jaki sposób są „składane” (zob. Część II rozdział b10 o białkach w patogenyzie SBZ), jakim przemianom podlegają (np. cięcia enzymatyczne), jak są modyfikowane przez procesy takie jak: fosforylacja, ubikwitynizacja, glikozylacja, palmitoilacja i jak funkcjonują systemy komórkowe ich niszczenia (np. proteasom). Zagadnieniom tym nadaje się nazwę „proteomu” (odpowiednik „genomu”) i „proteomiki”, jak też „metabolomu” (w odniesieniu do charakteru i dynamiki przemian metabolicznych).

dotyczące diagnostyki jak i monitorowania choroby, które pozwolą znaleźć właściwy biomarker SBZ lub skuteczności terapii.

c. Metody farmakoterapii w trakcie prób klinicznych lub badań eksperymentalnych

Tamoxifen jest lekiem hormonalnym stosowanym m.in. w raku płuca i sutka. Stwierdzono także, że przedłuża przeżycie w modelu mysim SBZ. Trwają próby kliniczne w USA z użyciem Tamoxifenu u chorych na SBZ. Kolejny lek, **Thalidomid** redukuje syntezę TNF-alpha i obecnie również jest sprawdzana jego skuteczność u chorych na SBZ. **Minocyklina**, półsyntetyczna tetracyklina, która ma działanie neuroprotektoryjne (hamuje aktywność kaspazy-1 i proces apoptozy), redukuje obumieranie komórek i przedłuża ich przeżycie w modelach zwierzęcych SBZ, udaru mózgu, urazów, choroby Huntingtona i Parkinsona. Obecnie w USA, prowadzona jest III faza badań klinicznych z Minocykliną u chorych na SBZ. W SBZ bada się także działanie terapeutyczne neurotrofin jak NGF czy BDNF. W USA planowane jest badanie z użyciem **Buspironu**, leku przeciwłękowego, który naśladuje i stymuluje endogenną aktywność wymienionych czynników neurotroficznych. We wstępnych badaniach, na modelu mysim SBZ, wykazano poprawę funkcji oddechowych myszy leczonych Buspironem w porównaniu ze zwierzętami nieleczonymi. Wykazano również, że lek antywirusowy - **Ritonawir**, stosowany w leczeniu infekcji HIV oraz **hydroksymocznik** (lek stosowany w leczeniu nowotworów), badane osobno w modelu mysim SBZ przedłużają przeżycie myszy i zwalniają progresję choroby. Trwa rekrutacja chorych do badań klinicznych. Już w latach poprzednich badano terapeutyczne możliwości **IGF-1 (Myotrophin™)**, czynnika wzrostu o istotnym działaniu neuroprotektoryjnym, który blokuje śmierć komórki oraz wspiera reinerwację mięśni, wzrost aksonów i ich regenerację. W badaniach w USA wykazano, że Myotrophin zwalnia progresję osłabienia mięśni u chorych na SBZ, jednak badania przeprowadzone w Europie były negatywne. Stąd wznowienie prób klinicznych z Myotrophinem w USA. Biorąc pod uwagę występowanie reakcji stresu oksydacyjnego jako czynnika patogenetycznego SBZ, zaproponowano próbę kliniczną z użyciem **preparatu AEOL 10150**, który jest częścią małej molekuly nowej klasy katalitycznie działających antyoksydantów, zmniejszających uwalnianie wolnych rodników tlenowych. W przedklinicznych badaniach na modelu zwierzęcym choroby wykazano zredukowanie uszkodzenia tkanek myszy z SBZ po podaniu **AEOL 10150**. Wiele emocji w ostatnich miesiącach wzbudziła informacja, że **Ceftriaxon** (cefalosporyna III-ej generacji) działa na poziomie białek regulujących kwas glutaminowy, główny przekaźnik komórek nerwowych w OUN. Planowane są próby kliniczne z tym antybiotykiem u ludzi chorych na SBZ. **Arimocloamol**, stymulator białek szoku cieplnego, jest kolejnym lekiem, który znajduje się w drugiej fazie oceny skuteczności u chorych na SBZ. W modelu zwierzęcym choroby wykazano, że Arimocloamol zwalnia progresję w SBZ (Kieran i wsp. 2004).

d. Terapia z zastosowaniem tzw. komórek macierzystych

Badania nad poznaniem sposobów skutecznego zastosowania komórek macierzystych w schorzeniach neurodegeneracyjnych (i nie tylko³³) jest niewątpliwie czymś, co można porównać do poszukiwań „Złotego Graala” przez rycerzy średniowiecznych. Badania, zwłaszcza z użyciem komórek pochodzących od płodów wywołują zrozumiałe zaniepokojenie, a nawet protesty opinii publicznej i wielu autorytetów moralnych. Koncepcja zastosowania komórek macierzystych w SBZ jest w założeniu prosta: zastąpić zniszczone neurony przez zaimplantowanie nowych komórek i to w taki sposób, aby nie tylko przeżyły w miejscu podania (wszczepienia) ale, co równie ważne uległy właściwemu zróżnicowaniu („dojrzwaniu”) i odtworzyły funkcjonalne związki na podobieństwo zniszczonych chorobowo komórek (np. w przypadku dolnych motoneuronów, aby ich aksony dotarły do odpowiednich mięśni odtwarzając funkcjonalne złącza nerwowo-mięśniowe, a jednocześnie aby nowe komórki uzyskały „połączenie” z górnym motoneuronem). Aby taka sytuacja mogła zaistnieć konieczne jest użycie komórek „młodych”, niedojrzałych, czyli komórek jeszcze nie „zaprogramowanych” do wykonywania ściśle sprecyzowanych zadań mając nadzieję, że będzie można doprowadzić w nich do procesów pożądanego różnicowania się, podobnych do tych, które zachodzą normalnie w czasie życia płodowego. To oczywiście, że najłatwiej takie maksymalnie pluripotencjalne komórki można znaleźć w płodach i stąd w pierwszej fazie poszukiwań takich terapii próbuje się „pozyskiwać” komórki płodowe. Wizja „nowego wspaniałego” świata, w którym hoduje się embriony ludzkie tylko w celu pozyskiwania (sic!) komórek i narządów raczej nie jest optymistyczna, ale nie jest przecież nieuchronna. Wiemy obecnie, że komórki pluripotencjalne nie zanikają całkowicie po okresie życia płodowego lub dzieciństwa. Przede wszystkim stwierdzono obecność takich komórek w krwi pepowinowej oraz w szpiku dorosłych osobników (w tym ludzi). Są to tzw. *multipotencjalne komórki progenitorowe dorosłych* osobników. Mogą one różnicować się zarówno w strukturę endo, mezo i ektodermalnego pochodzenia w tym w komórki nerwowe. Podobne, pluripotencjalne komórki istnieją w narządach, w tym także w obrębie centralnego układu nerwowego również u dorosłych osobników (przegląd piśmiennictwa w: Maćkowiak i wsp. 2004). Do takich obszarów należy struktura mózgu zwana hipokampem, a dokładniej tzw. zakręt zębaty – fascia dentata (subgranular layer) [Fot. 28] hipokampa, a także okolice bezpośredniego sąsiedztwa komór mózgu (tzw. strefa okołokomorowa - subventricular zone)³⁴. Komórki takie istnieją najprawdopodobniej również w samym rdzeniu kręgowym. Należałoby zatem zbadać jak te „uśpione”, niezróżnicowane komórki pobudzić do odtworzenia populacji komórek zniszczonych przez chorobę.

³³ Nawet jeszcze większe nadzieje związane są z komórkami macierzystymi w leczeniu nieodwracalnych uszkodzeń pourazowych tkanki centralnego układu nerwowego, a zwłaszcza rdzenia kręgowego. Ponieważ, o ile w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych pierwszym i najlepszym rozwiązaniem byłoby skuteczne zapobieganie i/lub zablokowanie procesu destrukcji tkanki nerwowej, to w przypadku urazu lub martwicy naczyniopochodnej właściwie nie ma innej alternatywy niż przywrócenie funkcji poprzez szeroko pojętą neuroregenerację zniszczonej części narządu.

³⁴ W okresie płodowym jest to najważniejszy obszar generacji progenitorów komórek nerwowych.

Doniesienia sugerujące niewielką poprawę czynności (lub być może niewielkie spowolnienie tempa choroby) po podaniu komórek macierzystych, w szczególności w eksperymentach związanych z urazem rdzenia, ale również na zwierzęcych modelach SBZ a nawet u chorych na SBZ (Mazzini i wsp. 2003) niewątpliwie budzą nadzieję. Warto jednak zaznaczyć, że nie stanowią one dowodu na rzeczywistą funkcjonalną inkorporację tych komórek! Jest bardzo możliwe, że pozytywne efekty ich wszczepienia związane są raczej z wydzielaniem przez te komórki różnych molekuł sygnalizacyjnych, w tym także wspomnianych już tu (Część II) czynników wzrostu. Mogą one albo pobudzać istniejące jeszcze niezniszczone całkiem komórki (być może hamując szlaki prowadzące do apoptozy, która jak uprzednio wyjaśnialiśmy m.in. indukowana jest przez brak lub niedostatek czynników wzrostu – zob. rozdział b8 o apoptozie w Części II) albo stymulować odrost wypustek komórek nerwowych, albo raczej właśnie budzić „uśpione” komórki pluripotencjalne gospodarza (czyli chorego rdzenia). Byłoby to więc w gruncie rzeczy raczej nieswoiste działanie „odmładzające”. To, że tkanka (komórki) płodowa jest źródłem cennych substancji, którym przypisuje się działanie „odmładzające” jest znane od lat. M.in. ludzkie łożyska służą do wyrobu kosmetyków reklamowanych jako odmładzające – („rewitalizujące”)³⁵. Choć za skuteczność tych substancji nie można ręczyć, jednak fakt używania łożysk w ten sposób daje wiele do myślenia. Jest bardzo prawdopodobne, że przeszczepy komórek macierzystych są, póki co, niczym innym jak takim „rewitalizującym” zastrzykiem. Jego efekty ogranicza m.in. czas przeżycia wszczepionych komórek, stymulacja odpowiedzi immunologicznej gospodarza niszczącej przeszczepione komórki oraz brak wyraźnej swoistości w działaniu wydzielanych przez nie czynników wzrostowo-stymulujących (np. zamiast na neurony mogą działać na glej lub na śródbłónki naczyń). Aby rzeczywiście „zatrudnić” komórki macierzyste do odtworzenia funkcji w układzie nerwowym należy jeszcze bardzo wiele poznać przede wszystkim tajników sygnalizacji międzykomórkowej i jak ona może kierować pożądanym różnicowaniem się komórek (czyli mówiąc przykładowo aby z komórek macierzystych powstały np. neurony, a nie powiedzmy, kość, czy naskórek). Wiedza na ten temat już jest obecnie jednak niemała. Wiele z tych mechanizmów, a przynajmniej różnych istotnych czynników-molekuł sygnalizacyjnych jest już poznanych. Znamy wiele substancji (o charakterze białek lub polipeptydów), które pobudzają wzrost i różnicowanie się w pożądanym kierunku komórek macierzystych lub pluripotencjalnych. Są to przede wszystkim białka inicjujące różnicowanie ektodermy płodowej takie jak np. noggin, chordin, follistatin, które inicjują neurogenezę poprzez blokowanie innych białek (należących do tzw. grupy „bone morphogenetic protein” - BMP), białko SHH (sonic hedgehog) wydzielane przez strunę grzbietową, którego gradient decyduje o różnicowaniu neuronów w cewie nerwowej. Znamy liczne tzw. czynniki wzrostu (ang. growth factors) białka stymulujące wzrost różnych struktur tkankowych. Np. niektóre doniesienia wskazują, że czynniki wzrostu takie jak BDNF, IGF-1, FGF-2 mogą stymulować komórki progenitorowe (przegląd w: Maćkowiak i wsp. 2004). Znamy liczne białka pełniące rolę w „nakierowywaniu” wzrostu wypustek komórek nerwowych (np. tzw. semaforyny), w indukowaniu tworzenia złączy

³⁵ Oczywiście nie podajemy szczegółów aby uniknąć (krypto) reklamy ale namiary na takie kosmetyki można uzyskać z łatwością w internecie.

synaptycznych, w tym nerwowo-mięśniowych (np. efryny). Funkcjonalna regeneracja w OUN poprzez przeszczep komórek nerwowych progenitorowych lub neuralnych komórek pnia jest jednak czymś znacznie trudniejszym niż w przypadku innych narządów (np. przeszczepy komórek, które różnicowałyby się w komórki typu beta wysp trzustki produkujące insulinę u chorych na cukrzycę typu I). W tym ostatnim przypadku wystarczy, aby takie komórki po prostu przeżyły po przeszczepie i po indukcji dojrzewania i produkcji hormonu, który jest wydzielany do krwi. Gdy chodzi jednak o przeszczepione lub „odzyskane” z puli komórek pluripotencjalnych neurony nie wystarczy, aby po prostu przeżyły, ale muszą „odtworzyć” funkcjonalne obwody-połączenia z innymi neuronami oraz z komórkami docelowymi. Pomimo ogromnej już zdobytej wiedzy droga do funkcjonalnej regeneracji struktur OUN jest jednak ciągle daleka, ale można chyba zaryzykować metaforyczne twierdzenie, że przynajmniej nauka zgromadziła już niemało materiału na jej budowę. Są więc zapasy kostki brukowej, żwiru, piasku, cementu, krawężniki, nawet sporo różnych maszyn stoi w pogotowiu, są gotowi robotnicy... Brak jednak geodetów, którzy wytyczyliby możliwie najbezpieczniejszą (i najtańszą o ile to możliwe) trasę, trasę dodajmy, prowadzącą przez wiele niezwykle trudnych i niebezpiecznych „geologicznie” miejsc a przede wszystkim, jakby brak samej wiedzy, jak się taką drogę buduje.

e. Inhibitorowy mRNA

Przeciwdziałanie syntezie patologicznych białek (np. pochodzących ze zmutowanych genów) za pomocą blokowania określonego mRNA jest teoretycznie znacznie bardziej efektywne niż jakiegokolwiek próby eliminacji lub unieszkodliwiania zsyntetyzowanego już patologicznego białka, ponieważ w tej metodzie eliminowany jest „projekt-sztanca” a nie tysiące kopii „odbitek”. Jest to też lepsze i prostsze niż blokowanie samego genu białka, ponieważ nie trzeba, aby blokujący czynnik wnikał do jądra komórki. Ponadto, geny białek występują w postaci często bardzo wielu rozproszonych w genomie fragmentów DNA („exonów”), co w praktyce bardzo utrudnia swoiste zablokowanie określonego genu.

CZĘŚĆ VIII:**SBZ Z PUNKTU WIDZENIA CHOREGO, UWAGI KOŃCOWE**

Poniżej zamieszczamy tekst napisany własnoręcznie przez naszą Pacjentkę Panią Bożenę Józwiak – od ponad 6 lat chorą na chorobę neuronu ruchowego. Jesteśmy jej bardzo wdzięczni za te słowa, dzięki którym wszyscy czytający będą mieli okazję „poczuć” niejako kwintesencję tej choroby. Wszyscy, zarówno chorzy, jak i lekarze, jak też inni, którzy w jakikolwiek sposób zetkną się z tą chorobą, dostaną bardzo ważne wskazówki „z pierwszej ręki” na temat tego, co jest w tej chorobie ważne. To jest też (a może przede wszystkim) wspiane świadectwo pewnej godnej upowszechnienia postawy wobec śmiertelnej choroby – NIE BAĆ SIĘ SPOJRZEĆ JEJ W TWARZ... nie bać się spojrzeć w twarz chorobie!

Bożena Józwiak

W styczniu 1999 roku cały mój mały świat runął, zawalił się – diagnoza: SLA – choroba neuronu ruchowego.

Pierwsze miesiące – koszmar – chciałam dowiedzieć się jak najwięcej na temat swojej choroby. Wpadłam w panikę. Zalażyłam zeszyt – pamiętnik, w którym zapisywałam to, co już nie mogę robić, z czym mam problemy. Życie toczyło się obok mnie. Kilka razy dziennie zadawałam sobie pytania: dlaczego ja?... za co?... ile jeszcze mam czasu?... czy warto żyć?... czy warto walczyć?... przeciwstawić się?... Po pół roku podjęłam decyzję: wracam do pracy, będę walczyć. Z chorobą nie pogodziłam się, zaakceptowałam jedynie swoją niesprawność, swoją inność.

Nowy rozdział swojego życia zaczęłam od ścisłego wypełniania zaleceń lekarza, pod którego jestem opieką – pani dr n. med. Barbary Tomik. Leki, dieta, rehabilitacja, a przede wszystkim normalne życie. To normalne życie było najważniejszym zaleceniem. Któregoś dnia zapytałam Panią doktor: „... jak długo?...” – usłyszałam „... do końca...”. Na to moje pytanie bez pytania dostałam bardzo mądrą odpowiedź, która jest mottem moich codziennych zmagania. Zaczęłam obserwować swoje codzienne życie, analizować czynności, z którymi zaczynam mieć problemy.

Pierwszym krokiem było obcięcie włosów. Krótka fryzura okazała się strzałem w dziesiątkę (była nie tylko wygodna – „na oko” ubył mi kilka lat). Nie zrezygnowałam z makijażu – opracowałam swój własny sposób posługiwania się tymi wszystkimi szczoteczkami i szpatułkami.

Następny krok – garderoba – powinna być wygodna, funkcjonalna (abym mogła się samodzielnie ubrać), oraz lekka (dodatkowy ciężar przy osłabionych mięśniach kępuje ruchy i utrudnia poruszanie się). Nie dam rady zawiązać sznurówek, więc buty, nawet ortopedyczne mam zapinane na rzepy. Całkowicie zrezygnowałam z odzieży zapinanej na guziki, bluzek i sukienek wymagających precyzyjnego prasowania. Zapięcie zamka błyskawicznego przy spodniach czy spódnicy okazało się jednak problemem. Były próby z haftkami, gumkami, rzepami itp. Krótki haczyk (zagięta szpilka od szaszłyków) do przewleknięcia guzików okazał się być moim najlepszym „wynalazkiem”. Nauczyłam się nim tak posługiwać, że na razie mogę zapiąć nawet bluzkę z małymi guzikami.

Cieszyły mnie i nadal cieszą moje małe „wynalazki” ułatwiające w miarę normalne funkcjonowanie. Kupując przedmioty codziennego użytku

np. czajnik, kubek, nożyczki, widelec, nóż itp. długo sprawdzam, próbuję w sklepie czy dam radę z nich korzystać. Wzbudza to zainteresowanie, a nawet czasami oburzenie sprzedawców. Staram się jednak nie zwracać uwagi na ich negatywne reakcje.

Drobne zmiany w kuchni (nawet ułożenie żywności czy przypraw na półkach), adaptacja łazienki to zmiany, które traktuję jak zmiany podyktowane przez wygodę, a nie pomoc wymuszona dla kalekiej, niepełnosprawnej istoty.

Obserwacja samej siebie i swojego najbliższego otoczenia inspiruje mnie do ciągłych zmian. Zauważyłam, że nawet krzesło w kuchni musi być odpowiedniej wysokości, musi być stabilne, nie przesuwając się kiedy zdarza mi się stracić równowagę przy siadaniu. Te drobne zmiany, udogodnienia nie wymagają finansowych nakładów. Zachęcam wszystkich chorych do pomocy samym sobie. Zmieniam dlatego, że jest mi wygodniej, a nie dlatego, że zmiany wymusza na mnie choroba. Dzięki temu mogę dalej w miarę normalnie prowadzić dom, w miarę normalnie żyć. Jest to bardzo ważne w mojej chorobie.

Najprościej jest poddać się. Powiedzieć rodzinie: - jestem chora, wymagam opieki i pomocy. Najłatwiej jest nic nie robić. Mieć pretensje do całego świata, rodziny, lekarzy, że leki nie pomagają, że choroba postępuje. Często spotykałam pacjentów, którzy byli w lepszym stanie, mieli lepsze rokowania. Nic nie robili tylko „chorowali”. Teraz patrząc na mnie żałują – są w dużo gorszym stanie – słowa: mogłam, mogłam wypowiedziane są za późno...

Gimnastyka, rehabilitacja to konieczność, nie zawsze ma się ochotę na typowe ćwiczenia. „Odbębienie” zalecanych ćwiczeń, a potem siedzenie czy leżenie przez cały dzień mija się z celem. Gimnastyka nie musi być specjalną, wydzieloną częścią dnia. Gimnastykując się, ćwicząc nie robię z siebie sportowca. Mięśnie bardzo szybko się męczą. Robię kilka powtórzeń. Lepiej jest krótko ćwiczyć, ale za to kilka razy dziennie. Każda codzienna czynność może być połączona z ćwiczeniem rehabilitacyjnym. Nie musimy też kupować drogiego sprzętu do ćwiczeń. Zwykły lateksowy balon napęczniony mąką ziemniaczaną, gąbka, myjka, rurki po papierowych ręcznikach, guma krawiecka, najzwyczajniejsze kasztany to przedmioty, które możemy wykorzystać do ćwiczeń. Gdy ktoś pyta ile godzin się gimnastykuje zawsze mówię: cały dzień - i jest to prawda.

Mam problemy z rękami i nogami. Zaczęłam kompensować ruchy. Robiłam to nieprawidłowo. Rehabilitanci, terapeuci, którzy ćwiczą metodą PNF pokazali mi jak to robić prawidłowo, jak się ustabilizować, jak podnieść rękę, jak chodzić, jak oddychać. Jestem ćwiczona rehabilitacją funkcjonalną PNF. Jestem sprawna „inaczej” ale nadal sprawna. Prowadzę dom, nadal sama jeżdżę samochodem, nie zrezygnowałam ze swoich zainteresowań: maluję, wyszywam, robię „coś z niczego”.

W codziennej rehabilitacji nie zapominam o ćwiczeniach logopedycznych, które można wykonywać na każdym kroku i w każdej sytuacji. Problemy z mówieniem łączą się ze stresem, że nikt nas nie rozumie. Wstydzimy się, zaczynamy milczeć. Warto jednak przyjąć zasadę: niech ten, kto nas słucha wysiła się aby nas zrozumieć, a nie na odwrót.

Dziwacznie chodzę, dziwacznie ruszam rękami. Ludzie na ulicy, w sklepach przyglądają mi się. Nie przeszkadza mi to – tylko nie raz mam ochotę krzyczeć: „JA TEŻ jestem CZŁOWIEKIEM!!!”. Bardzo często ludziom się wydaje, że osoba niepełnosprawna fizycznie jest też upośledzona

umyslowo, że nie ma uczuć, że jest niepełnowartościowa, gorsza. W takich sytuacjach powtarzam sobie: „kto poniżej sam jest niski”.

Przestałam się wstydzić swojej niepełnosprawności. Nie zamknęłam się w domu. Nie zrezygnowałam z kontaktów ze znajomymi, przyjaciółmi, z ludźmi chorymi, tak jak ja (Uleńko cieszę się, że Cię poznałam. Razem jest nam łatwiej. Nawet nie wiesz ile siły mi dają nasze wieczorne rozmowy przez telefon). Warto podzielić się radościami i smutkami z osobą, która ma te same problemy. Warto korzystać ze sposobów radzenia sobie z chorobą innych osób. Każdy ma swoje małe „wynalazki”, sposoby na pokonanie codziennych barier, kłód, które rzuca nam pod nogi choroba. Każdy ma swój pomysł na walkę, na nie poddanie się.

Obecnie nie interesuje się już chorobą pod kątem medycznym, farmakologicznym. Jestem pod opieką fachowców, specjalistów z Kliniki Neurologii AM UJ w Krakowie. Dzięki opiece dr n. med. Barbary Tomik, wierzę, że to „do końca” jest jeszcze daleko, że „do końca” na przekór wszystkim będę się uśmiechać, mimo, że moja dusza cały czas płacze...

Dziękuję Pani Doktor za to, że do tego „końca” mam jeszcze bardzo, bardzo daleko.

Pani Doktor dedykuję swój wiersz:

„... przyjaciółko moja - chorobo...

*ty mnie nie opuścisz w nieszczęściu
nie zostawisz nie zdradzisz
będziesz zawsze ze mną...
na dobre i na złe*

... przyjaciółko moja – chorobo...

*ja cię nie wybierałam, nie chciałam
ale mogę się przeciwstawić wpływom
jakie masz na moje życie*

... przyjaciółko moja – chorobo...

*może znudzi ci się moja walka z tobą
i odejdiesz...
przyjaciół się wybiera,
ja cię nie chciałam nie wybierałam*

...przypięciółko moja – chorobo...”

PS. Steven Hawking - największy fizyk naszych czasów. Laureat Nagrody Nobla za odkrycia w dziedzinie kosmosu, żyje z tą chorobą 40 lat. Patrząc na jego życie zrozumiałam, że „jeżeli człowiek chce ... to może”.

Gdy czyta się tekst pani Bożeny Józwiak przychodzi na myśl tytuł filmu Kazimierza Kutza „Śmierć jak kromka chleba”... SBZ to przecież choroba tak nieodwołalnie śmiertelna, a więc.... „Choroba jak... kromka

chleba”? Pani Bożena zdaje się sugerować, że i w tym przypadku ... trzeba nauczyć się ją „jeść”.

Było tu mówione na temat lęku, depresji, które nieodłącznie towarzyszą SBZ. Ramy tej książki nie pozwalają na znaczne pogłębienie zagadnień neuropsychologicznych. Zagadnienia te to dość osobny, a jednocześnie bardzo szeroki i ważny aspekt SBZ. Należy podkreślić, że chory przede wszystkim nie może być pozostawiony sam sobie. Znieść chorobę nie jest łatwo ani choremu, ani także jego najbliższemu. Dla nich także choroba bliskiej osoby jest i cierpieniem i wielkim wyzwaniem, ale również, na co warto spojrzeć i w taki sposób - wielką szansą! Szansą aby nauczyć się odpowiedzialności, miłości, wybaczenia, tolerancji, cierpliwości... Szansą aby nauczyć się cieszyć z rzeczy pozornie małych, z każdego dnia wspólnie przeżytego.

Wiele przykrej prawdy tkwi w powiedzeniu, że „zdrowy nie zrozumie chorego”, lekarz jednak jak i każdy, komu z jakiegokolwiek powodu przychodzi bezpośrednio obcować z człowiekiem chorym musi zapewnić, aby w przypadku choroby nie zerwała się nić porozumienia między „światem choroby” i „światem zdrowia”, między „rzeczywistością cierpienia” i rzeczywistością nazwijmy to „dobrostanu”. Chorym przychodzi zmagać się nie tylko z samą chorobą, cierpieniem i lękiem, ale i często z niezrozumieniem, niedosytem współczucia, a nawet z bezduszością osób i instytucji, które w ich słusznym mniemaniu powinny poświęcić im znacznie więcej. Chorzy na SBZ to chorzy o tyle szczególni, że niemal do końca swych dni obserwują świadomie nieustanną progresję choroby, mają do końca świadomość „wygaszania się” funkcji pozwalających na władzę nad swym ciałem i na kontakt z otoczeniem. Choroba jednak najlepiej ujawnia prawdziwe człowieczeństwo i to właśnie można wielokrotnie obserwować u chorych na SBZ. Często skłonni są martwić się nie o siebie, ale o swoich bliskich. Bardziej ich niepokoi, czy choroba może być dziedziczna i czy w takim razie zagrożone są ich dzieci niż to, co się stanie z nimi za tydzień czy miesiąc. To chorzy, którzy poszukują wiedzy o swej chorobie i to wiedzy nie tylko „praktycznej” (np. jak zinterpretować jakiś kolejny objaw lub niedomaganie, lub co można zrobić z takim czy innym problemem), ale wiedzy głębokiej, wiedzy o patogenecie choroby, o badaniach naukowych. Takie pogłębione zainteresowania często prowadzą do wniosku, że skoro sobie niewiele już mogą pomóc, spróbują pomóc innym, tym nieznanym przyszłym chorym, którzy dopiero zachorują. Ci chorzy wiedzą, że najlepiej mogą pomóc poprzez udział w różnych badaniach naukowych, aż wreszcie niemal dosłownie poświęcając swoje ciało, zgadzając się na pośmiertne badanie i wykorzystanie swego najcenniejszego (oprócz serca) organu, jakim jest mózg i rdzeń dla prowadzenia dalszych badań. Niewątpliwie jest to forma „oddania siebie” za innych ... Tym chorym należy się szczególna cześć i wdzięczność.

Jeśli niektórzy z Was, którym przyszło zmagać się z tą ciężką i dość osobliwie okrutną chorobą spotkali się z czymś, co w postępowaniu naszym – lekarzy odczuliście jako niedostatek współczucia, zrozumienia bądź nawet bezduszość pozwólcie sobie wytłumaczyć (choć nie może to być usprawiedliwieniem), że niejednokrotnie takie zachowanie ma swoje źródło w tym, że to nam, lekarzom często nie jest łatwo zmagać się z tą świadomością, że tak niewiele trzeba, aby z pozycji badającego i leczącego stać się badanym i leczonym i pełnym lęku... Obcujemy na co dzień z cierpieniem i śmiercią i „obserwujemy” te najgorsze ze znamion ludzkiej

egzystencji ale pewnie często mamy niejasne przeczucie, że coś podobnego musieli przeżywać ci „obserwatorzy”, którzy przemykali się po słynnej „ulicy snajperów” w Sarajewie, gdy kule raz po raz raniły lub zabijały i gdy każdy w jednej chwili mógł z pozycji obserwatora przeistoczyć się w ofiarę... Ale to od Was, chorzy na SBZ możemy się tak wiele nauczyć, zarówno wiedzy medycznej jak i tej niezwykle cennej wiedzy, jak godnie cierpieć, jak godnie umierać, jak darowywać siebie.

PIŚMIENNICTWO

Abe K., Fujimura H., Kobayashi Y. i wsp. Denervation of the pyramidal tracts in patients with amyotrophic lateral sclerosis. A premortem and postmortem magnetic resonance imaging study. *J Neuroimaging*. 1997; 7(4):208-212.

Abe K., Fujimura H., Toyooka K. i wsp. Single-photon emission computed tomographic investigation of patients with motor neuron disease. *Neurology*. 1993; 43(8):1569-1573.

Ackerman G.M., Oliver D. Psychosocial support in an outpatient clinic. *Palliat Med*. 1997; 11:167-168.

Adamek D., Jasiński A., Węglarz W., Kałuża J., Moskała M. Expression of Fas receptor in spinal cord subjected to experimental mechanical injury. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2002, 144: A1. (suppl).

Adamek D., Tomik B., Pichor A. i wsp. The heterogeneity of neuropathological changes in amyotrophic lateral sclerosis. A review of own autopsy material. *Folia Neuropathol*. 2002; 40(3):119-124.

Aggarwal A., Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD-1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 73:199-201.

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.

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.

Andersen M. G. , Borasio D., Dengler R. i wsp. FNS task force on Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with Good Practice Points. *Eur J Neurol*. 2005; *in press*.

Andersen P.M., Sims K.B., Xin W.W. i wsp. Sixteen novel mutations in the gene encoding CuZn-superoxide dismutase in ALS. *Amyotrophic Lateral Scler Motor Neuron Disord*. 2003; 2:62-73.

Andersen P.M. Genetics of sporadic ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001; 2 Suppl 1:S37-41.

Andersen P.M., Gronberg H., Frankzen L. Funegard U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci*. 2001a; 191:111-114.

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.

Andersen P.M., Forsgren L., Binzer M. i wsp. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain*. 1996; 119:1153-1172.

Appel S.H., Stewart S.S., Appel V. i wsp. Double-blind study of the effectiveness of cyclosporine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 1988; 45(4):381-386.

- Aronson A.E., Ramig L.O., Winholtz W.S., Silber S.R. Rapid voice tremor, or "flutter," in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101(6):511-518.
- Azbill R.D., Mu X., Springer J.E. Riluzole increases high-affinity glutamate uptake in Riluzole increases high-affinity glutamate uptake in rat spinal cord synaptosomes. *Brain Res.* 2000; 871(2):175-180.
- Bak T.H., Hodges J.R. The effects of motor neurone disease on language: further evidence. *Brain Lang.* 2004; 89:354-61.
- Ball L.J., Beukelman D.R., Pattee G.L. Communication effectiveness of individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *J Commun Disord.* 2004; 37(3):197-215.
- Belsh J.M., Schiffman P.L. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *J Neurol Sci.* 1996; 139(suppl):110-116.
- Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. i wsp. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330:585-591.
- Bertrand E., Dymecki J., Rafałowska J.: Choroby zwyrodnieniowe w: *Neuropatologia*. Dymecki J., Kulczycki J. (wyd). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 2005 str. 275-323. Podrozdział: Stwardnienie zanikowe boczne (SLA) J. Rafałowska.
- 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.
- Borasio G.D., Shaw P.J., Hardiman O. i wsp. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001; 2:159-164.
- Borasio G.D., Sloan R, Pongratz D.E. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1998; 160: Suppl. 1: S127-S133.
- Bourke S.C., Gibson G.J. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:67-71.
- Bourke S.C., Bullock R.E., Williams T.L. i wsp. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on the quality of life. *Neurology.* 2003; 61:171-177.
- Bromberg M. Accelerating the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *The Neurologist.* 1999; 5:63-74.
- 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 disord.* 2000; 1:293-299.
- Brooks B.R., Thisted R.A., Appel S.H. i wsp. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: A randomized trial. *The AVP-923 ALS Study Group Neurology.* 2004; 63:1364-1370.
- Broom W.J., Russ C., Sapp P.C. i wsp. Variants in candidate ALS modifier genes linked to Cu/Zn superoxide dismutase do not explain divergent survival phenotypes. *Neurosci Lett.* 2005; *in press*.

Browne S.E., Bowling A.C., Baik M.J. i wsp. Metabolic dysfunction in familial, but not sporadic, amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 1998; 71: 281-287.

Carpenter R.J., McDonald T.J., Howard F.M. The otolaryngologic presentation of amyotrophic lateral sclerosis. *J Otol Rhinol Laryngol.* 1978; 86: 479-484.

Carrol T.S. Communication changes and challenges in ALS/MND. *J Speech Lang Pathol Audiol.* 1995; 19(4): 281-282.

Cassarino D.S., Bennett J.P. Jr. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999; 29(1):1-25.

Cazzolli P.A., Oppenheimer E.A. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci.* 1996; 139 Suppl:123-128.

Cedarbaum J.M., Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J Neurol Sci.* 1997; 152 Suppl 1:S1-9.

Chan C.W., Sinaki M. Rehabilitation management of the ALS patient In: Belsh JM, Schiffman PL, eds *Amyotrophic lateral sclerosis: diagnosis and management for the clinician*. Armonk, NY Futura Publishing. 1996; 315-331.

Chen A., Garrett C.G. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateralsclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132(3):500-504.

Chiang C., Powell H., Gold L. i wsp. Macrophage/microglial -mediated primary demyelination and motor neuron diseases induced by the central nervous system production of interleukin-3 in transgenic mice. *J Clin Invest.* 1996; 1512-1524.

Chio A., Mora G., Balzarino C., Mutani R. Interdisciplinary ALS Centres: Effect of survival and use of health services in a population-based survey. *Neurology.* 2004a; 62, Suppl 5: S23.003.

Chio A., Galletti R., Finocchiaro C. i wsp. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004b; 75:645-647.

Chio A., Silani V., Italian ALS Stud Group. ALS care in Italy: A nationwide study in neurological centres *J Neurol Sci.* 2001; 191:145-150.

Chio A. Update on ISI survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; Suppl 1:S9-11.

Chio A. Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1999; 246, Suppl 3:III1-5.

Cobble M. Language impairment in motor neurone disease. *J Neurol Sci.* 1998; 160:Suppl 1:S47-52.

Cudkowicz M., Qureshi M., Shefner J. Measures and markers in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRx.* 2004; 1(2):273-83.

Curti D., Malaspina A., Facchetti G. i wsp. Amyotrophic lateral sclerosis: oxidative energy metabolism and calcium homeostasis in peripheral blood lymphocytes. *Neurology*. 1996; 47:1060-1064.

Davies E., Hopkins A. Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: Clinical guidelines. Working Group. *Br J Neurosurg*. 1997; 11:318-330.

Demestre M., Parkin-Smith G., Petzold A., Pullen A.H. The pro and the active form of matrix metalloproteinase-9 is increased in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005; 159(1-2):146-54.

Dengler R. Current treatment pathways in ALS: A European perspective. *Neurology*. 1999; 53: S4-10.

De Paul R., Abbs J.H., Caligiuri M. i wsp. Hypoglossal, trigeminal, and facial motoneuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1988; 38: 281-283.

Desport J.C., Preux P.M., Truong C.T. i wsp. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1:91-96.

Diener H.C., Dethlefsen U., Dethlefsen-Gruber S., Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract*. 2002; 56:243-246.

Doyle D. Breaking bad news. *J Royal Soc Med*. 1996; 89:590-591.

Drory V.W., Goltsman E., Renik J.G. i wsp. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001; 191:133-137.

Dworkin J., Aronson A., Mulder D. Tongue force in normals and in dysarthric patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Appl Speech Hear Res*. 1980; 23: 828-837.

Ekegren T., Grundstrom E., Lindholm D., Aquilonius SM. Upregulation of Bax protein and increased DNA degradation in ALS spinal cord motor neurones. *Acta Neurol Scan*. 1999; 100: 5, 317-321.

Ellis C.M., Simmons A., Jones D.K. i wsp. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology*. 1999; 22;53(5):1051-1058.

Ellis CM., Suckling J., Amaro E. Jr. i wsp. Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology*. 2001; 13;57(9):1571-1578.

Evangelista T., Carvalho M., Conceicao I. i wsp. Motor neuropathies mimicking amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *J Neurol Sci*. 1996; 139 Suppl:95-98.

Ferencik M., Novak M., Rovensky J., Rybar I. Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102(3):123-132.

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.

Figlewicz D.A., Krizus A., Martinoli M.G. i wsp. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1994; 3(10):1757-1761.

Forsshew D.A., Bromberg M.B. A survey of clinicians` practice in the symptomatic treatment of ALS. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003; 4: 258-263.

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.

Gelinas D.F. Patient and caregiver communications and decisions, *Neurology.* 1997; 48: (suppl 4),9-14.

Genth E. Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl).* 2005; *in press.*

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.

Giess R., Naumann M., Werner E. i wsp. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:121-123.

Gooch C.L., Shefner J.M. ALS surrogate markers. MUNE. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 Suppl 1:104-107.

Hafezparast M., Klocke R., Ruhrberg C. i wsp. Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport *Science.* 2003; 300(5620):808-812.

Hecht M.J., Fellner F. i wsp. MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images. *J Neurol Sci.* 2001; 186(1-2):37-44.

Heffernan C., Jenkinson C., Holmes T. i wsp. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:72-83.

Hetta J., Jansson I. Sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1997; 244(4 Suppl 1): S7-9.

Higo R., Tayama N., Watanabe T., Nitou T. Videomanofluorometric study in amyotrophic lateral sclerosis. *Laryngoscope.* 2002; 112(5):911-917.

Hillel A., Dray T., Miller R. i wsp. Presentation of ALS to the otolaryngologist/head and neck surgeon: getting to the neurologist. *Neurology.* 1999; 53(8 Suppl 5):S22-5.

Hillel A.D., Miller R. Bulbar amyotrophic lateral sclerosis: patterns of progression and clinical management. *Head Neck.* 1989; 11(1):51-59.

Hillel A.D., Miller R.M., Yorkston K. i wsp. Amyotrophic lateral sclerosis severity scale. *Neuroepidemiology.* 1989; 8(3):142-150.

Hoing L.S., Rosenberg R.N. Apoptosis and Neurologic Disease. *Am J Med.* 2000; 108 (4):317-330.

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.

Iannaccone S., Ferini-Strambi L. Pharmacologic treatment of emotional lability. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19:532-535.

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.

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.

Ince P.G., Lowe J., Shaw P.J. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1998; 24:104-117.

Isozaki E., Hayashi M., Hayashida T. i wsp. Myopathology of the intrinsic laryngeal muscles in neurodegenerative diseases, with reference to the mechanism of vocal cord paralysis. *Rinsho Shinkeigaku.* 1998; 38(8):711-718.

Jafari H., Couratier P., Camu W. i wsp. Motor neuron disease after electric injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71(2):265-267.

Janzen V.D., Rae R.E., Hudson A.J. Otolaryngologic manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. *J Otolaryngol.* 1988; 17(1):41-42.

Jones C.T., Swingler R.J., Simpson S.A., Brock D.J. Superoxide dismutase mutations in an unselected cohort of Scottish amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Med Genet.* 1995; 32:290-292.

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.

Kalra S., Anold D. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003; 4(4):243-248.

Katz J.S., Bryan W.W., Andersson P.B. i wsp. The syndrome of amyotrophic brachial diplegia. *Neurology.* 1999; 52 (suppl 2): A83-A84.

Kesiktas N., Paker N., Erdogan N. i wsp. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair.* 2004; 18:268-273.

Kew J.J., Goldstein L.H., Leigh P.N. i wsp. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain.* 1993; 116 (6):1399-1423.

Kiaei M., Kipiani K., Petri S. i wsp. Integrative role of cPLA with COX-2 and the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 2005; 93:403-411.

- Kieran D., Hafezparast M., Bohnert S. i wsp. A mutation in dynein rescues axonal transport defects and extends the life span of ALS mice. *J Cell Biol.* 2005; 169(4): 561-567.
- Kieran D., Kalmar B., Dick J.R. i wsp. Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med.* 2004; 10(4):402-405.
- Klimek A., Stępień H., Szulc-Kuberska J. i wsp. Poziom interleukiny 6 u chorych ze stwardnieniem bocznym zanikowym. *Neurol Neurochir. Pol.* 1995; 2:, 537-544.
- Konrad C., Henningsen H., Bremer J. i wsp. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002; 143(1):51-56.
- Kostic V., Jackson-Lewis V., De Bailbao F. i wsp. Bcl-2: Prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 1997; 277:559-5562.
- Kress J.A., Kuhnlein P., Winter P. i wsp. Novel mutation in the ALS2 gene in juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2005; 58(5):800-803.
- Krzyżak A.T., Jasiński A., Węglarz W.P. i wsp. Visualisation of the extent of damage in a rat spinal cord injury model using MR microscopy of the water diffusion tensor. *Acta Neurobiol Exp.* 2005; 65(3):255-64.
- Kurland L.T., Radhakrishnan K., Smith G.E. i wsp. Mechanical trauma as a risk factor in classic amyotrophic lateral sclerosis: lack of epidemiologic evidence. *J Neurol Sci.* 1992; 113(2):133-143.
- Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. i wsp. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet.* 1996; 347:1425-1431.
- Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. i wsp. ALS Study Groups I and II. Long-term safety of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1):23-29.
- Lampson L., Kushner P., Sobel R. Major histocompatibility complex antigen expression in the affected tissues in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1995; 28:365-372.
- Lang-Lazdunski L., Heurteaux C., Dupont H. i wsp. Prevention of ischemic spinal cord injury: comparative effects of magnesium sulfate and riluzole. *J Vasc Surg.* 2000; 32:179-189.
- Leigh N., Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry.* 1994; 57:886- 896.
- Leigh P.N., Abrahams S., Al-Chalabi A. i wsp. The Management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 70: Suppl IV, iv 32-iv 47.
- Leighton S.E., Burton M.J., Lund W.S. i wsp. Swallowing in motor neuron disease. *J Royal Soc Med.* 1994; 87, 801-805.
- Lewis P., Rowland MD. Research progress in motor neuron disease. *Rev Neurol (Paris).* 1988; 144: 623-629.

Liberski P.P., Mossakowski M.J. Neurodegeneracje. T.2. Ekscytotoksyczność, stwardnienie zanikowe boczne, wieloukładowy zanik mózgowia, choroby sekwencji DNA, heredoataksje, choroby peroksymalne, choroba Wilsona, leukodystrofie, dystonie. Centrum Upowszechniania Nauki PAN- (Patologia Układu Nerwowego). Warszawa 2003.

Lind S.E., Good M.D., Seidel S. i wsp. Telling the diagnosis in cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:583-589.

Lomen-Hoerth C. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17(4):337-41.

Lorenzl S., Albers D.S., Chirichigno J.W. i wsp. Elevated levels of matrix metalloproteinases-9 and -1 and of tissue inhibitors of MMPs, TIMP-1 and TIMP-2 in postmortem brain tissue of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 2004; 218 (1-2):39-45.

Losy J., Michałowska-Wender G. Surface CD2, CD4, CD8 markers and Il-2 and TNF-alpha cytokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 1: 57 -61.

Losy J., Wender M. IgG subclasses and their intrathecal synthesis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Europ J Neurol.* 1996; 3:241.

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.

Ludolph A.C., Langen K.L., Regard M. i wsp. Frontal lobe dementia in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Neurol. Scan.* 1992; 85:81- 89.

Lukiv W.J., Bazan N.G. Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2000; 25(9-10):1173-1184.

Maćkowiak M., Chocyk A., Markowicz-Kula K., Wędzony K. Neurogenesis in the adult. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56(6):673-687.

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.

Martin L.J., Price A.C., Kaiser A. i wsp. Mechanism for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and in models of motor neurone death. *Int J Mol Med.* 2000; 5(1): 3-13.

Martin L.J. p53 is abnormally elevated and active in the CNS of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2000a; 7:613-622.

Martin L.J., Kaiser A., Price A.C. Motor neuron degeneration after sciatic nerve avulsion in adult rat evolves with oxidative stress and is apoptosis. *J Neurobiol.* 1999; 40:185-201.

Martin L.J., Al-Abdulla N.A., Brambrink A.M. i wsp. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull.* 1998; 46(4):281-309.

Masui Y., Mozai T., Kekehi K. Fuctional and morphometric study of the liver in motor neurone disease. *J Neurol.* 1985; 232: 15-19.

Mathus-Vliegen L.M., Louwerse L.S. i wsp. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc.* 1994; 40:463-469.

Mazzini L., Fagioli F., Boccaletti R. i wsp. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003; 4: 158-161.

McCluskey L., Casarett D., Siderowf A. Breaking the news: a survey of ALS patients and their caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:131-135.

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.

Miller R.G., Mitchell J.D., Lyon M., Moore D.H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS/mtor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD001447.

Miller R.G., Rosenberg J.A., Gelinas D.F. i wsp. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology.* 1999; 52:1311-1323.

Mitsumoto H., Bromberg M., Johnston W. i wsp. Promoting excellence in end-of-life care in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Diosrd.* 2005; 6:145-154.

Mitsumoto H., Chad D.A., Pioro E.P. *Amyotrophic lateral sclerosis*, ed.FA. Davis Company – Philadelphia 1998.

Mitsumoto H. Classificatio and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis In: Mitsumoto H., Norris FH., eds. *Amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive guide to management.* New York: Demos Publications. 1994; 1-19.

Mitsumoto H. Riluzole-what is its impact in our treatment and understanding of amyotrophic lateral sclerosis? *Ann Pharma-cother.* 1997; 31(6):779-81.

Mitsumoto H. Diagnosis and progression of ALS. *Neurology.* 1997; 48 (Suppl 4), 2-8.

Montgomery G.K., Erickson L.M. Neuropsychological perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol-Clin.* 1987; 5(1): 61-81.

Mu X., Azbill R.D., Springer J.E. Riluzole improves measures of oxidative stress following traumatic spinal cord injury. *Brain Res.* 2000; 870:66-72.

Murphy J. Communication strategies of people with ALS and their partners. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:121-6.

Nakano Y., Hirayama K., Terao K. Hepatic ultrastructural changes and liver dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1987; 44: 103-106.

Narai H., Nagano I., Ilieva H. i wsp. Prevention of spinal motor neuron death by insulin-like growth factor-1 associating with the signal transduction systems in SOD(G93A) transgenic mice. *J Neurosci Res.* 2005; 82(4):452-457.

Newall A.R., Orser R., Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci.* 1996; 139 Suppl:43-4.

Norris F.H. Jr, U, KS, Sachais B., Carey M. Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1979; 36: 715-716.

Oldfors A., Lindberg C. Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(5):497-503.

Oliver D., Borasio G.D., Walsh D., eds. Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Oxford University Press, Oxford 2000.

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):213-8.

Pasinelli P., Houseweart M.K., Brown R.H. Jr. and Cleveland D.W. Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neurone death in Cu, Zn superoxide dismutase-mediated familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 25: 13901-13906.

Pioro E.P., Antel J.P., Cashman N.R. Arnold D.L. Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo. *Neurology.* 1994; 44(10):1933-1938.

Pioro E.P., Majors A.W., Mitsumoto H. i wsp. ¹H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate + glutamine in ALS medulla. *Neurology.* 1999; 53(1):71-79.

Poeck K. Pathologisches lachen und weinen bei bulber amyotrophischer lateralsklerose. *Deutsche Med Wochenschr.* 1996; 94:310-314.

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.

Raoul C., Estevez A.G., Nishimune H. i wsp. Motoneuron death triggered by a specific pathway downstream of Fas. potentiation by ALS-linked SOD-1 mutations. *Neuron.* 2002; 35(6):1067-1083.

Rentzos M., Michalopoulou M., Nikolaou C. i wsp. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) and soluble endothelial leukocyte adhesion molecule-1(s-ELAM-1) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2005; 6(2):118-121.

Robbins J. Swallowing in ALS and motor neuron disorders. *Neurol Clin.* 1987; 5: 213-229.

Rosen A.D. Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical features and prognosis. *Arch Neurol.* 1978; 35: 638-642.

Ross M.A., Miller R.G., Berchert L. i wsp. Towards earlier diagnosis of ALS. Revised criteria. *Neurology.* 1998; 50:768-772.

- Roth C.R., Glaze L.E., Goding G.S. Jr. i wsp. Spasmodic dysphonia symptoms as initial presentation of amyotrophic lateral sclerosis. *J Voice*. 1996; 10(4):362-367.
- Sakurai M., Hayashi T., Abe K., Sadahiro M., Tabayashi K. Delayed selective motor neuron death and fas antigen induction after spinal cord ischemia in rabbits. *Brain Res*. 1998; 797:23-28.
- Sasaki S., Iwata M. Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:581-585.
- Sasaki S., Toi S., Shirata A. i wsp. Immunohistochemical and ultrastructural study of basophilic inclusions in adult-onset motor neuron disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102:200-206.
- Sathasivam S., Shaw P.J. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis-what is the evidence? *Lancet Neurol*. 2005; 4(8):500-509.
- Schiffer R.B., Herndon R.M., Rudick R.A. Treatment of pathological laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med*. 1985; 312:1480-1482.
- 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): 194-199.
- Shaw P.J., Ince P.G., Falkous G., Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neurone disease spinal cord. *Ann Neurol*. 1995; 69:2064-2074.
- Shibata N., Hirano A., Kobayashi M. i wsp. Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55(4):481-490.
- Shin S.W., Park J.W., Suh M.H. i wsp. Persistent expression of Fas/FasL mRNA in the mouse hippocampus after a single NMDA injection. *J Neurochem*. 1998; 71:1773-1776.
- Shono T., Tofilon P.J., Bruner J.M. i wsp. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res*. 2001; 61(11):4375-4381.
- Siklos L., Englehardt J., Harati Y. i wsp. Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; 39(2): 203-216.
- Strand E.A., Miller R.M., Yorkston K.M. i wsp. Management of oral-pharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 1996; 11(2):129-139.
- Strong M., Rosenfeld J. Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4(3):1361-43.
- 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.
- 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.

Sykes N., Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology*. 2003; 4:312-318.

Szczerbowska-Boruchowska M., Lankosz M., Ostachowicz J. i wsp. Topographic and quantitative microanalysis of human central nervous system tissue using synchrotron radiation X-Ray Spectroscopy. 2004; 33(1); 3-11.

Talbot P.R., Goulding P.J., Lloyd J.J. i wsp. Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: Neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58(5) 541-547.

Talmi Y.P., Finkelstein Y., Zohar Y. Reduction of salivary flow in amyotrophic lateral sclerosis with Scopoderm TTS. *Head Neck*. 1989; 11:565.

Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M. Mitochondria in neurodegenerative apoptosis: an opportunity for therapy? *Ann Neurol*. 1998; 44: 3(suppl 1): S134-141.

Thornton F.J., Fotheringham T., Alexander M. i wsp. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision-endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology*. 2002; 224:713-717.

Tomblyn M., Kasarskis E.J., Xu Y., St Clair DK. Distribution of MnSOD polymorphisms in sporadic ALS patients. *J Mol Neurosci*. 1998; 10(1):65-66.

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.

Tomik J., Tomik B. The importance of laryngological and phoniatic evaluation at the early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2004; 38(5):423-426.

Tomik B., Józwiak B. (red). *Co należy wiedzieć o chorobie neuronu ruchowego*. Wyd. Printgraph. 2004; (ISBN: 83-921185-0-2).

Tomik B., Szczudlik A., Bobrzyński A. i wsp. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients with dysphagia. A preliminary report. *Neur. Neurochir. Pol*. 2002; 36(5): 891-901.

Tomik B., Adamek D., Lechwacka A. i wsp. ALS-Plus Syndrome. A Clinical and Neuropathological Case Study. *Pol J Pathol*. 2000; 51(4) 191-196.

Tortosa A., Lopez E., Ferrer I. Bcl-2 and Bax proteins in Lewy bodies from patients with Parkinson's disease and Diffuse Lewy body disease. *Neurosci Lett*. 1997; 238: 78 -80.

Traynor B.J., Alexander M., Corr B. i wsp. Effects of a multidisciplinary ALS clinic on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1258-1261.

Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. i wsp. Amyotrophic Lateral sclerosis mimic syndromes. *Arch Neurol*. 2000; 57:109-113.

Troost D., Aten J., Morsink F., de Jong J.M. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis is not restricted to motor neurones. Bcl-2 expression is increased in unaffected post-central gyrus. *Neuropathol App Neurobiol*. 1995; 21:498-504.

- Troost D., Das P., van den Oord J., Louwerse 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.
- Ulvestad E., Williams K., Bo L. i wsp. HLA class II molecules (HLA-DR, -DP, -DQ) on cells in the human CNS studied in situ and in vitro. *Immunology.* 1994; 82(4):535-541.
- Van Asseldonk J.T., Franssen H., Van den Berg-Vos R.M. i wsp. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol.* 2005; 4(5):309-319.
- Van den Berg J.P., Kalmijn S., Lindeman E. i wsp. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; 65(8):1264-1267.
- Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M. i wsp. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science.* 1999; 284(5412):339-43.
- Watanabe S., Arasaki K., Nagata H. i wsp. Analysis of dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis, MRI of the tongue and formant analysis of vowels. *Rinsho Shinkeigaku.* 1994; 34: 217-223.
- Watts C.R., Vanryckeghem M. Laryngeal dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a review and case report. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2001; 1(1):1.
- Worms P.M. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci.* 2001; 191:3-9.
- Yagishita A., Nakano I., Oda M., Hirano A. Location of the corticospinal tract in the internal capsule at MR imaging. *Radiology.* 1994; 191(2):455-60.
- Yamamoto K., Ishikawa T., Sakabe T. i wsp. The hydroxyl radical scavenger Nicaraven inhibits glutamate release after spinal injury in rats. *Neuroreport.* 1998; 9(7):1655-1659.
- Yamauchi H., Fukuyama H., Ouchi Y. i wsp. Corpus callosum atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1995; 134(1-2):189-196.
- 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.
- Yi F.H., Lautrette C., Vermot-Desroches C. i wsp. In vitro induction of neuronal apoptosis by anti-Fas antibody-containing sera from amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2000; 109(2):211-220.
- Yoshihara T., Ishii T., Iwata M. i wsp. Ultrastructural and histochemical study of the motor end plates of the intrinsic laryngeal muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrastruct Pathol.* 1998; 22(2):121-126.
- 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.
- Zhang H., Xu Q., Krajewski S. i wsp. BAR: An apoptosis regulator at the intersection of caspases and Bcl-2 family proteins. *Proc Natl Acad Sci, USA.* 2000; 97:2597-2602.

Zheng C., Nennesmo I., Fadeel B., Henter J.I. Vascular endothelial growth factor prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol.* 2004; 56(4):564-567.

DODATKI

Dodatek nr 1.

Kryteria rozpoznawania SBZ wg WFN

(Na podstawie materiałów z Konferencji w Airlie House, Warrenton, Virginia, 1998)

Do rozpoznania SBZ wymagana jest **obecność** (kryteria pozytywne):

1. objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (LMN) w badaniu klinicznym, elektrofizjologicznym lub neuropatologicznym (biopsja mięśnia stwierdzająca zanik neurogeny)
2. objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (UMN) w badaniu klinicznym
3. progresji choroby w danym regionie anatomicznym lub pojawienia się objawów choroby w nowym regionie

Do rozpoznania SBZ wymagana jest **nieobecność**:

1. zaburzeń czucia
2. zaburzeń zwieraczy
3. zaburzeń widzenia
4. dysfunkcji autonomicznej
5. objawów z układu pozapiramidowego
6. otępienia typu- Alzheimerera
7. zespołów naśladujących SBZ (ALS „mimic” syndromes)

Rozpoznanie SBZ jest wsparte przez:

1. obecność fascykulacji w jednym lub więcej regionach
2. obecność zmian neurogennych w EMG
3. prawidłowe przewodzenie w nerwach czuciowych i ruchowych
4. brak bloku przewodzenia

W rozpoznaniu SBZ uwzględnić należy obecność (lub jej brak) występowania objawów uszkodzenia UMN i LMN w czterech wyróżnionych regionach anatomicznych tj.: opuszkowo/czaszkowym, szyjnym, piersiowym i lędźwiowo-krzyżowym.

Wyróżniono następujące „stopnie” klinicznej pewności rozpoznania **SBZ** nadając im nazwy:

„Klinicznie pewny SBZ” – w badaniu klinicznym cechy uszkodzenia UMN i LMN w regionie opuszki i przynajmniej w dwóch regionach rdzenia kręgowego lub uszkodzenie UMN w dwóch regionach rdzenia kręgowego i LMN w trzech regionach.

„Klinicznie pewny SBZ – wspierany badaniami laboratoryjnymi” - objawy zajęcia UMN lub/i LMN w jednym regionie w przypadku gdy chory jest nosicielem patogenetycznej mutacji genu.

„Klinicznie prawdopodobny SBZ” – kliniczne cechy uszkodzenia UMN i LMN przynajmniej w dwóch regionach anatomicznych, przy czym część

objawów uszkodzenia UMN powinna koniecznie występować w regionie powyżej uszkodzenia LMN.

„Klinicznie prawdopodobny SBZ wspierany badaniami laboratoryjnymi” – objawy zajęcia UMN w jednym lub więcej regionie oraz objawy uszkodzenia LMN w badaniu EMG w dwóch regionach.

„Klinicznie możliwy SBZ”³⁶ – kliniczne cechy uszkodzenia zarówno UMN jak i LMN występują tylko w jednym i tym samym regionie **albo** – cechy uszkodzenia wyłącznie UMN występują w dwóch lub więcej regionach, **albo** są kliniczne cechy uszkodzenia LMN i UMN lecz w różnych regionach pod warunkiem, że uszkodzenie LMN jest w regionie powyżej objawów z UMN³⁷. Ponadto aby przyjąć rozpoznanie „Klinicznie możliwy SBZ” inne rozpoznania (pozostające w kręgu diagnostyki różnicowej SBZ) muszą zostać wykluczone.

SPECJALNE POSTACI SBZ

1. **Genetycznie uwarunkowany: rodzinny, pewny SBZ** - objawy postępującego uszkodzenia UMN lub/i LMN w jednym regionie anatomicznym + obecność mutacji SOD-1
2. **Zespoły SBZ-Plus** – typowy fenotyp SBZ + objawy klinicznie innego zespołu neurologicznego, występujące równolegle (np.: zespół poza-piramidowy lub otępienie)
3. **„SBZ z patologią w badaniach laboratoryjnych”, (LAUS- SBZ):** spełnione kryteria kliniczne dla pewnego lub prawdopodobnego SBZ + różne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych np. towarzyszące gammopatie monoklonalne, niezłośliwe endokrynopatie, choroby limfoproliferacyjne, infekcje (HIV-1, HTLV-1), toksyny egzogenne.

Dodatek nr 2.

Zestawienie badań diagnostycznych pomocnych w diagnozowaniu SBZ

- neurologiczne badanie kliniczne
- EMG, ENG
- badania radiologiczne, w tym MRJ i SPECT
- *surowica*: morfologia z rozmazem, Na⁺, K⁺, Cl, Ca²⁺, PO₄, glukoza, CRP, ASPAT, ALAT, LDH, TSH, fT₃, fT₄, B₁₂ i kwas foliowy, elektroforeza i immunoelektroforeza białek, CK, kreatynina
- *oznaczanie: paraprotein, białka oligoklonalne, oznaczenie p.-ciał: p.-jądrowych, p.-mięśniowych, p.-płytki nerwowo-mięśniowej, GM1, GM2, GD1b, asialo-GM1, MAG, enzymy mięśniowe /CPK-MM, mioglobina, aldolaza mięśniowa/, kom. LE, białko C-reaktywne, czynnik reumatoidalny*

³⁶ Uwaga! – Jeszcze jedną kategorię - „podejrzany SBZ” wykluczono z kryteriów WFN w 1998 r.

³⁷ Dotyczy to przypadków, w których rozpoznania nie mogą wesprzeć badania laboratoryjne (EMG, neuroobrazowanie). Bo jeśli mogą, to te przypadki „podpadają” pod „mocniejszą” wersję rozpoznania czyli „Klinicznie prawdopodobny SBZ wspierany badaniami laboratoryjnymi” (definicja powyżej).

- płyn mózgowo-rdzeniowy: bad. chemiczne, osad, bad. wirusologiczne, prążki oligoklonalne, ocena bariery krew- mózg /index albumin/
- badania wirusologiczne/surowica i PMR- w tym gł. HIV/
- ocena neuropsychologiczna
- ocena logopedyczna
- ocena wydolności oddechowej
- ocena laryngologiczna

* badania niekoniecznie wymagane w diagnozowaniu SBZ zaznaczono *italikiem*

Dodatek nr 3.

Różnicowanie SBZ we wstępnej fazie choroby

(w podpunktach A, B, C osobno podano różnicowanie dla poszczególnych postaci SBZ)

A. Zespoły, które wymagają różnicowania z „klasycznym” SBZ

- mielopatia szyjna
- poliradikulopatia lędźwiowo-krzyżowa
- guzy rdzenia kręgowego
- stwardnienie rozsiane
- uszkodzenie rdzenia w wyniku:
 - przewlekłych procesów naczyniopochodnych
 - zaburzeń metabolicznych (cukrzyca)
 - zmian po radioterapii
- monoklonalne gammopatie z neuropatią ruchową
- zapalenie mięśni z ciałami wtrętowymi
- zespoły paranowotworowe
- zatrucie metalami ciężkimi

B. Zespoły naśladujące postać opuszkową SBZ

- choroba Kennedy
- miastenia
- syringobulbia (jamistość opuszki)
- oponiaki otworu potylicznego wielkiego
- guzy podstawy czaszki
- schorzenia naczyniowe pnia mózgu

C. Zespoły naśladujące postać kończynową SBZ

- zespoły cieśni nadgarstka
- guzy rdzenia kręgowego
- syringomielia (jamistość rdzenia)
- neuropatie ruchowe
- uszkodzenie splotu barkowego
- lędźwiowe zespoły korzeniowe
- wtrętowe zapalenie mięśni
- zapalenie wielomięśniowe

- zespół post-polio
- rdzeniowy zanik mięśni
- choroba Hirayama
- wrodzona parapareza spastyczna
- łagodna ogniskowa amiotrofia
- łagodne fascykulacje
- miopatia w przebiegu nadczynności tarczycy i nadczynności przytarczyc

Dodatek nr 4.

**Różnicowanie zaburzeń połykania (dysfagii)
i zaburzeń mowy (dyszartrii)**

**I. Najczęstsze przyczyny występowania DYSFAGII
i DYZARTRII – (zestawienie zbiorcze):**

1. przerwanie ciągłości/uraz, zniszczenie/ nn. czaszkowych V, VII, IX, X, XII
2. przerwanie ciągłości pnia współczulnego lub/i przywspółczulnego
3. uraz czaszkowo-mózgowy
4. niedokrwienie mózgu lub mózdzku /też niewydolność kręgowo-podstawna/
5. stwardnienie rozsiane
6. porażenie opuszkowe, rzekomoopuszkowe
7. zapalenie opon m.-rdz., zapalenie mózgu
8. guzy pnia i mózgu
9. zapalenie istoty szarej opuszki
10. SBZ/MND-PBP
11. zapalenie wielomięśniowe
12. jamistość rdzenia
13. neuropatia cukrzycowa
14. neuropatia alkoholowa
15. neuropatia toksyczna /ołów, botulizm/
16. błonica
17. miastenia gravis
18. Zespół Landry-Guillain-Barre
19. Zespół otworu żyły szyjnej /IX,X,XII/
20. Zespół Tapie
21. Zespół Wallenberg

II a . DYSFAGIA – najczęstsze przyczyny neurologiczne:

1. porażenie opuszkowe i rzekomoopuszkowe
2. botulizm
3. błonica
4. SM
5. SBZ
6. guz podstawy czaszki lub pnia mózgu
7. zespoły niedokrwienne mózgu
8. zapalenia wielonerwowe
9. neuropatie czaszkowe
10. infekcja wirusem polio
11. choroby mięśni: miastenia, miotonia zanikowa, zapalenie skórno-mięśniowe, miopatia tarczycowa

12. uszkodzenia kręgosłupa szyjnego (żebro szyjne, ch. Forestiera, złamania, urazy typu „trzaśnięcia bicia”)

II b. DYSFAGIA- najczęstsze przyczyny laryngologiczne:

1. zapalne: np. ropień języka, angina, zapalenie krtani, nagłośni
2. urazowe: np. ciała obce, oparzenia, uszkodzenia kości i tkanek miękkich
3. niezapalne: np. olbrzymi język, nowotwory, torbiel gardła, szyi, radioterapia

II c. DYSFAGIE czynnościowe:

1. dysfagia autonomiczna
2. gałka histeryczna gardłowa (globus hystericus)

III. Dyzartrie – definicja i różnicowanie:

DYZARTRIA=zespół zaburzeń opuszkowo-fonacyjno-artykulacyjnych spowodowanych uszkodzeniem ośrodków i dróg unerwiających aparat mowy, występujących mimo poprawnego planu mowy.

III a. dyzartria korowa: uszkodzenie w okolicy ruchowej kory mózgowej (pole 4,6,8,44): chory nie ma większych trudności z wypowiedzeniem krótkich i prostych wyrazów, występują one dopiero podczas wypowiadania słów bardziej złożonych,

III b. dyzartria piramidowa (*rzekomoopuszkowa, spastyczna*): uszkodzenie dróg prowadzących od okolicy ruchowej kory do jąder nerwów czaszkowych znajdujących się w opuszce: kurczowe napięcie aparatu spastycznego mowy, które maleje przy powtarzaniu ruchów artykulacyjnych, artykulacja jest przesadzona i nieskoordynowana, mówienie jest wolne i nie płynne, wymowa wielu głosek jest zniekształcona,

III c. dyzartria pozapiramidowa - uszkodzenie układu pozapiramidowego. Dwie postaci tej dyzartrii: (1). hipertoniczna (ch. Parkinsona, niekiedy psychogenna - depresje): wymowa- usztywniona, chory mówi wolno i niewyraźnie, często nie kończy zdania, ma skłonność do mamrotania, źle moduluje mowę, często występują iteracje (mimowolne powtarzanie zdań; powtarzanie części zdań - palialia), echolalia (powtarzanie słów); rzadziej logoklonie (powtarzanie pojedynczych sylab), (2). hiperkinetyczna: ruchy organu mowy są niezorganizowane i mało precyzyjne, artykulacja jest niedokładna, mówienie jest powolne, z zaburzeniami wysokości głosu, melodii wypowiedzi i jej rytmu, ruchy oddechowe są nieregularne; występuje głównie w atetozie, płasawicy,

III d. dyzartria mózdkowa (*ataktyczna*) - uszkodzenia mózdku, mowa wybuchowa, ruchy artykulacyjne są nieskoordynowane, tempo wypowiedzi jest nierówne, częste przerwy w czasie mówienia, wypowiedź jest skandowana, nieharmonijna, często głośna i przerywana,

III e. dyzartria opuszkowa (*wiotka*) - uszkodzenie jąder ruchowych w opuszce (rdzeń przedłużony i most) lub nerwów z nich wychodzących i unerwiających aparat artykulacyjny: porażenie częściowe - największe zniekształcenia występują w zakresie realizacji głosek wymagających

dokładnej koordynacji i zwiększonego napięcia mięśniowego; występują trudności w żuciu i połykaniu,

III f. dyzartria mieszana- kombinacja wyżej wymienionych form.

IV. Badania diagnostyczne zalecane w diagnostyce dysfagii i/lub dyzartrii:

1. bad. neurologiczne
2. bad. laryngologiczne
3. bad. foniatryczne
4. bad. logopedyczne
5. rtg podstawy czaszki, pogranicza czaszkowo-kręgowego
6. rtg kręgosłupa szyjnego
7. endoskopia i rtg z kontrastem w przełyku
8. bad. chirurgiczne
9. gastroscopia
10. TK mózgu
11. TK gardła, krtani
12. MRJ mózgu
13. MRJ odc. szyjnego rdzenia, gardła, krtani
14. bad. manometryczne przełyku
15. bad. psychologiczne

Dodatek nr 5.

Definicje pojęć: „Choroba neuronu ruchowego - MND” oraz „Schorzenia neuronu ruchowego”

TABELA A: „Choroba neuronu ruchowego” (ang. Motor Neuron Disease, MND) - choroby należące do tego pojęcia

CHOROBA NEURONU RUCHOWEGO (MND)	
NAZWA CHOROBY	NAJWAŻNIEJSZE CECHY
Stwardnienie boczne zanikowe (SBZ)[#] ang. amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	Objawy uszkodzenia UMN*+LMN
Postępujący zanik mięśni ang. Progressive muscular atrophy-PMA	Objawy uszkodzenia tylko LMN
Pierwotne stwardnienie boczne ang. Primary lateral sclerosis - PLS	Objawy uszkodzenia tylko UMN
Postępujące porażenie opuszkowe ang. Progressive bulbar palsy - PBP	Objawy uszkodzenia dróg korowo-jądrowych, jąder ruchowych i nerwów pnia mózgu /V, VII, IX, X, XI, XII /

[#] - To jest właśnie choroba „tytułowa” książki.

* - UMN=górny neuron ruchowy, LMN=dolny neuron ruchowy

Komentarz: Jak widać z tabeli A (powyżej), pojęcie to (MND) jest nieco szersze niż SBZ. Wymienione schorzenia, chociaż raczej nie są tożsame, jednak w praktyce ich objawy „mieszają” się z SBZ, np. to, co można rozpoznać jako PBP po jakimś czasie może okazać się po prostu postacią opuszkową SBZ.

Dla pełności (ale niestety kosztem większego skomplikowania) dodać należy, że istnieje jeszcze inne i zarazem znacznie szersze pojęcie, a mianowicie (używane w liczbie mnogiej!) **„schorzenia neuronu ruchowego” (ang. „motor neuron disorders”)**. Jest to pojęcie odnoszące się do wszystkich chorób lub zespołów chorobowych, w których występują cechy uszkodzenia neuronu ruchowego. Można je podzielić (Low i Leigh, 2002) na schorzenia pierwotne motoneuronu oraz wtórne. Tabela B poniżej przedstawia (ważniejsze) choroby i zespoły mieszczące się w pojęciu „schorzenia neuronu ruchowego”.

TABELA B: Choroby należące do pojęcia „schorzenia neuronu ruchowego”

„SCHORZENIA NEURONU RUCHOWEGO”* (ANG. „MOTOR NEURON DISORDERS”)		
PIERWOTNE		WTÓRNE
Idiopatyczne choroby neuronu ruchowego	Dziedziczne choroby neuronu ruchowego	• Infekcyjno-zapalne choroby i uszkodzenia motoneuronu (np. zapalenie rogów przednich rdzenia, zesp. postpolio, infekcja HIV, kiła) • Schorzenia metaboliczne (np. nadczynność przytarczyc) • Uszkodzenia spowodowane napromienianiem • Uszkodzenia spowodowane czynnikami egzogennymi (m.in. ołów) • Uszkodzenia spowodowane odczynem immunologicznym (np. MND w przebiegu chłoniaka) • Neurodegeneracje inne niż SBZ, w których może dochodzić do uszkodzenia motoneuronu (np. ch. Huntingtona, choroby prionowe).
• SBZ (sporadyczne) • Sporadyczne zespoły SBZ-plus (np. z otępieniem) • SBZ+parkinsonizm +otępienie (wysp Zach. Pacyfiku)	• SBZ-rodzinne • Rdzeniowe zaniki mięśniowe (SMA) (autosom-reces) • Zesp. Kennedy’ego (sprzęż. z chr. X) • „Młodzieńcza” postać SBZ • Rodzinne SBZ z otępieniem	

*Za Lowe i Leigh 2002 wersja skrócona i zmodyfikowana. (Lowe i Leigh, 2002)

Dodatek nr 6.**Najczęściej stosowane skale oceny klinicznej chorego w SBZ****Skala Norrisa, zmodyfikowana wg Lacomblez i wsp. 1996**

	Skala oceny	3 Prawidłowy	2 Osłabiony	1 Śladowy	0 Brak
1	Utrzymanie głowy				
2	Polykanie				
3	Mówienie				
4	Przewracanie się w łóżku				
5	Siadanie				
6	Oddychanie				
7	Kaszel				
8	Podpisywanie się				
9	Zapinanie się, zasuwanie zamka				
10	Ubieranie samodzielne koszuli, bluzki				
11	Ubieranie samodzielne spódnicy, spodni				
12	Samodzielne jedzenie				
13	Podnoszenie szklanki i picie				
14	Uchwycenie i podnoszenie				
15	Czesanie				
16	Czyszczenie zębów				
17	Podnoszenie książki lub teczki				
18	Podnoszenie widelca, ołówek				
19	Zmiana pozycji ramienia				
20	Wchodzenie po schodach				
21	Przechodzenie 100 m				
22	Przechodzenie po pokoju				
23	Chodzenie przy pomocy				
24	Wstawanie				
25	Zmiana pozycji nóg				
26	Odruchy rozciągowe	Wygórowane	Osłabione	Nieobecne	Kloniczne
27	Kończyny górne				
27	Kończyny dolne				
	Odruch żuchwowy (skala)	Nieobecny	Obecny	Wygórowany	Kloniczny
28	Nasilenie				
	Odruch podeszwowy	Zgięciowy	Nieobecny	Wątpliwy	Wyprostny
29	Prawy				
30	Lewy				
	Skala oceny fasykulacji	Brak	Niewielkie	Średnie	Znaczne
31	Fasykulacje				
	Zaniki mięśni	3 Prawidłowy	2 Osłabiony	1 Śladowy	0
32	Twarz, język				
33	K. górne + ramię				
34	K. dolne + biodro				
35	Labilność emocjonalna				
36	Męczliwość				
37	Szttywność k. dolnych				
38	Szttywność k. górnych				
39	Kurcze				
40	Ból				
	SUMA:				

Skala sprawności chorych na SBZ (ALSFRS)
Ocena czynności dnia codziennego.

- I. Ocena przeprowadzana jest w stosunku do stanu pacjenta przed początkiem choroby.
 II. Stopień sprawności w każdej z 10-ciu czynności dnia codziennego (w 5-cio punktowej skali) jest odpowiedzią na pytanie: „Jak sobie pan(i) radzi z...”.

Mowa

4	Mowa normalna
3	Zauważalne kłopoty w mówieniu
2	Mowa zrozumiała po powtarzaniu
1	Mowa połączona z pozawerbalną komunikacją
0	Brak zrozumiałej mowy

Ślinienie

4	Normalne
3	Nieznaczny nadmiar śliny w ustach, może powodować nocne ślinienie
2	Umiarkowany nadmiar śliny w ustach, może powodować ślinienie także w ciągu dnia
1	Znaczny nadmiar śliny z niewielkim ślinieniem
0	Znaczne ślinienie, wymaga stałego używania chusteczek

Polykanie

4	Normalne żywieniowe nawyki
3	Wczesne kłopoty z jedzeniem-zdarza się krztuszenie
2	Zmiana konsystencji posiłków
1	Karmienie przez sondę
0	Żywienie dojelitowe lub pozajelitowe

Pisanie ręczne

4	Normalne
3	Powolne, lub niedbałe, ale wszystkie słowa czytelne
2	Nie wszystkie słowa czytelne
1	Możliwe utrzymanie długopisu, niemożliwe pisanie
0	Niemożliwe utrzymanie długopisu

Przygotowywanie jedzenia (pacjenci bez gastrostomii)

4	Normalne
3	Powolne i niezgrabne, ale bez pomocy
2	Możliwe przygotowywanie jedzenia (powolne i niezgrabne), ale potrzebna pomoc
1	Przygotowywanie jedzenia przez chorego niemożliwe, ale może jeść sam
0	Musi być karmiony

Przygotowywanie jedzenia (pacjenci z gastrostomią)

4	Normalne
3	Niezgrabne, ale możliwe do wykonania bez pomocy
2	Potrzebna pomoc, głównie przy zamykaniu
1	Posiłki prawie całkowicie przygotowywane przez opiekuna
0	Niemожność wykonania żadnej z czynności potrzebnych do przygotowania jedzenia

Ubieranie i higiena

4	Normalne
3	Całkowicie samodzielne ubieranie i mycie, ale niedokładne
2	Okresowo potrzebna pomoc
1	Potrzebna asysta przy ubieraniu i myciu
0	Całkowita zależność od opiekuna

Przewracanie w łóżku, poprawianie pościeli

4	Normalne
3	Powolne i niezgrabne, ale bez pomocy
2	Może przewracać się i poprawiać pościel sam, ale z dużą trudnością
1	Może zacząć, ale nie przewróci się i nie poprawi pościeli sam
0	Bezradny

Wychodzenie po schodach

4	Normalne
3	Powolne
2	Zmęczenia przy wchodzeniu
1	Wchodzenie przy pomocy
0	Nie może wejść

Oddychanie

4	Normalne
3	Duszność przy małym wysiłku (spacer, rozmowa)
2	Duszność podczas odpoczynku
1	Okresowo (szczególnie w nocy) potrzeba oddechu wspomaganego
0	Całkowita zależność od respiratora

Dodatek nr 7.**Neuropatologia SBZ: Kryteria i wytyczne w oparciu o zalecenia WFN (skrótowe omówienie)**

1. Zgodnie z wytycznymi WFN rozpoznanie kliniczne może być poparte lub wykluczone za pomocą biopsji u żyjącego chorego. Jednak biopsje mięśnia szkieletowego, nerwu obwodowego i innych tkanek nie są wymagane do rozpoznania SBZ, chyba, że badania kliniczne i elektrofizjologiczne wskazują na postać atypową SBZ.
2. Badanie autopsyjne może potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie SBZ.
3. Do neuropatologicznego potwierdzenia rozpoznania wymagane jest stwierdzenie utraty neuronów w dwóch zasadniczych systemach: tj. dolnego motoneuronu i górnego motoneuronu (wystarczy stwierdzenie uszkodzenia włókien zmielinizowanych dróg korowo-rdzeniowych).
4. Zmiany neuropatologiczne neuronów takie jak: zanik, tigroliza (zniknięcie tzw. substancji Nissla nadającej neuronom charakterystyczny „tygrysi” wygląd – zob. Fot. 5 i 6), czy akumulacja lipofuscyny nie powinny być jednolite, ale w poszczególnych regionach powinny odpowiadać różnemu stopniu zaawansowania choroby, a w niektórych obszarach neurony mogą być prawidłowe.
5. Zmianom neuronalnym powinny towarzyszyć zmiany degeneracyjne w drogach korowo-rdzeniowych na tym samym poziomie.
6. W znaczący sposób potwierdza rozpoznanie: obecność w zajętych patologicznie obszarach takich zmian jak: ubikwityno-dodatnie wtręty w motoneuronach, ciała Buniny, inne wtręty oraz obecność sferoidów **jak również brak** zmian patomorfologicznych w jądrach ruchowych nerwów III, IV i VI, w kolumnie pośrednio-bocznej rdzenia kręgowego lub jądrze Onufrowicza, zwyrodnienie typu Wallera w korzeniach przednich nerwów rdzeniowych.
7. Obecność (jednak raczej niezbyt nasilonych) zmian neuropatologicznych w jądrach Clarka, drogach rdzeniowo-mózdkowych, zwojach korzonków grzbietowych, kolumnach tylnych rdzenia, obwodowych nerwach czuciowych, wzgórzu, istocie czarnej nie wykluczają rozpoznania.

8. Zdaniem WFN, **bardzo dużego stopnia** zmiany patologiczne (zwłaszcza typu neuronofagii, tigrolizy oraz tangle neurofibrylarne (NFT), patologiczne złoże komórkowe, zmiany gąbczaste i okołonaczyniowe nacieki zapalne) w pozaruchowej korze mózgu, jądrach podstawy, istocie czarnej, mózdzku, nerwach czaszkowych II i VII, zwojach grzbietowych **wykluczają rozpoznanie i sugerują inny proces chorobowy**. Wyklucza rozpoznanie SBZ również obecność blaszek demielinizacyjnych (takich jak w stwardnieniu rozsianym) oraz ogniskowych cech mieloPATII.

Komentarz: Kryteria WFN stanowią istotny czynnik mający na celu ujednolicenie rozpoznania (potwierdzenia rozpoznania) choroby. W przypadku stosowania kryteriów neuropatologicznych wskazana jest ostrożność w rozpoznawaniu, ale niekoniecznie skrajna. Nieco wątpliwości budzą zalecenia przedstawione tu w pkt. 8 (ostatnim). Naszym zdaniem, jeśli w danym przypadku zostały spełnione kliniczne kryteria rozpoznania SBZ, a w obrazie neuropatologicznym istnieją jednoznaczne cechy uszkodzenia zarówno górnego jak i dolnego motoneuronu, zwłaszcza, gdy ich stopień w określonych okolicach koreluje z klinika, a ponadto nie mają one charakteru zapalnego infekcyjnego lub wskazującego na chorobę spichrzeniową lub inną konkretną chorobę metaboliczną, to obecność zmian typu neurodegeneracyjnego w „pozamotorycznych” strukturach sama przez się nie może wykluczać rozpoznania SBZ. Prawdą jest, że (jak w całej medycynie) w badaniu neuropatologicznym również zdarzają się przypadki trudne. Pierwsza trudność (częsta w przypadku SBZ) wynikać może z „mieszania się” zmian należących do różnych schorzeń, a zwłaszcza z domieszki nieswoistych zmian zapewne głównie ischemicznego pochodzenia. W SBZ należy mieć na uwadze przewlekłe skutki niedotlenienia całego OUN będące następstwem niedomogi oddechowej. Dochodzą do tego skutki rozmaitych ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych (np. kwasica), które również silnie oddziałują na OUN. To nieswoiste, „wieloczynnikowe” uszkodzenie OUN może nawet dominować w obrazie neuropatologicznym przede wszystkim zdecydowanie poszerzając obszary uszkodzone przez samo SBZ. Niewykluczone, że to właśnie różne wtórne nieswoiste procesy są przyczyną zmian w strukturach „pozamotorycznych” (zwłaszcza układach czuciowych, takich jak powrózki tylne rdzenia, jądra Clarka itd.). Trudności mogą też pojawiać się w sytuacjach gdy obserwowane zmiany nie są jednoznaczne (np. są „na granicy normy”). Ale chyba najbardziej frustrujące trudności (i nieprzewidywalne) powstają, gdy z różnych przyczyn materiał w dyspozycji neuropatologa nie był właściwie zabezpieczony i utrwalony, a zatem nie jest należytej jakości lub jest niepełny. Warto też pamiętać o tezie zawartej tu w pkt. 2, czyli o tym, że badanie neuropatologiczne **może** (a więc nie musi!) nie potwierdzić ani wykluczyć choroby!

Dodatek nr 8.

Słownik niektórych terminów i skrótów.

Bcl-2 – rodzina białek odgrywających istotną rolę w procesach apoptozy. Białka rodziny Bcl-2 są regulatorem mitochondrialnej drogi aktywacji kaspaz poprzez kontrolę uwalniania cytochromu c. Kluczowym białkiem rodziny Bcl-2 jest Bax, biorące udział w regulacji apoptozy w neuronach. Jego nadmierna ekspresja doprowadza do aktywacji apoptozy. Bax

bezpośrednio wiąże się z błonami mitochondrialnymi wyzwalając uwalnianie cytochromu c. Odwrotne działanie wykazują białka antyapoptotyczne jak: Bcl-2 oraz Bcl-X_L, które mają zdolność chronienia uwalniania cytochromu c z mitochondriów. Białka rodziny Bcl-2 mogą wpływać także na drugą drogę aktywacji kaspaz zależną od receptora TNF, jak również działać niezależnie.

BBB – (ang. Blood-Brain-Barrier – bariera krew-mózg (dotyczy również rdzenia kręgowego czyli bariera krew-rdzeń). Jest to zjawisko blokowania dostępu molekuł zwłaszcza nierozpuszczalnych w tłuszczach obecnych w krwi (osoczu) do mózgu. Odpowiedzialną za nie jest szczególnie budowa naczyń krwionośnych mózgu.

OUN- Ośrodkowy Układ Nerwowy (czyli mózg i rdzeń kręgowy).

EMG – elektromiografia.

Fascykulacje – nieregularne skurcze drobnych grup włókien mięśniowych, które nie doprowadzają do efektywnego ruchu ale mogą być obserwowane gołym okiem w mięśniach leżących bezpośrednio pod skórą, a zwłaszcza w języku. Są one spowodowane impulsami nerwowymi pochodzącymi z obumierających motoneuronów. Poprzedzają zanik mięśni.

LMN (ang. Lower Motor Neuron) – dolny neuron ruchowy. W literaturze neurologicznej jest to pojęcie oznaczające wszystkie neurony, których wypustki (aksony) unerwiają mięśnie szkieletowe. Są to zatem neurony ruchowe w rogach przednich rdzenia kręgowego oraz w tzw. ruchowych jądrach (skupiskach komórek nerwowych) nerwów czaszkowych (V-XII) pnia mózgu (unerwiających znaczną część mięśni głowy np. mięsień języka, mięśnie poruszające gałkę oczną).

MND (ang. Motor Neuron Disease) – choroba neuronu ruchowego: Pojęcie obejmujące wszystkie schorzenia, w których główną lub jedyną cechą jest proces chorobowy uszkadzający neurony ruchowe (odpowiedzialne za egzekucję ruchu mięśni szkieletowych, zarówno na poziomie kory mózgowej jak i bezpośrednio unerwiających mięśnie). Choroby i zespoły należące (wraz z SBZ) do MND wymieniono w TABELI A w Dodatku nr 5.

MRC - (ang. Medical Research Council Scale) punktowa skala oceny siły mięśni od 0 do 5 pkt.

- 5 - siła prawidłowa
- 4(+) - submaksymalny ruch przeciwko oporowi
- 4 - umiarkowany ruch przeciwko oporowi
- 4(-) - niewielki ruch przeciwko oporowi
- 3 - ruch przewycięża siłę ciężenia lecz nie opór
- 2 - ruch możliwy jedynie wtedy, gdy nie działa siła ciężenia
- 1 - migotanie mięśni
- 0 - brak ruchu

ROS – (ang. Reactive Oxygen Species), aktywne rodniki tlenowe. Są to silnie chemicznie aktywne cząsteczki (część z nich należy do szerszej grupy takich aktywnych molekuł zwanych „wolnymi rodnikami”), w których skład wchodzi tlen lub tlen i wodór takie jak: OH⁻, O₂⁻, H₂O₂. Nota bene enzym SOD-1, o którym tak wiele się mówi w patogenezie SBZ przekształca O₂⁻ do

H₂O₂, a zatem do również bardzo aktywnego chemicznie związku („woda utleniona”). Ten fakt m.in. powoduje, że przypuszcza się, iż mutacja SOD-1 prowadzi do uszkodzenia neuronów raczej na skutek „nabycia nowej funkcji” („gain of function”), w domyśle neurotoksycznej, niż poprzez czystą utratę prawidłowej funkcji.

SMA – (ang. Spinal Muscular Atrophy) - genetycznie uwarunkowana grupa rdzeniowych zaników mięśni.

SBZ – stwardnienie boczne zanikowe - synonimy choroby to: łac. sclerosis lateralis amyotrophica (SLA), ang. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), choroba Lou Gherig, choroba Charcot.

UMN (ang. Upper Motor Neuron) – górny neuron ruchowy. W literaturze neurologicznej jest to „skrót myślowy” wskazujący na obszar kory mózgu (zakrętu przedśrodkowego w płacie czołowym), gdzie znajduje się korowa reprezentacja mięśni poszczególnych okolic ciała. Są to zatem neurony ruchowe kory mózgowej i drogi korowo-rdzeniowe i korowo-jądrowe z nich wychodzące.

FOTOGRAFIE

Fotografie wraz z ich opisami przedstawiają m.in. przegląd najważniejszych zmian neuropatologicznych w SBZ.

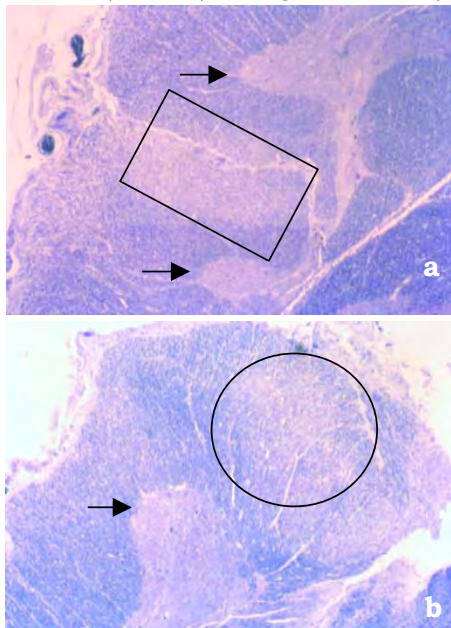
Trzymając się jednak przyjętej koncepcji książki nieco poszerzającej tematykę samego SBZ włączyliśmy do nich oprócz fotografii zmian charakterystycznych dla tej choroby także mikrofotografie ilustrujące niektóre inne schorzenia neurodegeneracyjne, takie jak ch. Alzheimera czy Parkinsona (przypadki diagnozowane w Zakładzie Neuropatologii CM UJ) oraz dotyczące niektórych aspektów patogenezy SBZ. Nie pochodzą one z przypadków tej choroby, ale są wynikiem badań eksperymentalnych prowadzonych w Zakładzie Neuropatologii we współpracy z Instytutem Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie (eksperymentalne badania nad urazem rdzenia na szczurach). Ilustracje innych niż SBZ chorób neurodegeneracyjnych odnoszą się w szczególności do „poszerzonej” dyskusji na temat hipotezy roli nieprawidłowych białek w patogenezie neurodegeneracji (Część II).

Wszystkie fotografie pochodzą ze zbiorów własnych autorów, w tym mikrofotografie pochodzą z badań prowadzonych w Zakładzie Neuropatologii Inst. Neurologii CM UJ w Krakowie.

Fot. 1 a,b

SBZ. Rdzeń kręgowy.

Zblednięcie zmielinizowanych dróg korowo-rdzeniowych (piramidowych); przedniej (a) (obszar zaznaczony prostokątem) i bocznej (b) (obszar zaznaczony kołem) będące rezultatem uszkodzenia górnego (korowego) motoneuronu. Ponadto warto zwrócić uwagę na brak neuronów w rogach przednich rdzenia (strzałki). Fotografie obrazują „kwintesencję” zmian patologicznych

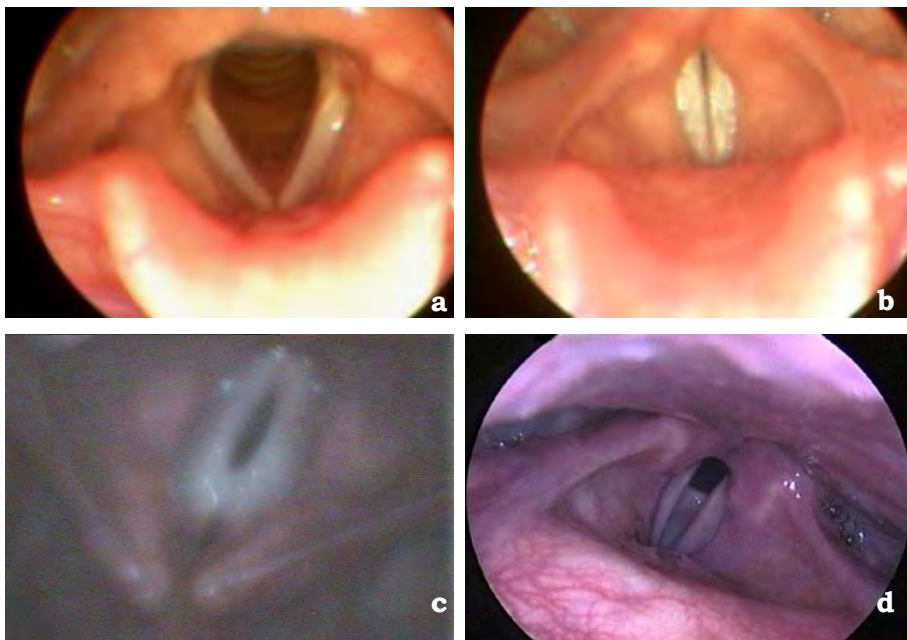


w SBZ, a mianowicie uszkodzenie (zniszczenie) komórek reprezentujących „dolny motoneuron” (w tym przypadku komórki ruchowe rogów przednich rdzenia) oraz komórek kory ruchowej mózgu, reprezentujących „górny motoneuron”, których uszkodzenie obserwujemy na tych fotografiach poprzez zmiany ich wypustek osiowych, czyli aksonów biegnących od kory mózgu przez tzw. torebkę wewnętrzną i dalej pień mózgu oraz rdzeń jako włókna zmielinizowane. Jest to tzw. droga piramidowa, która w wyniku niepełnego skrzyżowania w dolnej części pnia mózgu (tzw. skrzyżowanie piramid) dzieli się na dwie części, z których jedna przebiega w części bocznej rdzenia (tzw. sznury boczne), a druga w części przedniej (sznury przednie). W efekcie zwyrodnienia motoneuronów ich wypustki osiowe

(aksony) biegnące w nerwach obwodowych ulegają tzw. zwyrodnieniu aksonalnemu. Barwienie: met. Kluver-Barrera.

Fot. 2 a,b,c,d

Badanie stroboskopowe krtani.



Polega ono na oglądaniu drgań fałdów głosowych przy równoczesnym oświetlaniu wnętrza krtani światłem przerywanym. Badanie to jest obiektywną metodą jakościowego pomiaru drgań fałdów głosowych. Jest przeprowadzane w całym zakresie głosu i przy określonym jego natężeniu. W trakcie przeprowadzania badania zwracamy uwagę na: regularność drgań fałdów głosowych, amplitudę drgań, prawidłową ruchomość fałdów głosowych, przesunięcie brzeżne fałdów głosowych oraz zamknięcie głośni. Jego przydatność w SBZ związana jest z możliwością wczesnego wykrywania zmian czynnościowych występujących w krtani, jak również oceny dynamiki tych zmian w zależności od zaawansowania procesu chorobowego.

a) Prawidłowy obraz krtani podczas swobodnego oddychania (rozwarłe fałdy głosowe).

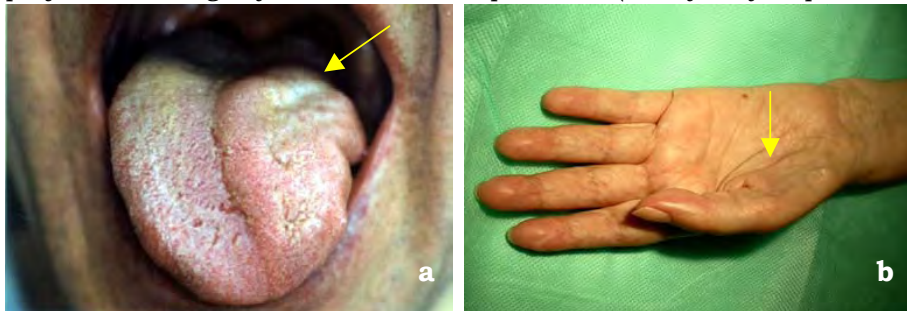
b) Prawidłowy obraz krtani podczas fonacji (pełne zwarcie fałdów głosowych)

c) SBZ. Chory z nasilonymi objawami opuszkowymi. Widoczny brak całkowitego zwarcia fałdów głosowych podczas fonacji.

d) SBZ. Chory z anartrią i znaczną dysfagią. Całkowity brak zwarcia fałdów głosowych. Ilustruje to porażenie strun głosowych, oznaczające bezgłos. Jest to skutek zniszczenia przez proces chorobowy motoneuronów jądra ruchowego nerwu X (błędne) w pniu mózgu.

Fot. 3 a,b

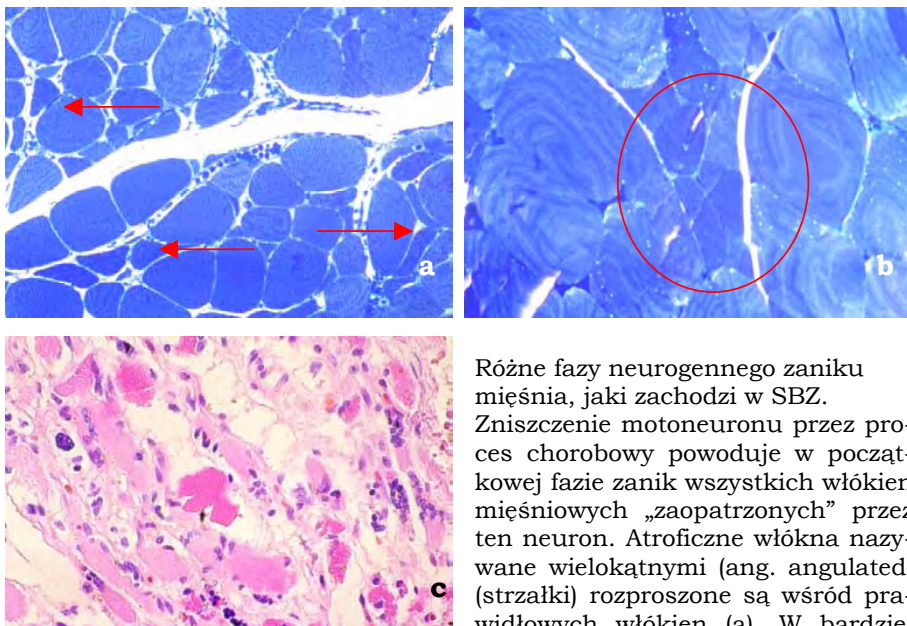
Fotografie przedstawiają przykłady charakterystycznych zmian będących rezultatem neurogennego zaniku mięśni. Obserwując zanikające mięśnie pacjenta dostrzegamy również drżenia pęczkowe (z oczywistych powodów



niemożliwe do przedstawienia na „statycznej” fotografii).

a) Zanik języka (w tym przypadku widoczny po stronie lewej języka) z charakterystycznymi „wrebarami” bocznymi (strzałka ukośna).

b) Dłoń z cechami zaniku mięśni. Szczególnie widoczny jest zanik mięśni kłębu (strzałka pionowa).

Fot. 4 a,b,c

Różne fazy neurogennego zaniku mięśnia, jaki zachodzi w SBZ.

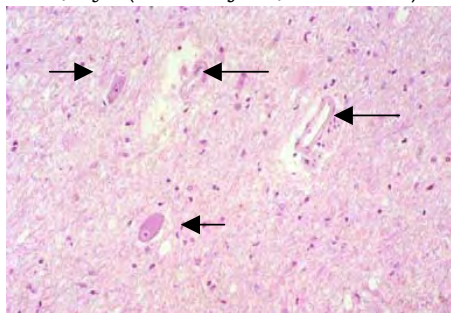
Zniszczenie motoneuronu przez proces chorobowy powoduje w początkowej fazie zanik wszystkich włókien mięśniowych „zaopatrzonych” przez ten neuron. Atroficzne włókna nazywane wielokątnymi (ang. angulated) (strzałki) rozproszone są wśród prawidłowych włókien (a). W bardziej

zaawansowanej fazie choroby dochodzi do zanikania całych grup włókien mięśniowych (grupa zanikających włókien nieco ciemniejszej barwy zaznaczona elipsą). Tłumaczy się to tym, że w tej fazie obumierają kolejne motoneurony, w tym takie, które uprzednio „przejęły” unerwienie włókien mięśniowych od wcześniej zniszczonych motoneuronów (b). W najbardziej zaawansowanej fazie zaniku neurogennego obserwujemy jedynie resztki zanikłych włókien, z których często jedyną pozostałością są aglomeracje

jąder komórkowych. Zwykle towarzyszy temu niewielkie (w dużej mierze względne) pomnożenie tkanki włóknistej i tłuszczowej (c). Barwienia: a, b - skrawki półcienkie, błękit toluidyny, hematoksylina-eozyna (HE).

Fot. 5

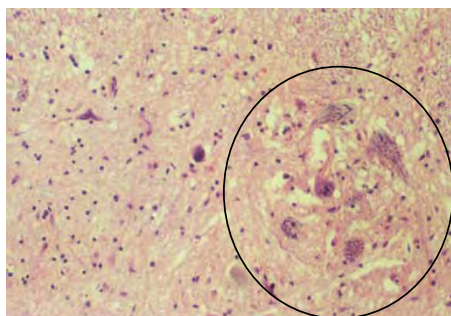
SBZ. Róg przedni rdzenia kręgowego. Widoczne są jedynie dwa ulegające degeneracji neurony (krótkie strzałki), jeden z nich jest „balonowato obrzękły” (w dolnej części obrazu). Jest to m.in. wynikiem „tigrolizy”, czyli rozpadu ziaren substancji Nissla,



nadających prawidłowo zachowanym dużym motoneuronom „tygrysi” wygląd (por. dobrze zachowane neurony tzw. jądra Onufrowicza na Fot. 6). W „balonowatym” neuronie jego cytoplazma jest zwykle homogenna. Jest to zmiana nieswoista ale dość często spotykana w SBZ. Drugi degenerujący neuron jest raczej obkurczony. Typowe dla

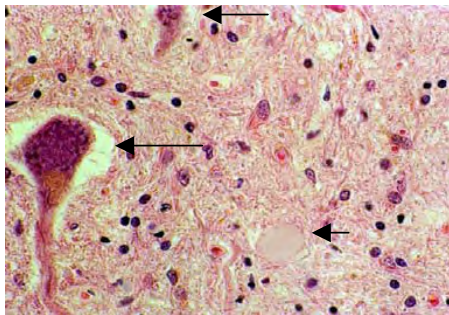
SBZ jest występowanie obok siebie w tej samej strukturze anatomicznej (w tym samym obszarze) motoneuronów o różnym stopniu degeneracji i zaniku. Pozostałe widoczne dwie struktury to małe naczynia krwionośne (strzałki długie). Reszta to komórki glejowe. Barwienie: HE.

Fot. 6



SBZ. Jądro Onufrowicza (ang. Onuf's nucleus) w odcinku S1-S2 rdzenia (neurony tego jądra zaznaczono kółkiem). Jego motoneurony unerwiają mięsień prążkowany zewnętrznego zwieracza cewki moczowej. Widoczne dobrze zachowane komórki nerwowe z „tygrysim” wyglądem. Jak już w tekście wspomniano, jądro to jest typowo dobrze zachowane w SBZ, dzięki czemu chorzy nie mają zaburzeń

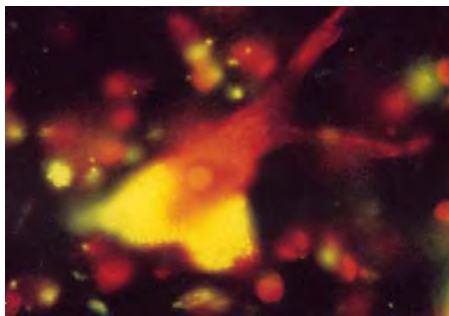
zwieraczy. Warto zwrócić uwagę, że na lewo od j. Onufrowicza widoczne są jedynie niemal całkowicie zanikłe neurony oraz glioza.

Fot. 7

SBZ. Gliozja w rogu przednim rdzenia. Oprócz względnie zachowanego motoneuronu i drugiego „resztkowego” (oba zaznaczone długimi strzałkami) resztę komórek stanowią komórki glejowe. Te z większymi jądrami to astrocyty, a z małymi okrągłymi to oligodendroglej (nie można wykluczyć, że wśród nich nie ma też limfocytów). W dużym motoneuronie widać żółtawą akumulację lipofuscyny (zob. Fot. 8). Widoczny jest też zaznaczony krótką strzałką „sferoid” (zob. też Fot. 15). Gliozja (astrogliozja) jest typowym, choć nieswoistym zjawiskiem obserwowanym w SBZ. Barwienie: HE.

Fot. 8

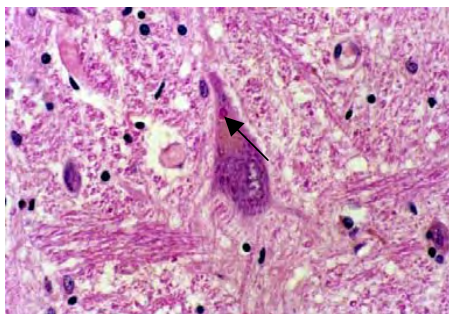
SBZ. Nagromadzenie lipofuscyny (rodzaju „magazynu odpadów”) w motoneuronie, widocznej jako silna żółtawa plama jest dość często spotykana w SBZ zmianą (zob. Część II patogeneza – „starzenie się komórek”).



Żółta barwa to efekt nieswoistej autofluoresencji w świetle ultrafioletowym i zastosowania tzw. metody TUNEL. Metoda TUNEL, zastosowana w naszych badaniach nad SBZ i której przykład pokazano na fotografii ma na celu wykrywanie komórek ulegających apoptozie. Pokazany tu motoneuron rdzenia, jeśli pominąć lipofuscinę, jest akurat we względnie „dobrej formie”. Nota bene w naszych badaniach nie udało nam się ujawnić apoptozy w materiale autopsyjnym (Tomik i wsp. 2005). Barwienie: metoda TUNEL. (Fot. również na okładce)

Fot. 9

SBZ. Ciało Buniny (strzałka) w motoneuronie jądra dwuznacznego (n. ambiguus – jądro ruchowe nerwów czaszkowych IX i X) pnia mózgu.

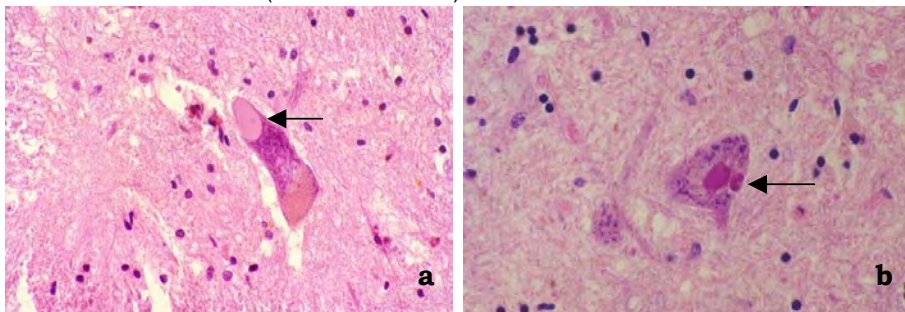


Ciała Buniny typowo występujące w motoneuronach rdzenia będące patologicznymi agregacjami białek należą do najbardziej charakterystycznych (choć niekoniecznych do rozpoznania) zmian patologicznych w SBZ. Są to drobne eozynochłonne „ziarna” lub niekiedy mnogie „paciorki”. Barwienie: HE.

Fot. 10 a,b

SBZ .

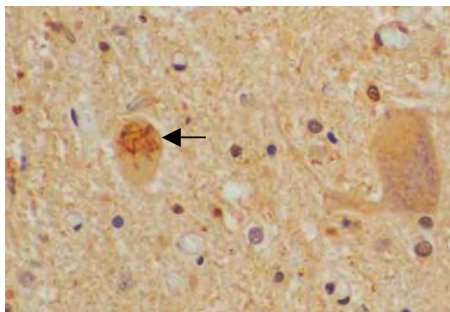
- (a) Duży jajowatego kształtu wtręt hyalinowy w motoneuronie rdzenia kręgowego (długa strzałka)
- (b) Wtręt hyalinowy oraz dwa połączone drobne ciała Buniny w jednym motoneuronie (krótka strzałka)



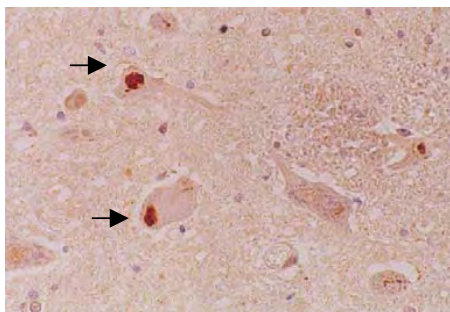
Zastanawiający jest fakt, że inkluzje typu hyalinowego i c. Buniny są spotykane poza tym w dobrze lub dość dobrze zachowanych morfologicznie neuronach. Podobnie ma się rzecz ciałkami Lewy'ego w chorobie Parkinsona (zob. też Fot. 23). Skłania to do refleksji, czy tego rodzaju inkluzje nie są efektem usiłowania przez komórki agregowania i sekwestrowania nieprawidłowych białek, a zatem jakiejś formy „obrony”? Barwienie: HE

Fot. 11

SBZ. Wtręt „skeinowy” w zdegenerowanym motoneuronie rogu przedniego rdzenia kręgowego, mający postać „kłębka nitek” (strzałka). Wtręty te są



dodatnie w odczynie immunohistochemicznym na ubikwitynę i tylko w takiej metodzie mogą być uwidocznione. Istnieją przypuszczenia, że tego rodzaju wtręty są „wstępem” do tworzenia bardziej „zwartych” inkluzji (np. typu wtrętów hyalinowych). Barwienie: immunohistochemia (IHCh) z przeciwciałem przeciwko ubikwitynie.

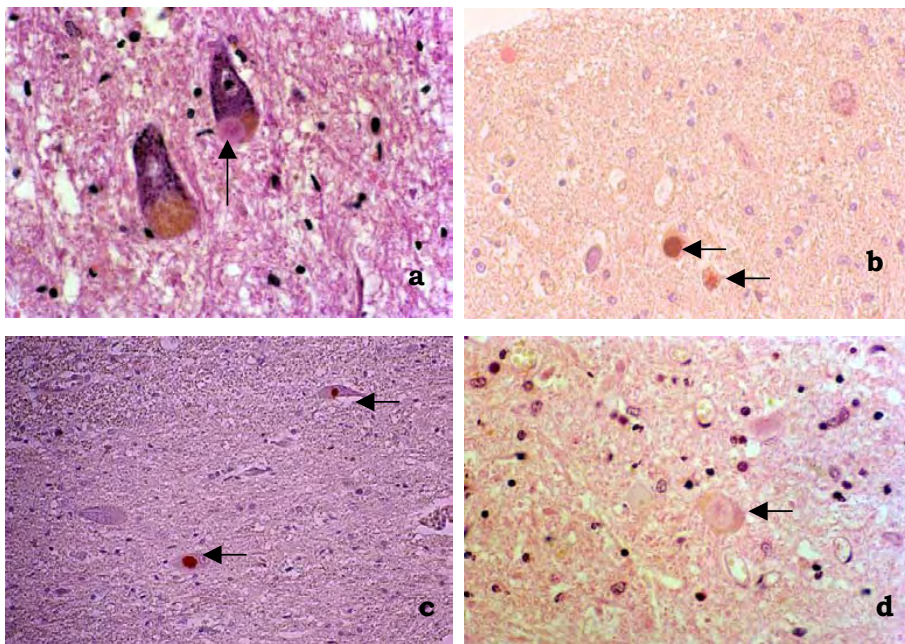
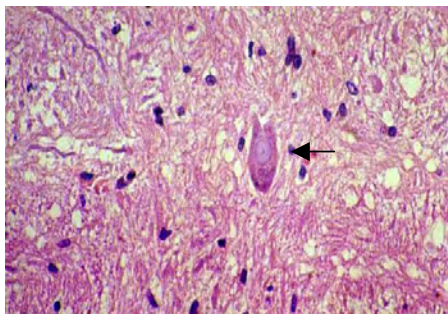
Fot. 12

SBZ. Różne ubikwitynizowane wtręty (strzałki). Są to przykłady „skonglomerowanych” wtrętów-inkluzji (ang. conglomerate inclusions).

Barwienie: IHCh – ubikwityna. Uwaga: dodatkowa mikrofotografia przedstawiająca różne ubikwitynododatnie wtręty w motoneuronach rdzenia znajduje się na tylnej stronie okładki (pośrodku).

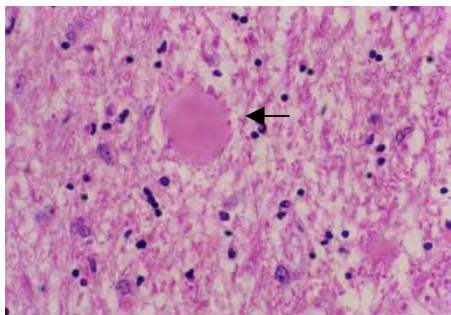
Fot. 13 a,b,c,d

SBZ. Wtręty podobne do ciałek Lewy'ego (ang. Lewy-body like inclusions). Wtręty zaznaczono strzałkami. Mają wyraźnie kulisty kształt a ich obwód w typowym przypadku w barwieniu HE jest bledszy. Są one na ogół ubikwityno-dodatnie (zawsze?). Barwienie: HE (a) i (d), IHCh-ubikwityna (b) i (c).

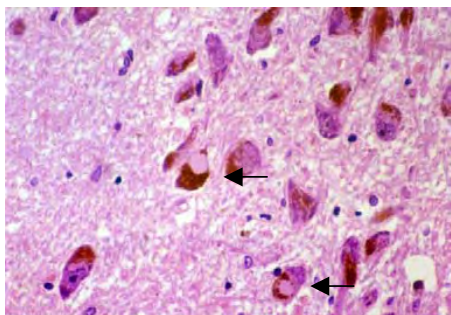
**Fot. 14**

SBZ. Wtręt bazofilny. Wtręty bazofilne mogą mieć różne kształty i rozmiary, niekiedy bywają „okolone” przez silniej zasadochłonny brzeżek. Tak jest też w przypadku pokazanym na tej fotografii. Morfologicznie są dość jednolite, mogą przypominać wtręty hyalinowe lub inkluzje Lewy-body like (ale te są słabo eozynochłonne) część z nich barwi się również IHCh na ubikwitynę, a

także niekiedy na SOD-1 (Sasaki i wsp. 2001)

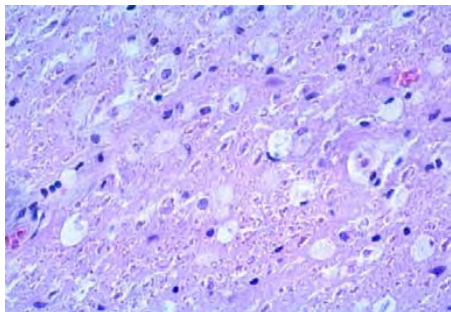
Fot. 15

SBZ. Bardzo duży „sferoid” w rogu przednim rdzenia kręgowego (strzałka). Sferoidy będące rozdętymi aksonami występują nie tylko w SBZ jednak ich obecność sugeruje, że w patogenezie SBZ mogą odgrywać rolę zaburzenia transportu aksonalnego (zob. Część II – teorie patogenetyczne). Barwienie: HE.

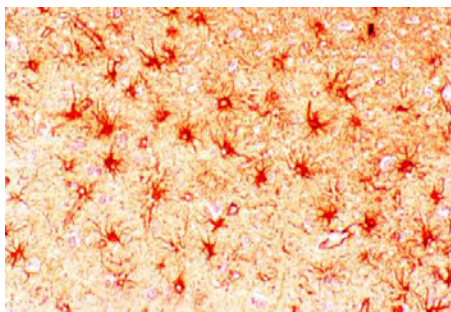
Fot. 16

SBZ-plus. Substancja czarna. Jest to przypadek opuszkowej postaci SBZ (chora lat 78 z towarzyszącymi cechami otępienia), w którym wykryto wtręty hyalinowe w substancji czarnej oraz zmiany neuropatologiczne „Alzheimerowsko-podobne”. Chora zmarła zaledwie po kilku miesiącach trwania choroby, zanim przeprowadzono badanie neuropsychologiczne. Dlatego nie udało

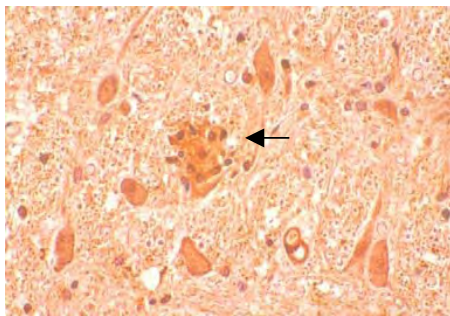
się bliżej scharakteryzować typu otępienia. Barwienie: HE.

Fot. 17

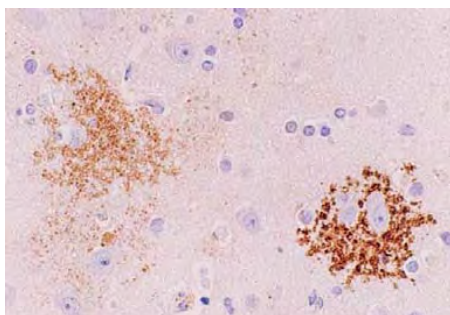
SBZ. Nacieki makrofagowe (jasne „pustawe” komórki) w istocie białej rdzenia (droga piramidowa). Makrofagi często towarzyszą uszkodzeniu dróg piramidowych jednak nie tworzą masywnych zagregowanych nacieków (w takim przypadku mogłoby to raczej wskazywać na martwicę naczyniowopochodną). Barwienie: met. Klüver-Barrera.

Fot. 18

SBZ-plus (z otępieniem czołowym – FLD). Widoczna silna gliozja astrocytarna podkorowa (w istocie białej tuż pod korą mózgu). Jest to typowy obraz neuropatologiczny dla tych zespołów. Barwienie IHC-GFAP (marker astrocytów – komórek o „gwiazdkowatym” wyglądzie).

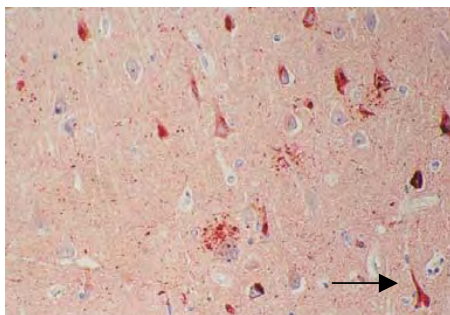
Fot. 19

SBZ. Neuronofagia (strzałka) w rogu przednim rdzenia. Jest to rodzaj fagocytozy neuronów przez komórki krwiopochodne i glejowe (mikroglej). Teoretycznie zmiana tego rodzaju (typowo występująca w zapaleniach wirusowych mózgu i rdzenia) może przemawiać za tłem wirusowym w SBZ. Jednak w naszym materiale, obejmującym dwadzieścia-kilka potwierdzonych autopsyjnie przypadków SBZ było to wyjątkowe, pojedyncze „znalezisko”.

Fot. 20

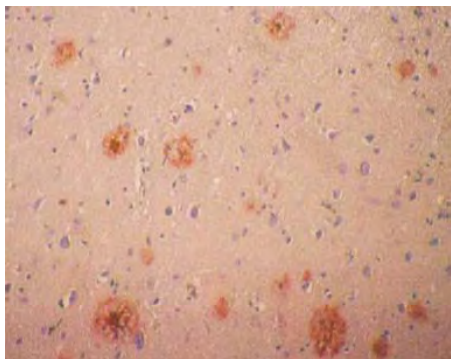
SBZ. Białko transporterowe aminokwasów pobudzających EAAT2. Brązowe złoże pokazuje jego ekspresję w korze mózgu. Jest ono zlokalizowane w błonie komórkowej astrocytów i jest bardzo istotnym czynnikiem mechanizmu wychwytu neurotransmitera (glutaminianu) z przestrzeni pozakomórkowej. Nadmiar glutaminianu prowadzi do „ekscytotoksycznego” uszkodzenia

neuronów. (Zob. Część II, rozdział o ekscytotoksyczności w patogenezie SBZ). Barwienie: IHCh-EAAT2.

Fot. 21

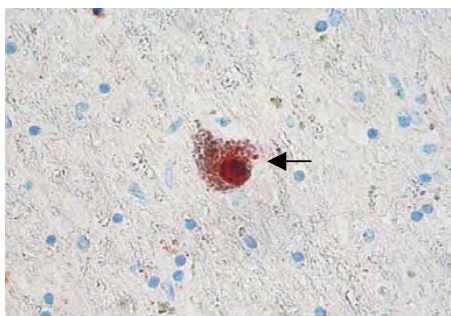
Choroba Alzheimerera. Kora zakrętu hipokampa. Rudo-brązowawo zabarwione są patologiczne złoże białek tworzących tzw. „tangle” neurofibrylarne (NFT) w cytoplazmie (ciałach) neuronów oraz drobne rozproszone tzw. „nitki neuropilowe” (neuropile threads), które są efektem akumulacji patologicznych białek w wypustkach neuronów („neurytach”). Jeden z neuronów niemal w całości wypełniony takim pęczkami fibrylarnych

białek („tanglami”) jest zaznaczony strzałką. Zmiany neurofibrylarne obfitują w hyperufosforylowane białko tau i dlatego zostały uwidocznione w metodzie IHCh w przeciwciałem przeciwko temu białku. Barwienie: IHCh-tau.

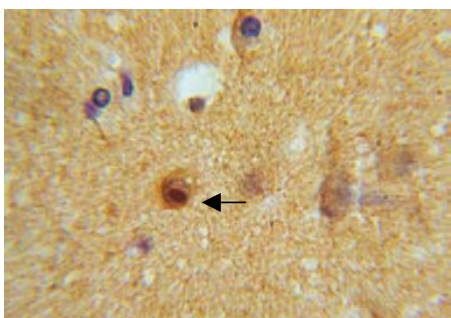
Fot. 22

Choroba Alzheimer, kora mózgowa - neocortex. Blaszkki starcze (ang. senile plaques), widoczne w postaci nieregularnych rudo - brązowych „plam”. Są one obok opisanych wyżej zmian neurofibrilarnych najbardziej charakterystyczną cechą choroby Alzheimer i utworzone są przez białko nazywane β -amyloidem. Blaszkki starcze nie są jednak swoiste tylko dla tej choroby - mogą występować w wielu innych neurodegeneracjach i w starzejącym się

mózgu (bez cech otępienia). Dlatego rozpoznanie ch. Alzheimer wymaga ich ilościowej oceny. Barwienie: IHCh- β -amyloid.

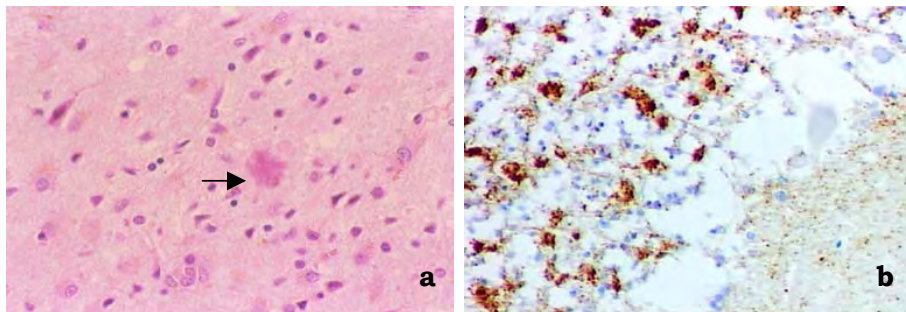
Fot. 23

Przypadek choroby Parkinsona, istota czarna. Ciało Lewy'ego (strzałka) -charakterystycznie dodatnie w odczynie IHCh na α -synukleinę. Wśród naszych przypadków SBZ obserwowaliśmy jeden, w którym towarzyszyły objawy parkinsonizmu. W tym przypadku autopsji nie wykonano. Barwienie: IHCh- α -synukleina.

Fot. 24

Choroba Huntingtona. Wtręt śródmózgowy zaznaczony strzałką jest dodatni w odczynie na ubikwitynę (jednak głównym białkiem tych wtrętów jest huntingtyna, w której genie występują nieprawidłowe (liczone w setkach i więcej) powtórzenia tego samego tripletu nukleotydów (kodonu). O ile we wszystkich neurodegeneracjach (w tym w SBZ) występują choroby sporadyczne i genetycznie uwarun-

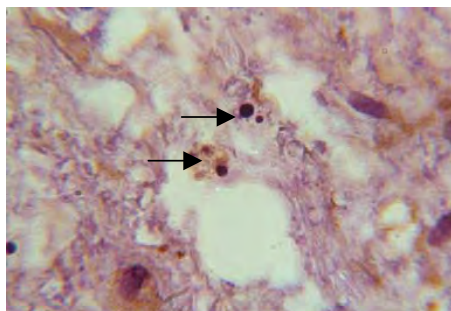
owane (te pierwsze znacznie częściej), to w przypadku choroby Huntingtona, wrodzonych rdzeniowych zaników mięśni oraz wrodzonych ataksji mózdkowo-rdzeniowych mamy do czynienia wyłącznie z chorobami dziedzicznymi. Barwienie: IHCh-ubikwityna.

Fot. 25 a,b

Przypadek choroby Creutzfeldta-Jakoba. Depozyty białka prionowego (priona) w chorobie Creutzfeldta-Jakoba.

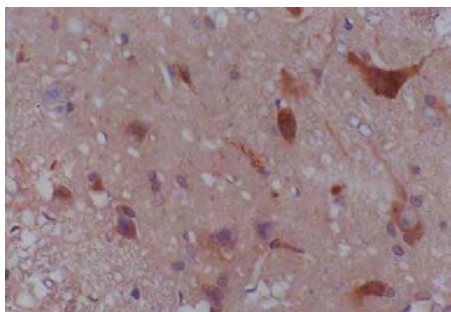
(a) Agregacja pozakomórkowa podobna do tzw. „blaszek Kuru”. Barwienie: PAS

(b) Złogi prionowe (brązowe ziarnistości) w korze mózdzku uwidocznione immunohistochemicznie. Barwienie: IHCh-prion protein.

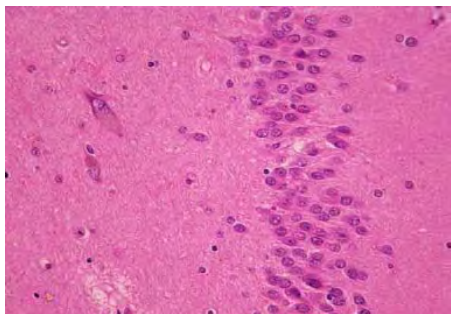
Fot. 26

Apoptoza w komórkach glejowych (najprawdopodobniej oligodendrocytach) istoty białej rdzenia kręgowego szczura w 1-szej dobie po doświadczalnym urazie mechanicznym. „Ciała apoptotyczne” zaznaczone strzałkami. Zastosowane tu przeciwciało przeciwko białku GAP-43, markerowi wzrastających aksonów wykazuje obecność tego białka we włóknach nerwowych (brązowe

nitkowate struktury). Apoptoza to proces bardzo dynamiczny, trwający maksimum kilka godzin, dlatego prawdopodobnie tak trudno „złapać go na gorącym uczynku” w materiale autopsyjnym od zmarłych na SBZ. Obserwuje się go natomiast na mysich modelach SBZ (z mutacją SOD-1). Barwienie: IHCh-GAP43.

Fot. 27

Ekspresja „receptora śmierci” (FAS) w rdzeniu szczura w 1-szej dobie po eksperymentalnym urazie. (brązowo podbarwione komórki nerwowe wykazują wzmożoną ekspresję tego białka). Receptor FAS po połączeniu z ligandem (swoistym aktywatorem) inicjuje tzw. „zewnątrzpochodną” drogę apoptozy (zob. Część II, rozdział o apoptozie w patomechanizmie SBZ). Barwienie: IHCh-FAS.

Fot. 28

Zakręt zębaty (tzw. fascia dentata, ang. dentate gyrus) hipokampa. Widoczne pasmo ciasno upakowanych komórek jest to warstwa ziarnista (stratum granulosum) zakrętu zębatego. W mózgu osoby dorosłej jest to obszar występowania nerwowych komórek macierzystych lub nerwowych komórek progenitorowych. Fotografia pochodzi z przypadku SBZ. Barwienie: HE.

NOTATKI

NOTATKI