

# MOZGATÓ NEURON BETEGSÉGEK

---

Dr. Pfund Zoltán  
PTE Neurológiai Klinika  
2016



# Mozgató Neuron Betegségek

- **Motor neuron (motoneuron) betegség (MND):** Progresszív neurodegeneratív betegség mely súlyos fogyatékosághoz, majd halálhoz vezet
- Elsőként **Jean-Martin Charcot**, francia neurológus írta le 1869-ben
- Neurológiai kórképek csoportja mely szelektíven érinti a **mozgató neuronokat**
- Motor neuronok az **akaratlagos izomaktivitás** működéséért felelősek: beszéd, nyelés, járás, kezek és karok mozgása, légvétel, a test általános mozgásai

# Altípusok

## Klinikai altípusok:

1. Amyotrophias lateral sclerosis (**ALS**): felső és alsó motoneuron érintettség mely a bulbáris izmokat, a felső és alsó végtagok valamint a törzs izmait érintik
2. Progresszív bulbáris bénulás (**PBP**): bulbáris gyengeség
3. Primér laterál sclerosis (**PLS**): felső motoneuron érintettség (**UMN**)
4. Progresszív izomatrophia (**PMA**): alsó motoneuron tünetek (**LMN**)

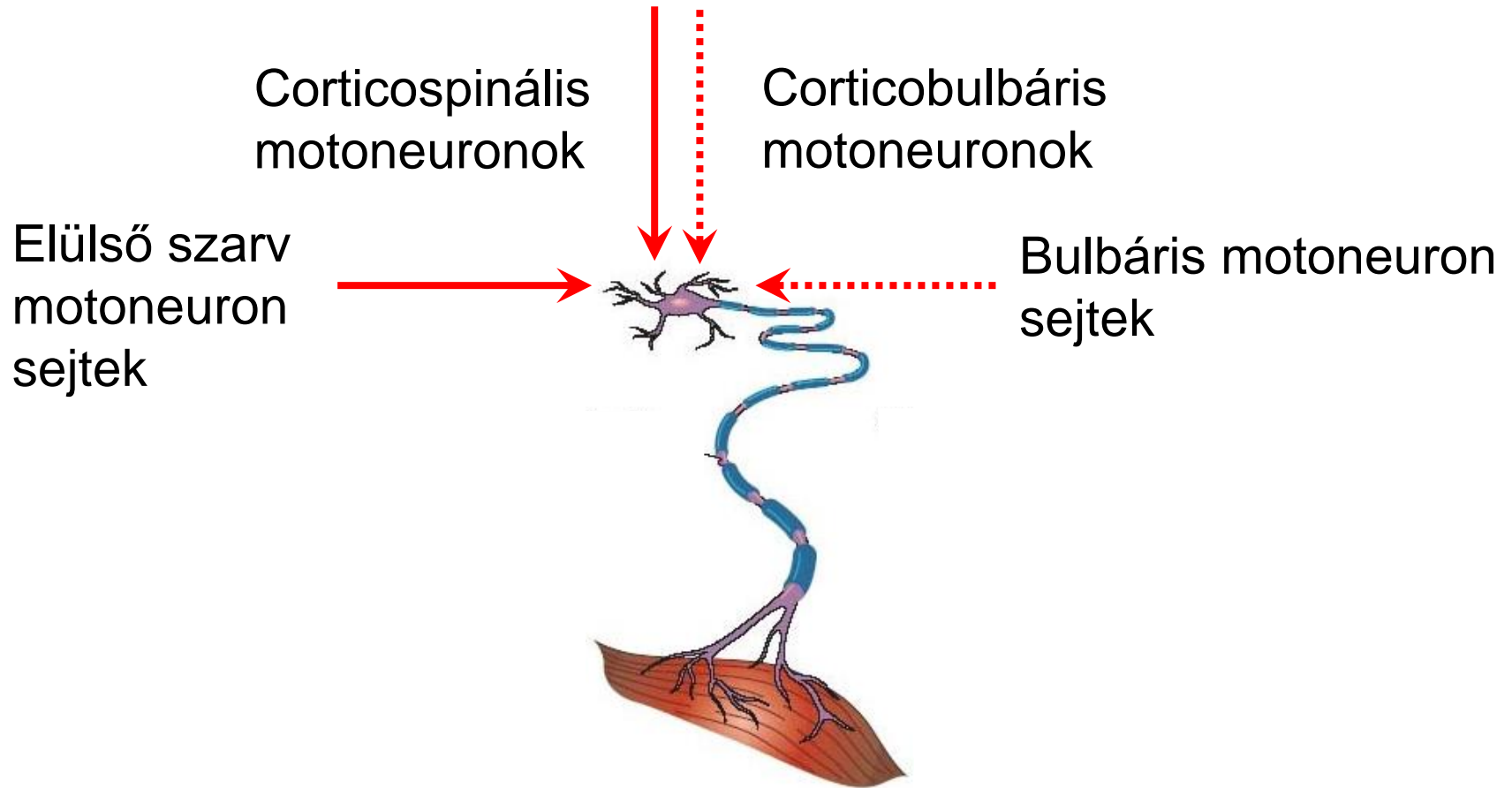
**PBP: Progressive Bulbar Palsy**

**UMN: Upper Motor Neuron**

**PMA: Progressive Muscle Atrophy**

**LMN: Lower Motor Neuron**

# Érintett struktúrák



A **corticospinális** pályák több corticalis területről származnak (Br. 1,2,3,4,6), áthaladnak az agytörzsön, elkülönülnek keresztezett és nem keresztezett pályákra melyek az alpha mozgató neuronokkal és az interneuronokkal alkotnak synapsisokat a gerincvelő elülső szarvaiban. A **corticobulbáris** pályák szintén nagyobb corticalis területről erednek, mely magában foglalja a limbicus rendszerrel való kapcsolatot is.

# MND tünetek

- **Felső motoneuron**

gyengeség, spasticitás, ügyetlen kéz, kóros reflexek, fokozott mélyreflexek, pseudobulbáris tünetek, megtartott reflexek az atrophiás alsó végtagon

- **Alsó motoneuron**

atrophiával társult gyengeség, fasciculatio, görcsök, hyporeflexia

- **Egyéb tünetek**

dementia

atípusos és ritka: sensoros érintettség, sphincter diszfunkció, extraocularis motilitás zavar

# Incidencia és prognózis

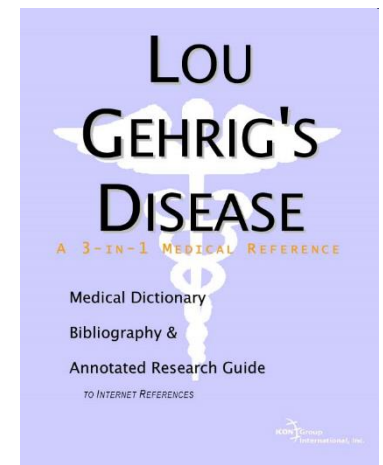
**MND** éves incidenciája 1.5-2/100000, prevalenciája 4-8/100000,  
férfi:nő = 1.5:1, életkor a tünetek kezdetekor 40-70 év

- 1. ALS:** MND 65-70%-a, UMN + LMN + bulbáris tünetek, átlagos túlélés bulbáris esetekben 2-2.5 év, egyéb esetekben a betegek 90%-a 5 éven belül meghal a tünetek jelentkezése után
- 2. PBP:** MND 15-20%-a, bulbáris tünetek + később a cervicális izmok gyengesége, átlagos túlélés 2 év
- 3. PLS:** MND 5%-a, UMN tünetek + később bulbáris és LMN tünetek, húgyhólyag funkciózavar, átlagos túlélés 20 év
- 4. PMA:** MND 10%-a, LMN tünetek + később UMN tünetek, átlagos túlélés 5 év

# Amyotrophias Lateral Sclerosis (Lou Gehrig's disease)

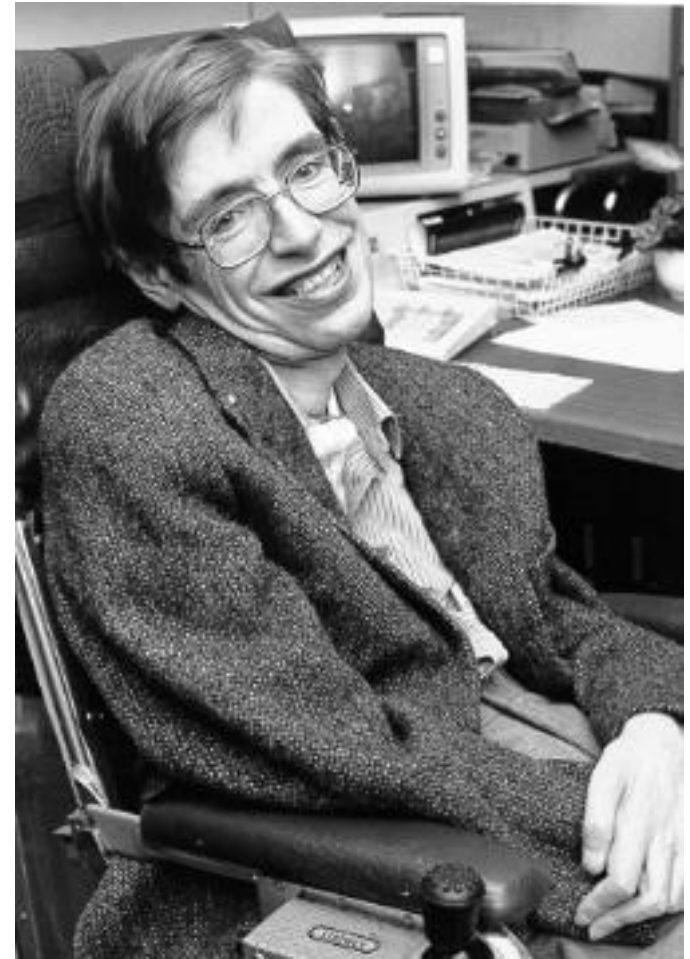


Lou Gehrig 1903-1941  
„The iron horse”



# Prof. Stephen William Hawking

- 1942-ben Oxfordban született (GB)
- Híres fizikus
- Betegsége 19 éves korában kezdődött
- Családi érintettség nem ismert, genetikai háttér valószínű
- Több mint 50 éves túlélés





# ALS etimológia

**Amyotrophia** görög eredetű szó: **A** jelentése "nem", **myo** az „izom” szóra vonatkozik, **trophia** jelentése „tápláltság”; *amyotrophia* arra utal, hogy az „izom rosszul táplált”, atrophias

**Lateral** az érintett motoros sejtek és pályák gerincvelőn belüli elhelyezkedésére utal

Degeneratio az érintett régió sérüléséhez, hegesedéséhez vezet ("**sclerosis**")

# Típusos ALS tünetek

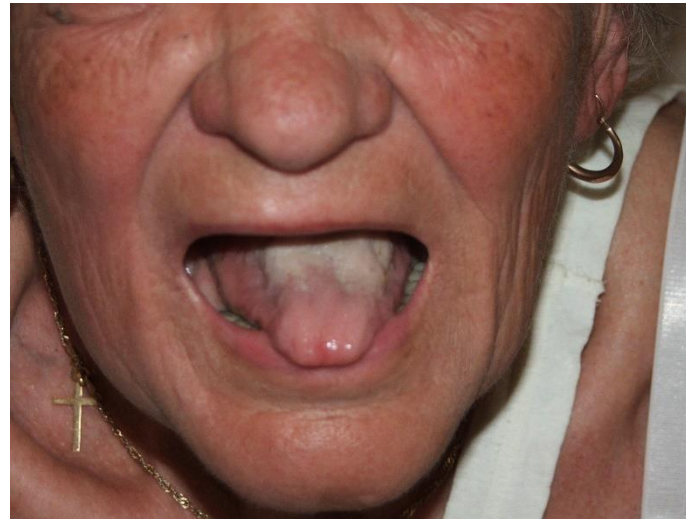
1. Aszimmetrikus végtag érintettség, distalis>proximalis
2. Izomatrophia és paresis
3. Fasciculatiók, görcsök
4. „Drop head”, fej előre hajlik, nehéz megtartani
5. Spasticitás, élénk mélyreflexek, Babinski jel
6. Bulbáris tünetek (dysarthria, dysphagia, nyelv atrophia fasciculatióval, nyálcsorgás)
7. Hypoventillatio

# ALS altípusok

## Tünetek megjelenésének mintázata

1. Brachialis-manualis típus
2. Cruralis amyotrophia
3. Mellkasi, hasi, hátsó nyaki érintettség
4. Korai diaphragmaticus gyengeség
5. Proximalis végtag amyotrophia
6. Hemiplegias forma (Mills variáns)
7. Paraspasticus és parapareticus variáns
8. Szimmetrikus bibrachiális sorvadás + Babinski jel
9. Pseudopolyneuritis variáns (alsó végtagi érintettség)
10. ALS – frontotemporális dementia (FTD)
11. ALS – parkinsonismus – dementia komplex

# Atrophia



Nyelv és kéz atrophia

# Etiológia

ALS lehet genetikai háttérű, sporadikus, de környezeti faktorok is szerepet játszhatnak a megjelenésében

- **Genetika:**

Az esetek 5-10%-a familiáris AD, AR, X-hez kötött AD öröklődéssel, juvenilis és főként felnőttkori kezdettel; génmutációk: SOD1, ALSIN, SETX, spatacsin, FUS-TLS, VAPB, angiogenin, TDP-43, FIG-4, ubiquitin 2, OPTN, dynactin, CHMP2B, C9ORF72, PGN, TAU

- **Környezeti faktorok:**

Western Pacific ALS-parkinsonismus-dementia komplex, az incidencia 50-150x magasabb a Csendes óceán nyugati részén

- **Sporadikus:**

Leggyakoribb, túlzott fizikai aktivitás? toxinok?



## Western Pacific ALS Örökzöld cikász pálmafa

A cikász fa magvainak a beporzásában egy speciális rovarfajta vesz részt, mely megköti a nitrogént a cikász fa gyökerében élő cyanobacteriumokkal együttesen. Kékes-zöld algák jönnek létre, melyek **neurotoxint** termelnek. A feltételezések szerint, a denevérek megeszik a magvakat, az emberek pedig a denevéreket!



Stefano Borgonovo  
AC Milan  
1990-ben BEK döntőt  
nyert

Olasz élvonalbeli labdarúgók  
között 5-6x gyakoribb az ALS  
mint az olasz populációban!  
Füvön található **kemikáliák**?



# Alumínium tartalmú dezodorok és izzadásgátló készítmények





# Pathophysiológia

Az ALS oka **ismeretlen**, számos molekuláris mechanizmusnak lehet szerepe

- Még a szöveti károsodás előtt, a motoros neuronok sejtjeiben protein tartalmú zárványok jelennek meg a sejttestekben és az axonokban a protein lebomlás defektusa miatt. Ezek a zárványok gyakran tartalmazznak **ubiquitint** és egy ALS-hez társuló proteint: **SOD1, TDP-43, FUS**.
- **Pathológiás RNS metabolizmus** az RNS-t szabályozó gének érintettségének következtében (TDP-43, FUS, ANG, SETX).

# Pathophysiológia

- **Oxidatív stressz** magas szöveti szabadgyök károsodással
- **Gyulladásos folyamatok:** microglialis sejtek és az astrocyták korai aktivációja, átfogó gyulladásos T-sejt válasz; virális fertőzések és paraneoplasticus gyulladásos kórképek szelektíven károsítják a mozgató neuronokat (poliovírus, HIV, West Nile vírus, anti-Hu antitest)
- **Homocystein** indukált motoros neuron degeneráció
- **Glutamat excitotoxicitás** indukált motoros neuron halál
- Excesszív mennyiségű **szelén** indukált apoptoticus degeneráció
- **Mitochondriális** diszfunkció károsodott intracelluláris energia metabolizmussal

# ALS pathológia

## Érintett struktúrák károsodása

Motoros cortex atrophia a ventrális spinális ideggyökök atrophijával és elszürkülésével, gliosis a gerincvelő oldalsó szarvában, markáns izomatrophia, felső és alsó motoros neuron veszteség mely magában foglalja a gerincvelő elülső szarvát és az agytörzsi motoros magokat (V, VII, IX, X, XII), nagy piramis sejtek vesztesége a motoros cortexben és a nagy myelinizált corticospinalis pályákban, a nem homogén degeneráció eltérő stádiumokra utal, lipofuscin akkumuláció, Nissl-féle szemcsék vesztesége

## Sejtszintű károsodás

A degenerált motoneuronok cytoplasmájában abnormális ubiquitin fehérjék akkumulációja látható, ezek ubiquitin-immunreaktív zárványokat formálnak. A zárványok TAR DNA kötő fehérjét (TDP-43) tartalmaznak sporadikus ALS-ben és ALS-FTD-ben. Familiáris ALS: hexanucleotid intron expanszió a 9-es kromoszómán, *C9ORF72* génben GGGGCC hexanucleotid ismétlődés

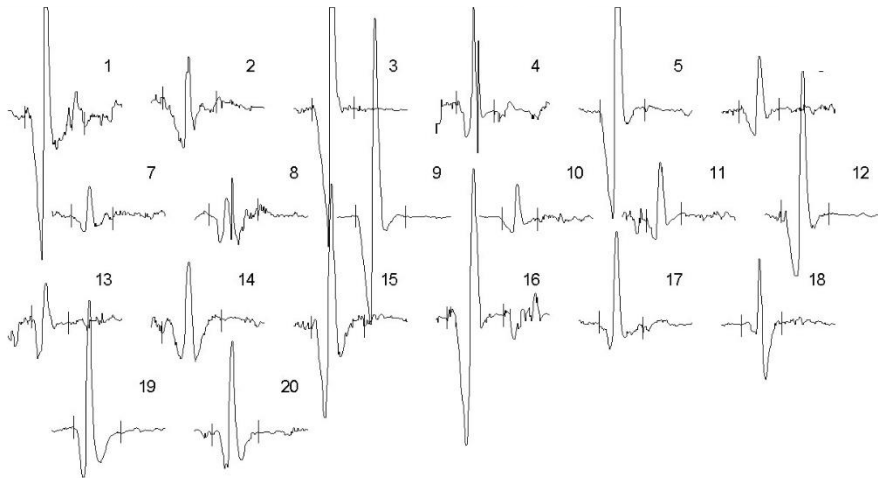
# Vizsgálatok

1. Anamnézis, fizikális vizsgálat
2. Electrophysiológia (EMG, ENG, TMS/MEP)
  - 1) zajló denervatio fibrillációval, 2) fasciculatio, 3) chr. reinnervatio,
  - 4) motoros axonveszteség, ép sensoros rostok, 5) megnyúlt centrális vezetési idő, a keresztzetlen gyorsan vezető rostok jobban érintettek mint a keresztzett lassan vezető rostok

Izomkárosodás > idegkárosodás + aszimmetrikus !
3. MRI vizsgálatok
4. Liquor vizsgálat, vér és vizelet tesztek, genetikai tesztek
5. Izom és idegbiopsia
6. Egyéb vizsgálatok malignitás irányában (lymphoma, vese cc, kissejtes tüdő cc)

# EMG/ENG/TMS vizsgálatok

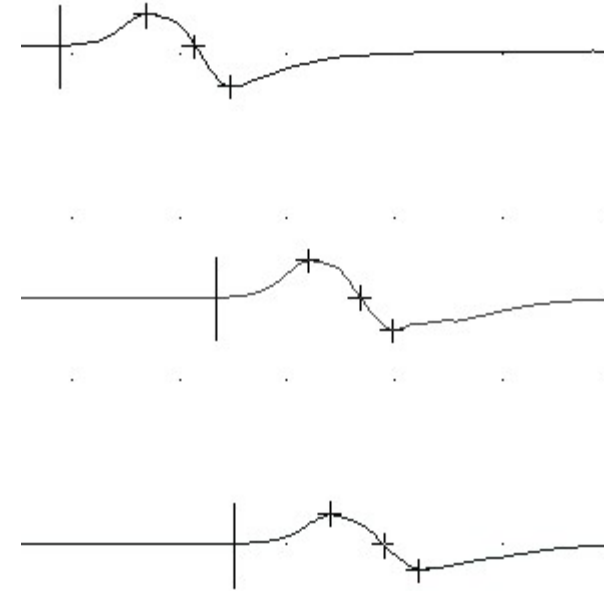
## Chronicus reinnervatio (EMG)



Fib

Fa

## Fasciculatio és fibrillatio (EMG)



Motoros idegek  
amplitúdó redukciója  
⇒ Axonvesztés (ENG)

**TMS/MEP:** corticospinalis  
pyramis pályák károsodása

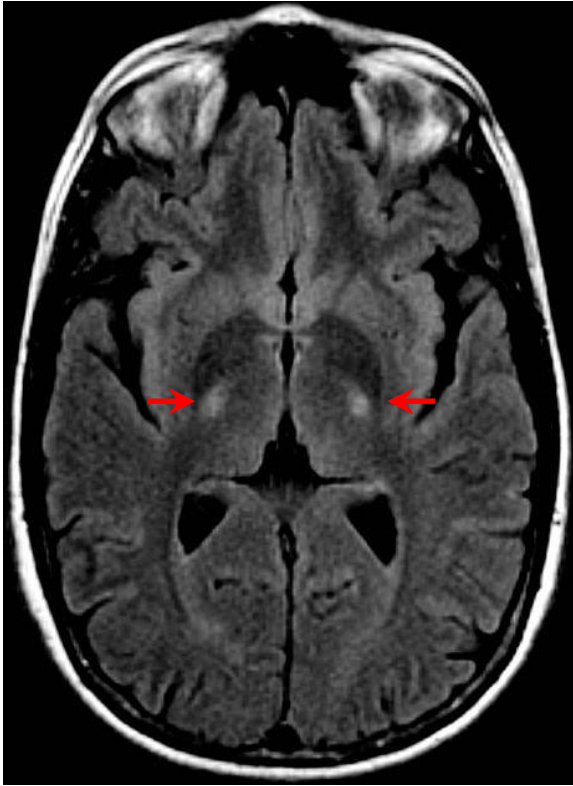
# Aszimmetrikus motoros kórképek

Aszimmetrikus monomeliás paresis izomatropfiával sensoros és autonóm tünetek nélkül, fasciculatio megjelenhet

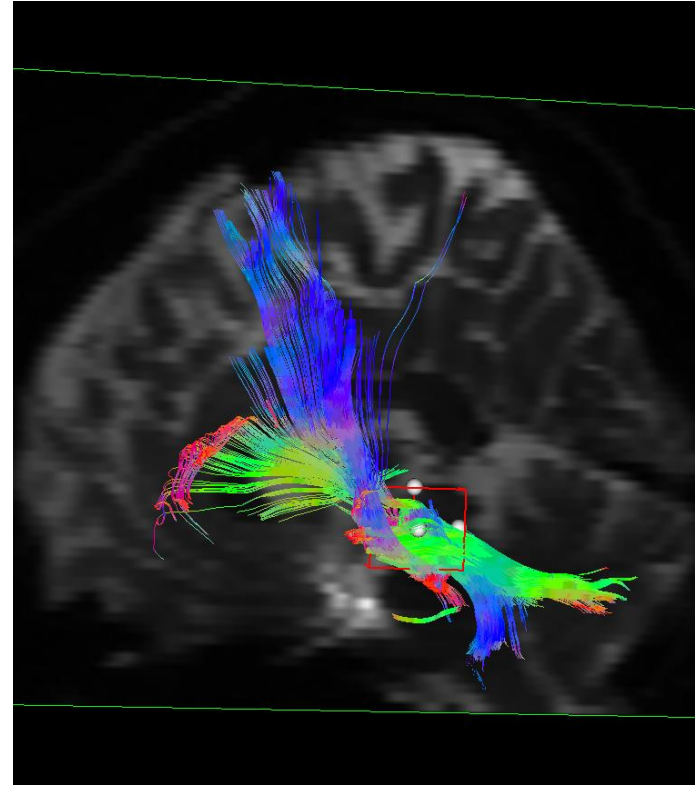
Az alábbi **kórképek elkülönítése** szükséges:

1. Motor neuron betegségek (ALS, PMA)
2. Motoros chronicus gyulladós demyelinisatio polyneuropathia (MCIDP) **Kezelhető !**
3. Multifocalis motoros neuropathia (MMN) **Kezelhető !**
4. Spinalis izomatropfia (SMA) v. monomeliás amyotrophia (MMA) (Hirayama, O'Sullivan-Mcleod szindróma)
5. Herediter motoros neuropathia (HMN)

# Koponya MRI vizsgálatok ALS esetén

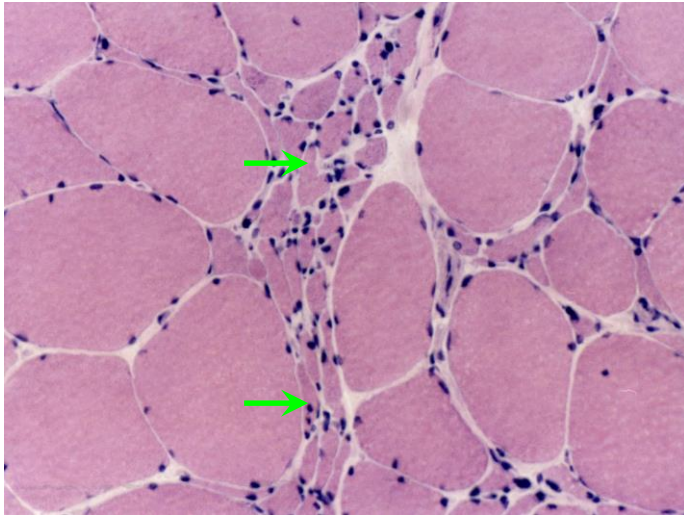


Magas T2 jelintenzitás capsula interna hátsó részében (FLAIR), PD-weighted szekvencia a legérzékenyebb



Károsodott piramispályák (DTI)

# Biopsia, MRI

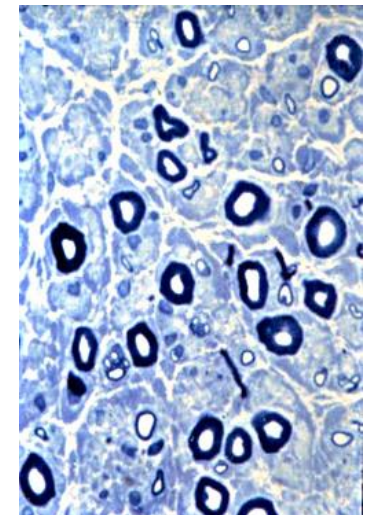
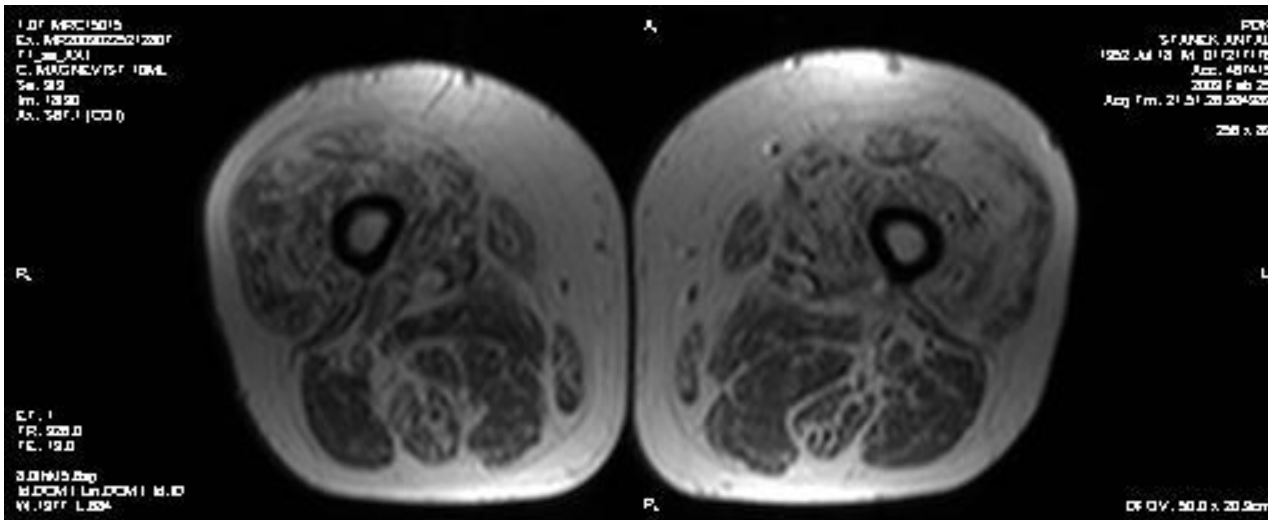


Csoportos izomatrophia:

Izombiopsia

Comb MRI vizsgálat

Axonvesztesség:  
Idegbiopsia





# Laborvizsgálatok

- ALS diagnózis felállításában nincs speciális szerológiai teszt; a vizelet, szérum és liquor vizsgálatok egyéb betegségek kizárásához szükségesek
- **Javasolt tesztek az első vizsgálat során:**
  - Vérkép, vérsüllyedés
  - Calcium, phosphat, magnézium, chlorid)
  - VDRL teszt syphylis, HIV, angiotenzin konverting enzim
  - Immunglobulinok, immunfixáció, fehérje elfo
  - Anti-GM1 antitest, glikozilált hemoglobin (HbA1c)
  - Pajzsmirigy funkció: TSH és parathormon (ha emelkedett a calcium)
  - Anti-neuronális antitestek (paraneoplasticus szindróma és encephalitis)
  - B12 vitamin szint, CK (magas lehet, max. 4x magasabb a normális értéknél)
  - **Ritkán:** VLCFA, acetylcholin receptor (AChR) elleni antitestek, feszültség-függő calcium csatornák (VGCH) elleni antitestek, genetikai tesztek Kennedy betegség irányában, leukocyta hexosaminidaz A teszt (Tay-Sachs betegség, liquor vizsgálatok fertőző betegségek és infiltratív kórképek (bazális meningitis, lymphoma) és protein szint irányában (CIDP)

# ALS diagnózisa a klinikai vizsgálatok alapján

4 vizsgált régió: bulbaris, cervicalis, thoracalis, lumbosacralis

1. Definitív (UMN/LMN 3 régióban)
2. Valószínű (UMN/LMN 2 régióban)
3. Lehetséges (UMN/LMN 1 régióban, UMN 2 régióban, LMN rostrális az UMN-hez képest 2 régióban)
4. Gyanítható (csak LMN tünetek)
5. Laborokkal támogatott valószínű (EMG+, MRI-, Labor-)
6. Familiáris (érintett családtag)

# ALS prognózisát befolyásoló tényezők

## **Jobb prognózis**

Fiatalabb életkor (< 50 év), spinális kezdet, primer lateral sclerosis, kar érintettsége, lassú rosszabbodás, motoros válaszok amplitúdója normális (ENG), normális 3 Hz-es dekrementum (RNS), enyhe tünetek a diagnózis felállításakor, hosszú időtartam a kezdet és a diagnózis között, jól táplált beteg és izomzat, psychésen stabil beteg, normális serum chlorid, enyhe vagy hiányzó fasciculatio, több szakterület gondoskodik a betegről

## **Roszbabb prognózis**

Idősebb beteg, bulbaris kezdet, korai dyspnoe, néhány familiáris forma, progresszív izomatrophia, gyors hanyatlás, alacsony motoros amplitúdó ép sensoros válasszal, pathológiás dekrementum (RNS), súlyos tünettán a diagnózis felállításakor, rövid időtartam a kezdet és a diagnózis között, rossz tápláltsági állapot, labilis psyche, alacsony serum chlorid, kiterjedt fasciculatio

# Differenciáldiagnosztika

## **Bulbáris gyengeség:**

Myasthenia gravis

Oculopharyngealis izomdystrophia

Agytörzsi tumor, infarctus, demyelinisatio

Alsó agyidegek tumoros infiltrációja

## **Felső motor neuron:**

Sclerosis multiplex

Adrenoleukodystrophia

HTLV1 myelopathia

Hereditær spasticus paraparesis

## **Alsó motor neuron:**

Motoros CIDP

Multifocal motor neuropathia (MMN)

Spinalis izomatrophia (Hirayama)

Hereditær motoros neuropathia (HMN)

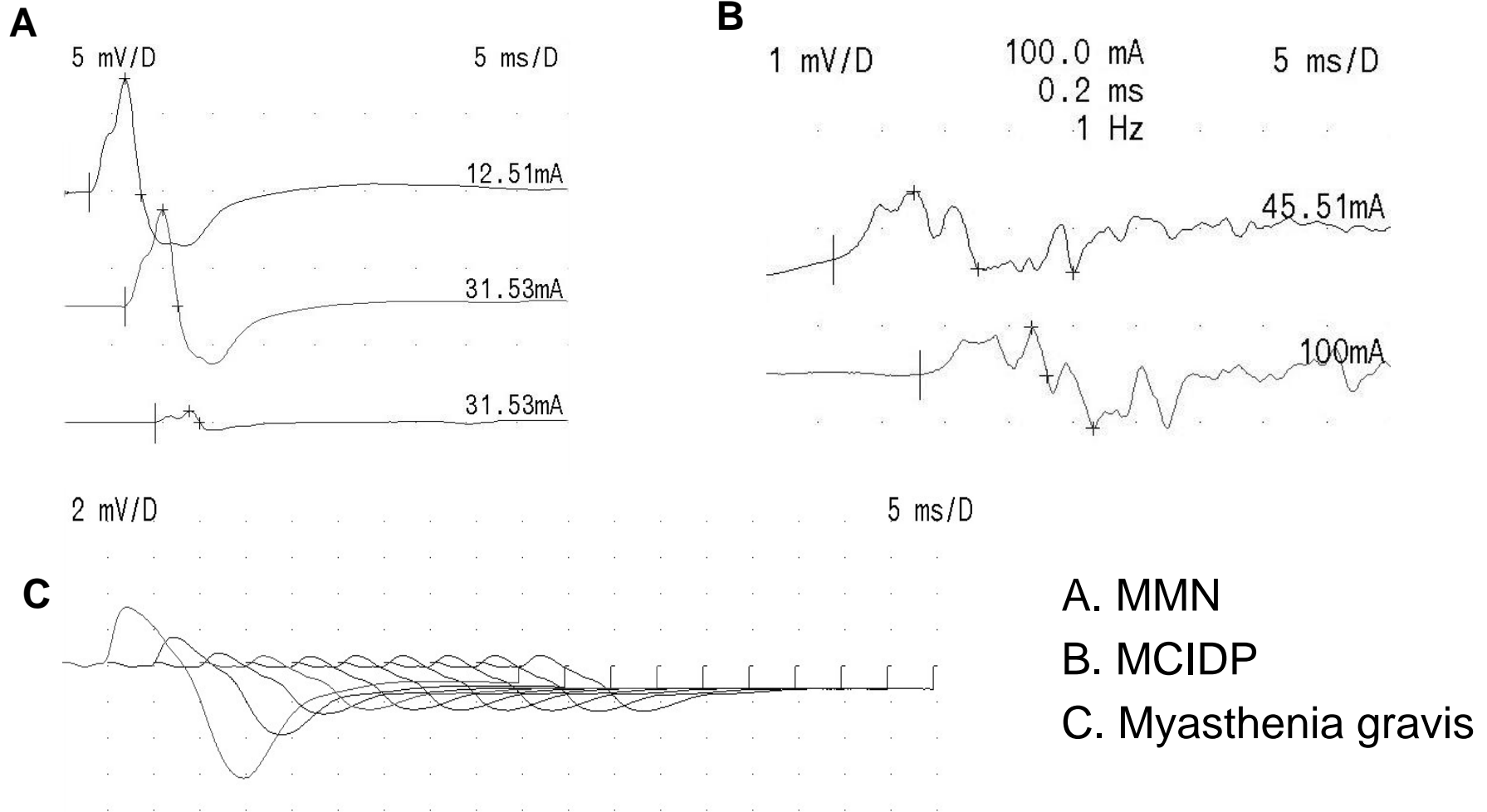
Polymyositis, zárványtestes myositis

Polyradiculitis

Paraneoplasia (tüdő, vese, lymphoma)

# Differenciáldiagnosztika

## ENG/RNS vizsgálatok

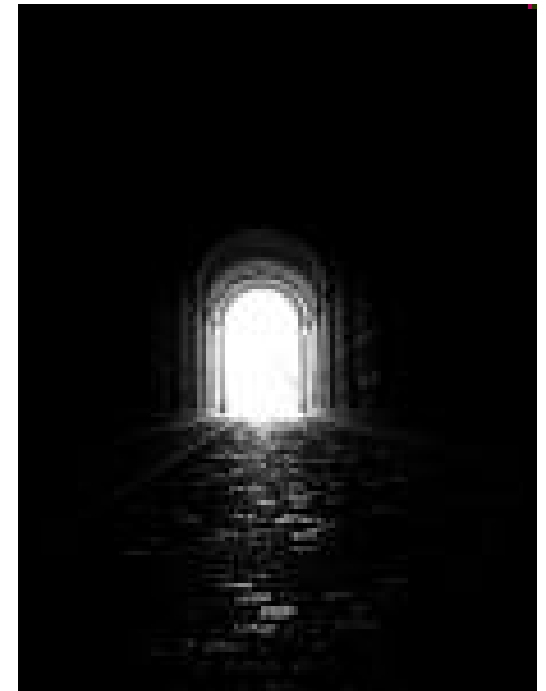


# Management

- Diagnózis **kommunikációja** megfelelő szenzitivitással
- **Követési vizsgálatok** ha szükségesek
- Farmakoterápia: **riluzole** (NMDA receptor antagonist, gátolja a glutamat felszabadulást), Q10 koenzim?, D3 vitamin?, B12 vitamin?, baclofen spasticitásra, SSRI dysthymia esetén, alprazolam szorongásra, profilaktikus **LMWH** (embolizatio, thrombosis)
- **Fizioterápia**
- **Respiratórikus** management (dyspnoe, ventiláció támogatása BiPAP készülékkel)
- **Bulbaris gyengeség** management : anticholinerg medikáció sialorrhoea esetén (atropine, amitriptyline); hordozható nyálszívó; magas kalória tartalmú italok, vitaminok és ásványi anyagok; **PEG**

# Van fény az alagút végén?

- **Tyrosine kinase:** közömbösíti a toxicus sejt szignálokat
- **Pyrimidine-2,4,6-triones:** neuroprotekció, SOD-1 függő protein aggregatio gátlása
- **Vas kelátok:** neurodegeneráció megelőzése
- **D3 vitamin:** elősegíti a VEGF, IGF-1 és axonalis regenerációt, növeli a calcium kötő fehérjét a motor neuron sejtekben
- **B12 vitamin:** megmenti a motor neuron sejt vonalat a homocystein-mediált sejthaláltól
- **Koenzim Q10:** hatásos antioxidáns
- Neuroprotekció **gén terápiával:**  
viralis vektor szükséges + növekedési faktorok
- **Össejt terápia**



# Gyógyszerek és vizsgálatok ALS esetén

108 gyógyszert vizsgáltak 2015-ben,  
Több mint 50 randomizált kontrollált vizsgálat

Nincs optimizmusra okot adó adat!



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**

