

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Amyotrofická laterální skleróza

Barbora Šimková

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Amyotrophic lateral sclerosis

Barbora Šimková

Bachelor work

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Barbora Šimková**
Osobní číslo: **C15445**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Amyotrofická laterální skleróza**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se amyotrofické laterální sklerózy.
2. V úvodu nastínit historii poznání tohoto onemocnění.
3. V další části popsat příčinu, příznaky, diagnostiku a možnosti léčby ALS.
4. V závěru krátce zmínit prevalenci tohoto onemocnění.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd


Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



Ing. Petr Kalenda, Ph.D.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kančár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

.....

Barbora Šimková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a za cenné a užitečné rady při tvorbě této práce. V neposlední řadě děkuji rodině a přátelům za trpělivost a podporu během mého bakalářského studia.

ANOTACE

Bakalářská práce popisuje onemocnění zvané amyotrofická laterální skleróza. Onemocnění je charakterizované degenerací motorický neuronů, které jsou zapojeny do kontroly dobrovolných svalů. Úvodní část je zaměřena na popis lidského mozku a jeho funkci. Práce také popisuje příčiny a klinické projevy onemocnění. Poslední část je zaměřena na diagnostiku a léčbu amyotrofické laterální sklerózy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Amyotrofická laterální skleróza, motoneuron, superoxid dismutáza, diagnostika, léčba

TITLE

Amyotrophic lateral sclerosis

ANNOTATION

The bachelor thesis describes a disease called amyotrophic lateral sclerosis. The disease is characterized by motor neuron degeneration that is involved in the control of voluntary muscles. The introductory part focuses on the description of the human brain and its function. The thesis also describes the causes and clinical manifestations of the disease. The last part is focused on diagnostics and treatment of amyotrophic lateral sclerosis.

KEYWORDS

Amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron, superoxide dismutase, diagnostics, treatment

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Stavba mozku	17
Obrázek 2 Schématické znázornění zdravého a ALS postiženého motoneuronu mích	19
Obrázek 3 Atrofie svalů jazyka.....	36
Obrázek 4 Záznam EMG normální osoby a pacienta s ALS	39
Obrázek 5 MRI pacienta s ALS	40

SEZNAM POUŽÍVANÝCH ZKRATEK

ALS	amyotrofická laterální skleróza
AMPA	alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionát
ATP	adenosintrifosfát (adenosine triphosphate)
BSMA	bulbospinální svalová atrofie (bulbospinal muscular atrophy)
CNS	centrální nervová soustava
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DPR	protein dipeptidového opakování (dipeptide repeat protein)
EAAT2	transportér excitační aminokyseliny 2 (excitatory amino acid transporter)
EMG	elektromyografie
fALS	familiární amyotrofická laterální skleróza
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FLS	Fazio-Londe syndrom
FTD	frontotemporální degenerace
hnRNP	heterogenní jaderný ribonukleární protein (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein)
LMN	dolní motorický neuron (lower motor neuron)
MMA	monomelická muskulární atrofie
MN	motoneuron
MND	nemoc motoneuronu (motor neuron disease)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
NMDA	<i>N</i> -metyl-D-aspartát
NS	nervový systém
PBP	progresivní bulbární paralýza
PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
PMA	progresivní svalová atrofie (progressive muscular atrophy)
PLS	primární laterální skleróza
PNS	periferní nervová soustava
RF	retikulární formace
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
sALS	sporadická amyotrofická laterální skleróza
SMA	spinální svalová atrofie (spinal muscular atrophy)

SOD1 superoxid dismutáza 1
UMN horní motorický neuron (upper motor neuron)

OBSAH

ÚVOD.....	13
1 HISTORIE	14
2 CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA	15
2.1 Mozek.....	15
2.2 Mícha.....	17
2.3 Neuron.....	18
2.3.1 Motoneuron.....	18
3 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA	20
3.1 Charakteristika	20
3.2 Klasifikace	20
3.2.1 Klasická forma ALS.....	20
3.2.2 Progresivní bulbární paralýza	20
3.2.3 Progresivní svalová atrofie	21
3.2.4 Primární laterální skleróza.....	22
3.2.5 Monomelická muskulární atrofie	22
3.3 Etiologie a patogeneze.....	23
3.3.1 Genetika.....	23
3.3.2 Oxidativní stres	27
3.3.3 Excitotoxicita	30
3.3.4 Mitochondriální dysfunkce.....	32
3.3.5 Autoimunita	33
3.3.6 Ostatní příčiny patogeneze	34
3.4 Klinické projevy.....	35
3.5 Diagnostika	36
3.5.1 Elektromyografie	38
3.5.2 Pomocná vyšetření	40

3.5.3	Diferenciální diagnostika.....	41
3.6	Léčba	42
3.6.1	Riluzol	42
3.6.2	Edaravon.....	43
3.6.3	Perorální suspenze riluzolu.....	43
3.6.4	Symptomatická léčba	43
4	ZÁVĚR	45
5	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	46

ÚVOD

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je méně známé, velmi závažné a nevléčitelné onemocnění mozku. Jedná se o progresivní neurodegenerativní onemocnění, které postihuje centrální a periferní motorické neurony, tzv. motoneurony (MN). Motoneurony jsou buňky centrální nervové soustavy, které ovládají svalové pohyby. Kvůli degeneraci až zániku motoneuronů dochází k postupné svalové slabosti a atrofii. Neurodegenerace je proces, při kterém dochází k zániku neuronů a jejich nahrazení gliózou. Do skupiny onemocnění, označovaných jako „onemocnění motoneuronu“ patří také onemocnění spinální svalové atrofie (SMA), bulbospinální svalová atrofie (BSMA) a např. i post-polio syndrom. ALS postihuje především přední rohy míšni a motorickou kůru mozku. [1,2]

ALS se častěji vyskytuje u mužů mezi 60. a 70. rokem. Průměrná incidence je přibližně 2,16/100 000 obyvatel/rok a prevalence je 6/100 000 obyvatel. ALS existuje ve formě sporadické (sALS, 90-95 %) a familiární (fALS, 5-10 %). U pacientů s ALS nejčastěji dochází ke smrti z důsledku respiračního selhání. [3]

I přes řadu farmakologických studií v současné době neexistuje specifický lék na toto onemocnění. Pro léčbu ALS se používá léčba neuroprotektivní, ale její účinky nejsou zcela jednoznačné. Specifickou léčbou ALS je riluzol, který inhibuje uvolňování glutamátu na presynaptických nervových zakončeních. Tento lék dokáže toto onemocnění zpomalit maximálně o 6 měsíců. [2]

1 HISTORIE

Slovo amyotrofická pochází z řeckého slova amyotrophia, které se skládá ze záporné předpony *a*, *myo* neboli sval a *trophia* označující výživu. Proto lze název volně přeložit jako „žádná svalová výživa“. Pojem laterální („boční“) označuje místo míchy, kde jsou lokalizovány části nervových buněk. Degenerace a zánik motoneuronů vede právě v této oblasti k zjizvení a následnému zatvrdnutí míšní tkáně, tedy ke skleróze. [4]

První zmínka o příznacích a základních neurologických problémech tohoto onemocnění byla popsána v 19. století, a to v roce 1869 francouzským neurologem jménem Jean Martin Charcot. Později v roce 1874 začal používat termín amyotrofická laterální skleróza. [5]

Amyotrofická laterální skleróza je známá také jako Lou Gehringova choroba. Toto onemocnění získalo název po slavném baseballovém hráči Lou Gehringovi, kterému byla diagnostikována nemoc na jaře roku 1939 a po dvou letech na toto onemocnění zemřel. [6]

Další známou osobností, která zemřela na ALS, je například britský teoretický fyzik a kosmolog Stephen William Hawking. Dále například česká překladatelka Dana Gálová a český politik Stanislav Gross.

V roce 1993 byla identifikována mutace genu superoxid dismutáza (SOD1), která je zodpovědná za některé formy autozomálně dominantních familiárních forem. Mutace genů pro SOD1 způsobuje přibližně 20 % familiárních forem ALS. Právě od roku 1993 bylo identifikováno více jak 30 genů spojených s ALS. [7]

Dalším významným rokem je rok 1994, kdy byl vyvinut první zvířecí model. Zpočátku byly zvířecí modely zaměřené na mutace genu pro SOD1. V současné době jsou vyvinuty modely i pro defekty genů TARDBP/TDP-43, FUS, C9orf72, PFN1 a UBQLN2. [8]

2 CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA

Centrální nervová soustava (CNS) spolu s periferní nervovou soustavou (PNS) tvoří nervový systém, který je zodpovědný za odesílání, přijímání a interpretaci informací ze všech částí těla. Také sleduje a koordinuje funkci vnitřních orgánů a reaguje na změny ve vnějším prostředí. [9]

CNS tvoří mozek a mícha, které jsou umístěny v ochranné třívrstvé membráně zvané meningy. CNS byla důkladně prostudována, ale stále má mnoho tajemství. Ovládá naše myšlenky, pohyby, emoce a touhy. Ovládá také naše dýchání, srdeční tep, uvolňování některých hormonů, tělesnou teplotu a mnoho dalších. [10]

2.1 Mozek

Mozek se řadí mezi nejsložitější orgány lidského těla. Nachází se v dutině lebeční, kde je chráněn třemi vazivovými obaly (meningy): tvrdá plena, pavučnice a omozečnice. Prostor mezi pavučnicí a omozečnicí vyplňuje, tzv. mozkomíšni mok, který chrání mozek před otřesy, nárazy a jiným mechanickým poškozením. Hmotnost a velikost lidského mozku závisí na mnoha faktorech, jako jsou pohlaví a věk. Průměrná hmotnost je asi 1300–1400 gramů a objem přibližně 1500 m³. Mozek obsahuje přibližně 15 až 33 miliard neuronů, z nichž každý je spojen s tisíci dalšími neurony. [11,12]

Lidský mozek (obr. 1) se skládá z prodloužené míchy (*medulla oblongata*), středního mozku (*mesencephalon*), Varolova mostu (*pons Varoli*), mozečku (*cerebellum*), mezimozku (*diencephalon*) a koncového mozku (*telencephalon*). [13]

Největší část mozku zaujímá koncový mozek, který se skládá z mozkové kůry a jader. Koncový mozek je rozdělen na dvě poloviny: pravá a levá hemisféra. Obě hemisféry se od sebe navzájem liší svými funkcemi. Povrch hemisfér je pokryt mozkovou kůrou (*cerebral cortex*), která je tvořena shluky těl neuronových buněk. Většinu mozkové kůry zaujímá šedá kůra mozková (*neocortex*), která je rozčleněna na čtyři laloky, které jsou od sebe odděleny rýhami: frontální, temporální, perietální a okcipitální. Pod mozkovou kůrou je bílá hmota, která je tvořena výběžky neuronů, a uvnitř jsou uložena bazální ganglia. Mozková kůra je „sběrným místem“ všech vědomých smyslových vjemů, sídlem veškerého vědomého jednání, sídlem paměti, učení atd. [11,14,15]

Mezimozek se nachází mezi mozkovým kmenem a koncovým mozkem. Obsahuje talamus a hypotalamus. Talamus je párový útvar, který umožňuje převod aferentace mozkovým kmenem z periferie do důležitých center mozečku a zprostředkuje přenos

do asociačních oblastí kůry. Hypotalamus je sídlem vegetativního nervstva a má vliv na sexuální chování, reguluje příjem potravy, působí na regulaci tělesné teploty, řídí emoce a spánek. K hypotalamu je připojena hypofýza a díky ní hraje dominantní úlohu v endokrinní soustavě. [11,16]

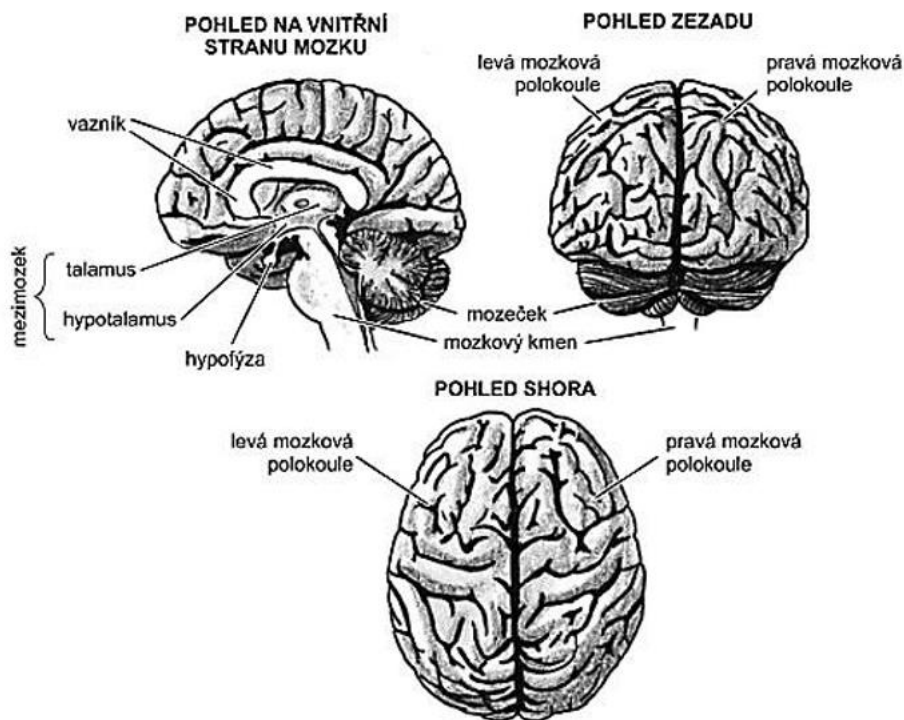
Mozeček se nachází mezi spojením míchy a koncového mozku. Jeho funkcí je udržování rovnováhy a vzpřímené polohy, regulace svalového tonu, řízení a koordinace pohybů. [11,16]

Prodloužená mícha obsahuje jádra, která jsou součástí retikulární formace (RF). Řídí činnost srdce, činnost cév, dýchání, trávení a jsou zde také uložena motorická centra, která kontrolují svalový tonus. Účastní se také řízení obranných reflexů. [11,12]

Výše zmíněná retikulární formace je systém jader, vzestupných a sestupných drah. Jádra RF přijímají vzruchy ze všech specifických nervových drah, takže vytvářejí multisenzorický a polysynaptický systém. Tyto systémy se podílí na koordinaci a řízení životně důležitých funkcí. [12]

Varolův most jen napojen na prodlouženou míchu a účastní se nervové regulace dýchání. Střední mozek má dvě hlavní části, *tectum* a *tegmentum*. *Tectum* je centrem nepodmíněných zrakových a sluchových reflexů. V *tegmentu* jsou jádra okohybných nervů, odkud je řízen zornicový reflex a vedou odtud motorické dráhy do míchy. [16]

Všechny poslední tři zmíněné části mozku (prodloužená mícha, Varolův most a střední mozek) tvoří tzv. mozkový kmen.



Obrázek 1 Stavba mozku [17]

2.2 Mícha

Mícha je dlouhý provazcovitý útvar délky přibližně 40–50 cm, široký cca 10-13 mm, který je uložený v páteřním kanálu. Stejně jako mozek, je mícha obklopena míšními obaly (meningy). Začátek míchy plynule navazuje na prodlouženou míchu, která je součástí mozkového kmene, a končí u druhého bederního obratle v místě zvaném *conus medullaris*. Z tohoto místa dále pokračuje *filum terminale*, což jsou vlákna bederních a křížových míšních nervů („koňský ohon“), která končí u křížového obratle S2. [11]

Na příčném řezu míchou je patrný centrální míšní kanál, který je vyplněn mozkomíšním mokem. Kolem centrálního kanálu je šedá hmota míšní, která má tvar motýla nebo písmene H. Šedá hmota může být rozdělena na dvě poloviny. Každá polovina obsahuje přední, zadní a postranní roh. Kratší a širší přední rohy obsahují těla motorických buněk, jejichž výběžky vedou do svalů podněty ke stahům. Právě při ALS jsou tyto přední rohy míšní poškozeny. Delší a užší zadní rohy obsahují buňky, kde končí sensorická vlákna. Z buněk zadních rohů vycházejí axony vzestupné dráhy do vyšších center CNS a axony, které předávají vzruchy buňkám předních rohů a ty pak aktivují svaly. [18]

Bílá hmota může být stejně jako šedá hmota rozdělena na dvě poloviny a každá z nich obsahuje přední, zadní a postranní provazce. Nervová vlákna, která jsou obsažena v těchto

provazcích, vedou vzhůru do mozku nebo naopak sestupují z mozku do míchy. Přední provazec obsahuje sestupné (motorické) dráhy, které přivádějí vzruchy z mozkové kůry na míšní motoneurony. Zadní provazec obsahuje vzestupné (senzorické) dráhy, které převádějí vzruchy z receptorů do vyšších oddílů NS. [13,18]

Mícha je rozdělena na 31 segmentů: 8 krčních, 12 hrudních, 5 bederních, 5 křížových a 1 kostrční. Z každého segmentu vystupuje jeden pár míšních nervů, které mají různou funkci. Tyto míšní nervy vznikají spojením předních a zadních kořenů míšních. Krční nervy (8 párů) mají hlavní funkci inervovat kůži a svaly horních končetin, hlavy a krku. Hrudní nervy (12 párů) inervují především mezižeberní svaly, svaly zad a hrudníku. Další jsou nervy bederní (5 párů), které inervují svaly a kůži břicha, stehna a kůži zevních pohlavních orgánů. Křížové nervy (5 párů) inervují kůži a svaly dolních končetin. Poslední kostrční nerv u člověka není funkčně významný. [11,13]

2.3 Neuron

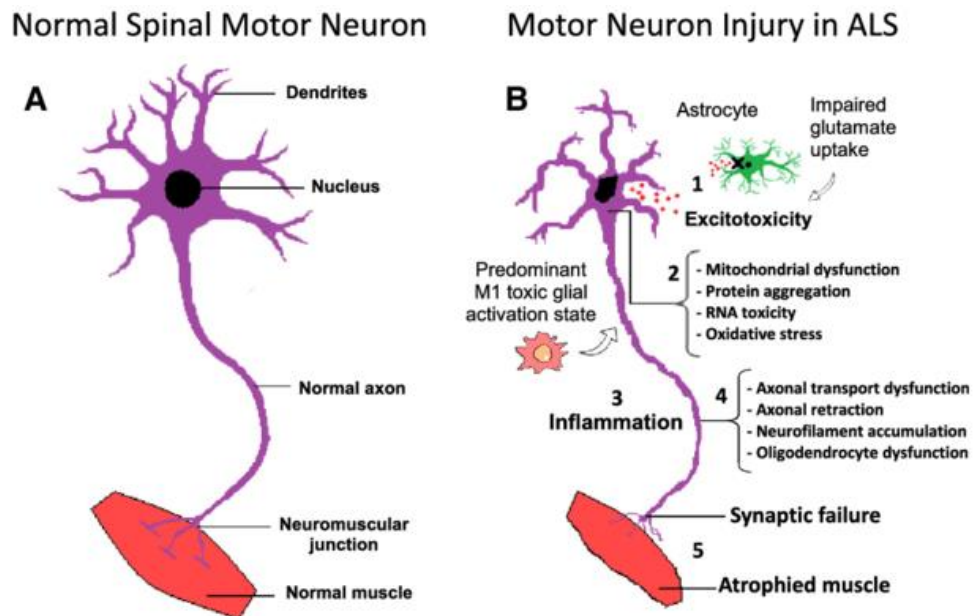
Základní stavební a funkční jednotkou nervového systému je neuron, který má charakteristické vlastnosti – vzrušivost a vodivost. Neurony tvoří tělo (soma) a výběžky (dendrity, axon/neurit). Krátké výběžky (dendrity) přijímají signál ze sousedních buněk. Dendrity se bohatě větví a je jich větší počet. Neuron obsahuje pouze jeden delší výběžek (axon), který vede vzruch směrem od těla neuronu a je obalen myelinovou pochvou. Tento obal je vytvořený v CNS oligodendrocyty a v PNS ho tvoří Schwannovy buňky. Myelinový obal nepokrývá axon souvisle, ale je přerušován Ranvierovými zářezy, které rozdělují axon na jednotlivé úseky tzv. internidia. [18,19]

Činnost nervové soustavy je založena na předávání vzruchů z jednoho neuronu na další nebo z neuronů na výkonné orgány, jako jsou svaly a žlázy. Tento přenos se děje pomocí specializovaných kontaktů, zvaných synapse (*synapsis interneuronalis*). U savců se vyskytuje především přenos pomocí chemické synapse. Mechanismus využívá specializované mediátory, tzv. neurotransmitery. Ty jsou uvolněny do synaptické štěrbin, kde je působením na postsynaptickou membránu vyvolán postsynaptický potenciál. Přenesený vzruch odtud pokračuje dalším neuronem. [13,16,19]

2.3.1 Motoneuron

Motoneuron je neuron, který prochází z centrální nervové soustavy nebo ganglií směrem ke svalu a vede impuls, který způsobuje pohyb. MN dělíme na centrální (horní) a periferní (dolní). Buněčné tělo centrálního MN je umístěno v mozkové kůře. Z té vychází

nervová vlákna směrem k periferním, která se nacházejí v míše (přední rohy míšni). Poté z periferních MN vychází nervová vlákna inervující příčně pruhované svaly. Jediný MN může inervovat mnoho svalových vláken a vytváří motorickou jednotku. [12] Obrázek 2 níže znázorňuje zdravý (A) MN míchy a ALS postižený (B) MN a možné příčiny vzniku ALS.



Obrázek 2 Schématické znázornění zdravého (A) a ALS postiženého (B) motoneuronu míchy [20]

3 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

3.1 Charakteristika

Amyotrofická laterální skleróza je také známá jako nemoc motoneuronu (MND). MND je termín používaný pro soubor onemocnění způsobených v důsledku degenerace motorických neuronů, které jsou zodpovědné za somatické motorové funkce těla. ALS je rychle progresivní degenerativní onemocnění, které zahrnuje ztrátu motoneuronů mozku a míchy. [21]

Jak bylo řečeno v úvodu, ALS se častěji vyskytuje mezi 60. a 70. rokem, ale může se vzácně objevit i mnohem dříve. Incidence je okolo 2/100 000 obyvatel/rok a prevalence je 6/100 000 obyvatel. V roce 2015 byl celosvětově stanoven počet lidí žijících s ALS přibližně na 223 000. [22]

3.2 Klasifikace

Podle Světové neurologické federace se ALS klasifikuje do několika podskupin. Těmi podskupinami jsou: klasická forma ALS, progresivní bulbární paralýza (PBP), progresivní svalová atrofie (PMA), primární laterální skleróza (PLS) a vzácná monomelická muskulární atrofie. ALS se klasifikuje podle typů motoneuronů, které jsou postiženy. [23]

3.2.1 Klasická forma ALS

Klasická forma ALS známá také jako Charcotova ALS tvoří přibližně 65-70 % případů ALS. Tento termín je vyhrazen pro formu nemoci, která zahrnuje horní a dolní motoneurony. Klasická forma ALS se obvykle projevuje jako dysfunkce nebo slabost v jedné části těla a postupně se rozšiřuje do zbývajících částí. Rychlost progresse onemocnění se však liší. Někteří pacienti umírají několik měsíců po projevení prvního symptomu nemoci, jiní pacienti mohou s touto nemocí žít i několik let. [24]

3.2.2 Progresivní bulbární paralýza

PBP představuje asi 20-25 % případů ALS. Toto onemocnění postihuje dolní motoneurony, které jsou zodpovědné za polykání, mluvení a žvýkání. Může také způsobit slabost svalů obličeje a jazyka. Lidé při PBP trpí také emocionálními výbuchy smíchu a pláče. Kvůli tomu, že mají pacienti problémy s polykáním, tak mohou být potraviny a sliny vdechovány do plic, což zvyšuje riziko vzniku pneumonie a udušení. [25]

V roce 1860 přišel s první zmínkou o této chorobě francouzský neurolog Guillaume Duchenne a byla nazvána „labio-glosso-laryngeal paralysis“. O rok později Waschmuth změnil název na progresivní bulbární paralýza. Jak už bylo řečeno, progresivní příznaky mohou zahrnovat obtíže s mluvením, polykáním, fascikulaci (samovolné záškuby svalových vláken) a slabost ve svalech obličeje a jazyka. V pokročilých případech jsou pacienti neschopni manipulovat s jídlem v ústech a mají problémy se slintáním. Příčina není známa, avšak jedna z forem PBP se vyskytuje u lidí s familiární ALS, kteří mají mutaci SOD1. [26]

Dědičná forma PBP se nazývá Fazio-Londe syndrom (FLS) a vyskytuje se u dětí a mladých dospělých. Symptomy se většinou objeví mezi 1. až 12. rokem. Toto velmi vzácné dědičné onemocnění je charakterizováno progresivní paralýzou svalů inervovaných kraniálními nervy. Nejčastější příznak je jednostranné ochrnutí obličeje. Později se objevuje dysartrie nebo dysfagie. FLS je spojen s mutací genu SLC52A3, který kóduje transportér riboflavinu. [27]

3.2.3 Progresivní svalová atrofie

PMA tvoří přibližně 5-8 % případů ALS. Jedná se o poruchu, která postihuje dolní motorické neurony. Vyskytuje se častěji u mužů ve věku pod 50 let a mívá pomalejší progresi dlouho bez bulbárních příznaků a bez postižení dýchacích cest. Mezi příznaky patří svalová slabost, atrofie a fascikulace. [28]

Termín PMA zavedl v roce 1850 francouzský neurolog Aran. V roce 1952 zavedl neurolog Muller pojem progresivní spinální svalová atrofie, který se používá jako synonymum s PMA. Dodnes se spekuluje o tom, zda se jedná o samostatnou nemoc nebo jde o chorobu, která patří do podskupiny ALS. Jak už bylo zmíněno, mezi symptomy PMA patří především atrofie, fascikulace a svalová slabost. Je důležité rozlišit PMA od klasické ALS, protože PMA má lepší prognózu. Wijesekera et al. zjistili, že míra přežití 5 let je u PMA 33 %, zatímco u ALS 20 % a míra přežití 10 let je 12 % u PMA, oproti 6 % u ALS. Stejně jako u ostatních forem MND jsou příčiny i léčba PMA neznámé. [24]

Neexistuje žádný specifický test, který by jednoznačně určil toto onemocnění. Při vyšetřování PMA musí být vyloučena řada dalších možností, jako například multifokální motorická neuropatie nebo spinální svalová atrofie. Diagnostika je především založena na magnetické rezonanci (MRI) a elektromyografii (EMG). [27]

3.2.4 Primární laterální skleróza

PLS představuje přibližně 2-5 % případů ALS. Jedná se o vzácnou poruchu, která postihuje horní motorické neurony. Porucha většinou zasáhne jako první nohy. Mezi příznaky se řadí ztráta rovnováhy, slabost nebo ztuhlost v dolních končetinách. Tato porucha je charakterizována spasticitou, což je stav zvýšeného svalového napětí. Podtyp primární laterální sklerózy, známý jako juvenilní primární laterální skleróza, začíná v raném dětství a je způsoben abnormálním genem odvozeným od rodičů. PLS mívá lepší prognózu s přežitím více jak 10 let. [29]

První zmínka o PLS se objevila v roce 1874, kdy Jean-Martin Charcot nazval toto onemocnění jako „primární skleróza laterálních sloupců“. Dodnes není stanoveno, zda se jedná o samostatnou nemoc nebo jde o chorobu, která patří do podskupiny ALS. PLS je označována jako non-familiární choroba, která je charakterizovaná spinobulbární spasticitou na základě selektivního postižení pyramidových buněk se sekundární degenerací pyramidové dráhy. Jak už bylo řečeno, příznaky se objevují nejprve na dolních končetinách (46 %), bulbární příznaky představují 33 % a 21 % se vyskytují na horních končetinách. PLS se dělí na tři kategorie: ascendentní forma, multifokální forma a sporadická paraparéza. [30,31]

Diagnostika je založena hlavně na klinickém obrazu, elektrofyziologickém vyšetření a MRI. Nejdůležitější je rozlišit PLS od ALS. Lidé s ALS mají většinou od začátku onemocnění slabost v dolních končetinách a vyskytují se i bulbární příznaky. Postupem času mají větší hmotnostní úbytek a dochází k redukci vitální kapacity plic. Lidé s PLS většinou na začátku onemocnění trpí na hypertonií v dolních končetinách. Později se objevuje spastická paréza, která se postupně šíří na trup, horní končetiny a bulbární svaly. Mezi hlavní rozdíly mezi PLS a ALS patří svalová hypertonie a rozvoj atrofie svalů. Svalová hypertonie se v 47 % objevuje u nemocných s PLS, avšak pouze u 4 % nemocných s ALS a rozvoj atrofie svalů se vyskytuje u 100 % nemocných s ALS a pouze ve 2 % s PLS. Mezi další rozdíly patří například trvání choroby, kdy u ALS to je $3,8 \pm 4,2$ let a u PLS $11,2 \pm 6,1$ let. [31]

3.2.5 Monomelická muskulární atrofie

MMA je vzácná porucha dolních motorických neuronů. Toto onemocnění většinou způsobuje slabost a ztrátu svalové hmoty v pažích a prstech. Symptomy onemocnění se vyskytují především u mužů ve věku 15-25 let. MMA je nejčastější v Asii, zejména v Japonsku a Indii. S touto nemocí však není spojena žádná bolest nebo smyslová ztráta. [32]

MMA známá také jako Hirayamova choroba byla poprvé popsána v roce 1959 v Japonsku. Onemocnění je charakterizováno zákeřným nástupem jednostranné nebo asymetrické atrofie a slabosti horní končetiny. Dolní končetiny a bulbární svalstvo je bez postižení. Toto neprogresivní onemocnění motorických neuronů se stabilizuje do pěti let od nástupu. Přesná příčina této poruchy není známa, avšak vzácně se jedná o familiární výskyt. Diagnostika je založena především na MRI a EMG. [32,33]

3.3 Etiologie a patogeneze

V dnešní době existuje několik hypotéz týkajících se možných příčin vzniku ALS, jako jsou virové infekce, porucha imunitního systému nebo působení exotoxinů. Avšak neexistuje žádný přímý důkaz, že by nějaká ze jmenovaných hypotéz byla hlavní příčinou ALS. Většina vědců podporuje teorii, že patogeneze ALS je způsobena komplexním řetězcem různých mechanismů, mezi které patří např. oxidativní stres, mitochondriální dysfunkce, narušení neurofilamentové sítě a intracelulárního přenosu podél neurofilamentů, poruchy homeostázy kalciového metabolismu, excitotoxicita způsobená odchylnou glutamátovou signalizací, působení protizánětlivých cytokinů a zvýšená apoptóza motoneuronů. [3,34]

Oxidační stres způsobený mutacemi genu SOD1 je přisuzován zvýšení toxicity než ztrátě enzymatické funkce. Excitotoxicita (glutamátem zprostředkovaná neurotoxicita) může být způsobena selektivní ztrátou transportéru glutamátu-1 prostřednictvím různých mechanismů (např. alternativními úpravami RNA), nadměrným efluxem glutamátu nebo toxicitou gliálních buněk, jejímž důsledkem je porucha kalciové homeostázy. Mitochondriální dysfunkce syntetizovat ATP a zvýšená produkce oxidačních stresorů patří také mezi mechanismy vedoucí ke ztrátě motorických neuronů. [35]

3.3.1 Genetika

Familiární formy ALS představují 5-10 % případů a jsou často spojeny s autozomálně dominantním vzorem dědičnosti. Nejčastější formy fALS jsou sekundární k mutacím genu SOD1 a mutacím na chromozomu 9. Studie této formy onemocnění jsou důležité pro nové hypotézy o etiopatogenezi onemocnění, které lze extrapolovat na sporadickou formu ALS. [36]

První gen spojený s fALS byl v roce 1993 gen pro superoxid dismutázu 1. Další významnou genetickou abnormalitou u ALS je expanze v genu C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72), která byla poprvé pozorována v roce 2011 u pacientů s frontotemporální degenerací (FTD) a později u ALS. V současné době existuje více než 30 genů spojených

s fALS. SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS a UBQLN2 jsou nejčastěji mutovanými geny. Četnost těchto mutací závisí na původu předků. U většiny evropských pacientů s fALS je přítomna mutace C9orf72 (33,7 %), SOD1 (14,8 %), TARDBP (4,2 %) a FUS (2,8 %) genu a dalších 44,5 % neznámých genů. U asijských pacientů jsou tyto geny rozdílné. SOD1 (30 %), FUS (6,4 %), C9orf72 (2,3 %), TARDBP (1,5 %) a jiné neznámé geny jsou pozorovány u 59,8 % pacientů. Tato zjištění naznačují populačně specifické genetické rizikové faktory. [35]

- **SOD1**

Superoxid dismutáza je antioxidační enzym, který má velmi důležitou roli v našem těle. Jeho hlavní funkcí je chránit buňky před volnými kyslíkovými radikály a to tím, že přeměňuje superoxidový radikál na méně toxický peroxid vodíku a kyslík. Je to 32 kDa homodimer, který se nachází v mnoha částech lidských buněk (jádro, cytosol, mitochondriální mezimembránový prostor atd.). SOD1 obsahuje cca 150 aminokyselin, atom mědi a atom zinku. Tento enzym je u člověka kódován genem SOD1, který se nachází na 21. chromozomu. [35]

Jak už bylo řečeno, gen SOD1 byl prvním mutovaným genem, který způsobuje fALS a v současné době bylo v tomto genu popsáno více jak 180 mutací. Téměř všechny mutace jsou dominantní a představují 20 % fALS. 2-3 % se zřejmě podílí na sALS, tzv. divoký typ SOD1. Ačkoli mutace SOD1 představují první genetickou příčinu, je pouze druhým nejčastějším genem, který se vyskytuje u Evropanů. Přestože přesný toxický mechanismus mutací SOD1 není zcela objasněn, mutantní protein získává mnoho toxických funkcí, které způsobují stres endoplazmatického retikula a zahrnují například mitochondriální dysfunkci a narušení transportu axonem. [8]

Objev implikace SOD1 značně urychlil pochopení tohoto onemocnění, a to díky vývoji transgenních zvířecích modelů ALS (myši a krysy). Studie s myšími liniemi naznačují, že toxicita mutantního SOD1 nesouvisí s katalýzou zprostředkovanou mědí, ale spíše s tendencí k subfrakci mutantních proteinů SOD1. Nejčastější mutací je A4V v Severní Americe a H46R v Japonsku, avšak nejvíce studovaným modelem ALS je myší model G93A. Tento model je široce používán pro studium experimentálních léčebných postupů *in vivo* a zkoumání nových terapeutických strategií pro ALS. [37]

- **C9orf72**

C9orf72 je protein, který je u lidí kódován genem C9orf72. Patří mezi nejčastější genetickou změnu u pacientů s ALS. Mutace C9orf72 je charakterizována rozšířenou opakovanou expanzí hexanukleotidu GGGGCC (G₄C₂) na chromozomu 9 a představuje

nejběžnější genetickou abnormalitu u FTD (10-30 %) a právě u zmíněné ALS (20-50 %). Normální rozsah opakování je nejistý. Obvykle se však udává 20 opakování, zatímco pacienti s ALS a FTD mají obvykle opakování několik set až tisíce. Protein se nachází v mozkové kůře, v motoneuronech míchy i oblasti zvané presynaptický terminál (oblast důležitá pro odesílání a přijímání signálů mezi neurony). C9orf72 protein ovlivňuje produkci proteinů z RNA a transport RNA v buňce. Mutace způsobující ALS ohlásili poprvé v říjnu 2011 Rosa Rademarkers a Bryan Traynor. [38]

Rozsáhlý výzkum o úloze C9orf72 vedl k návrhu různých mechanismů způsobujících ALS. Není jasné, zda expanze hexanukleotidu snižuje funkci proteinu nebo vede k výrobě proteinu s abnormální funkcí, která narušuje produkci RNA a proteinu v buňce, což vede k tvorbě agregátů. Tyto poruchy mohou vést k předčasné smrti motorických neuronů. Mezi první hypotézu se řadí tedy ztráta funkce proteinu. Druhá hypotéza se zabývá akumulací RNA v jádře a cytoplazmě, čímž dochází k uvolnění proteinů vázajících RNA. A jako poslední se udává toxicita způsobená translací non-ATG, která vede ke vzniku pěti potencionálně toxických proteinů dipeptidového opakování (DPR): poly-GA, poly-GP, poly-GR, poly-PA a poly-PR. Vznik DPR je tedy výsledkem špatného nekonvenčního mechanismu translace, který byl označován jako translace non-ATG. Vědecký výzkum ukázal, že poly-GA je nejvíce toxický z DPR. Pro pochopení molekulárních mechanismů a průběhu onemocnění se vyvinuly BAC transgenní myší modely. [8,35,39]

FTD je charakterizována jako degenerace frontálních a temporálních laloků mozku a po Alzheimerově chorobě je druhým nejčastějším typem demence u lidí mladších než 65 let. Právě C9orf72 je jednou z nejčastějších genetických příčin FTD. Existuje možnost, že C9orf72 také přispívá k Alzheimerově a Huntingtonově chorobě. [38]

- **TARDBP**

TARDBP (TDP-43) je RNA a DNA vázající protein, který má mnoho funkcí a je kódován genem TARDBP na chromosomu 1. Původně byl identifikován jako transkripční represor, který se váže na chromosomálně integrovanou TAR-DNA a potlačuje transkripci HIV. Vzhledem k jeho molekulové hmotnosti, která je 43 kDa, byl pojmenován TDP-43. Tento protein se nachází v buněčném jádru většině tkání. Váže se na DNA a reguluje aktivitu transkripce, která je prvním krokem při produkci proteinů z genů. Také se podílí na zpracování mRNA, která slouží jako genetický plán. [40]

ALS související s TARDBP byla poprvé popsána v roce 2008. K výzkumu se používají transgenní myši a mezi nejčastěji studované mutace patří Q331K a M337V. Mutace

TARDBP se vyskytují přibližně u 5 % pacientů s fALS. Dědičnost je autosomálně dominantní. [8]

Protein TDP-43 může ovlivňovat různé funkce buňky regulací produkce proteinu. Je také zapojen do regulace genové exprese a sestřihu. Jak bylo řečeno TDP-43 je normálně lokalizován v jádře, ale v patologickém stavu je štěpená forma TDP-43 převážně přítomna v cytoplazmě. Změny proteinu způsobují tvorbu shluků (agregátů), které se nachází v nervových buňkách. Není jasné, zda proteinové agregáty způsobují smrt nervových buněk, která vede k ALS, nebo jsou vedlejším produktem umírající buňky. V poslední době je TARDBP hlavní složkou ubikvitinovaných inkluzí nebo agregátů, které charakterizují právě ALS, ale i FTD. Ztráta funkce může nastat v důsledku deplece TARDBP v jádru motoneuronu, kdy je TARDBP obsažen v cytoplazmatických inkluzích ubikvitinovaného proteinu indukovaných mutantním TARDBP, což má za následek poruchu regulace metabolismu jaderné RNA. [40,41]

Bylo zjištěno, že alespoň 60 mutací v genu TARDBP způsobuje ALS. Všechny mutace, s výjimkou jedné, byly nalezeny v exonu 6. Exon spolu s intronem tvoří gen. Tento úsek kóduje určitou část funkční RNA po odstranění intronů pomocí RNA sestřihu. Abnormalita proteinu TARDBP se objevuje také při Alzheimerově a Parkinsonově chorobě. Pitevní studie ukazují, že za 20 % Alzheimerovy choroby a 7 % Parkinsonovy choroby může právě abnormalita tohoto proteinu. [42]

- **FUS**

Gen FUS známý také jako TLS (translocated in liposarcoma) kóduje multifunkční proteinovou složku komplexu heterogenního jaderného ribonukleárního proteinu (hnRNP) na chromozomu 16. Komplex hnRNP se podílí na sestřihu pre-mRNA a exportu plně zpracované mRNA do cytoplazmy. Tento protein patří do skupiny FET RNA-vazebných proteinů, které se účastní různých buněčných procesů jako například regulace genové exprese, udržují integritu genomu a zpracovávají proces mRNA/mikroRNA. Pomáhá regulovat transkripci vazbou aktivního chromatinu, která je nutná pro aktivaci transkripce FUS. Hraje také rozhodující úlohu v regulaci bazální hladiny transkripce mangánového SOD genu (SOD2), přičemž SOD2 je vysoce regulovaný antioxidantní enzym výhradně lokalizovaný v mitochondriích. V poslední řadě hraje FUS klíčovou roli v okamžité reakci na poškození DNA interakcí s poly-ADP-ribózovými řetězci. [35,43]

V neuronech a gliových buňkách je FUS téměř výhradně lokalizován do jádra. Většina mutací fALS je navíc shlukována v C-terminální nukleární lokalizační sekvenci FUS, což způsobuje přesun FUS z jádra do cytoplazmy a hromadění proteinových inkluzí. To

naznačuje dva potenciální mechanismy způsobující onemocnění: ztrátu normální funkce FUS v jádru a získání toxické funkce v cytoplazmě. Stejně jako TARDBP způsobují změny proteinu tvorbu agregátů, která odpovídá za smrt nervových buněk.

FUS byl zpočátku identifikován jako fúzní protein (FUS-CHOP) způsobený chromozomální translokací liposarkomů. Tento fúzní protein aktivuje transkripci onkogenů a podporuje vznik nádoru. [35]

Mutace FUS se objevuje u 3 % fALS, u méně jak 1 % sALS a objevují se také u pacientů s FTD. První případy ALS související s FUS byly popsány v roce 2009 a dodnes bylo zjištěno alespoň 85 mutací v tomto genu. [8]

- **Ostatní geny**

Mezi další genetické příčiny ALS patří například VAPB (vesicle-associated membrane protein associated protein B), VCP, (valosin-containing protein), ALS2 (alsin), ANG (angiogenin) a UBQLN2 (ubiquilin-2). Mutace spojené s VAPB byly poprvé pozorovány v brazilských rodinách v šedesátých letech. Způsobují poruchy motoneuronů a nejprve byly klasifikovány jako proximální spinální svalová atrofie. Mutace genu VCP způsobují systémové onemocnění kombinující myopatii inkluzního tělíska, Pagetovu chorobu a FTD. U pacientů s fALS se tato mutace vyskytuje u méně jak 2 %. Mutace genu ALS2 způsobují řadu autosomálně recesivních neurodegenerativních poruch, které jsou charakterizovány absencí bulbárních a respiračních symptomů. Mutace tohoto genu byly hlášeny u juvenilní primární laterální sklerózy a juvenilní amyotrofické laterální sklerózy. Nikdy však nebyly hlášeny u dospělých pacientů. Geny NEFH (neurofilament heavy polypeptide) a GRN (granulin) jsou rozpoznávány jako další rizikové faktory pro ALS. [8,35]

3.3.2 Oxidativní stres

Oxidativní stres je definován jako nerovnováha mezi tvorbou reaktivní formy kyslíku (ROS) a schopností biologického systému detoxikovat a odbourávat reaktivní meziprodukty. Tyto reaktivní formy kyslíku, známé jako volné radikály, vznikají jako vedlejší produkty aerobního metabolismu, důsledkem úniku elektronů z dýchacího řetězce mitochondrií, což způsobuje neúplnou redukci molekulárního kyslíku během oxidační fosforylace za vzniku peroxidu vodíku (H_2O_2) a superoxidového radikálu (O_2^-). Volné kyslíkové radikály jsou za normálních podmínek odstraněny různými enzymatickými systémy. Pokud je však rovnováha mezi volnými radikály a antioxidanty (molekuly, které mohou darovat elektron volnému radikálu) narušena, dochází k poškození DNA, proteinů, buněčné stěny a jiných

složek buňky. Mezi významné antioxidační enzymy našeho těla patří například glutathion peroxidáza, SOD1, kataláza a melatonin. [34,44]

Vzhledem k tomu, že mitochondrie využívají cca 85-90 % kyslíku, tak se řadí mezi hlavní místo produkce ROS. Zbylých 10-15 % kyslíku je využíváno jinými buněčnými oxidačními enzymy, včetně xantinoxidázy v cytoplazmě a aktivitou oxidázy cytochromu P450 v endoplazmatickém retikulu. [34]

Superoxid není sám o sobě vysoce reaktivní, proto rychle reaguje s radikálem oxidu dusnatého, produkovaným syntázou oxidu dusnatého, za vzniku silného oxidantu, peroxyinitritu. Podobně i peroxid vodíku je špatně reaktivní, ale pomalu se rozkládá za vzniku vysoce reaktivního hydroxylového radikálu, který může být katalyzován redukovanými ionty kovů, jako například Fe^{2+} . Jak peroxyinitrit, tak hydroxylové radikály jsou vysoce reaktivní a mohou způsobit oxidační poškození proteinů, lipidů a DNA. Toto poškození může narušit enzymově aktivní místa a změnit vlastnosti buněčných membrán oxidací nenasycených mastných kyselin a zavést mutace do DNA. Míra mutace mitochondriální DNA se s věkem zvyšuje, což svědčí o tom, že oxidační prostředí, ve kterém se nachází, přispívá k této zvýšené míře mutace. [34,36]

Teorie, že oxidativní stres je jednou z příčin vzniku ALS, se stává více přesvědčivá, a to díky objevu mutace antioxidačního enzymu, superoxid dismutáza 1. Bylo dlouho diskutováno, zda je oxidativní stres hlavní příčinou patogeneze ALS. Avšak objev, že jedna pětina případů ALS prokázala genetické spojení se SOD1, byl hlavním důvodem k úloze, kterou má SOD1 v obraně proti oxidantům. Tento nálezný zařadil oxidativní stres jako hlavní mechanismus patogeneze fALS. Nejrozšířenější hypotéza v současné době spočívá v tom, že oxidativní stres kromě poškození, které způsobuje přímo, podporuje další patogenní mechanismy. Mezi ně patří excitotoxicita, agregace proteinů, mitochondriální dysfunkce a také ovlivňuje interakci mezi motoneurony. [34,45]

Vícenásobné patologické studie prokázaly zvýšené hladiny karbonylu v proteinu v míše i motorické kůře mozku u případů sALS. Zvýšené hladiny 3-nitrotyrosinu, markeru oxidativního poškození, který je zprostředkovaný peroxyinitrem, byly nalezeny v motoneuronech míchy u pacientů sALS i fALS. Markery pro oxidaci proteinů a lipidů byly lokalizovány v míše. Bylo také zjištěno, že oxidační poškození DNA, měřené hladinami 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinu (8-OHdG), je zvýšené v míše v oblasti krční páteře. Studie využívající mozkomíšní mok od pacientů s ALS umožňují měření markerů oxidativního stresu v dřívějších stádiích onemocnění. Tyto studie uváděly zvýšené hladiny 8-OHdG, 4-hydroxynonenalu (marker peroxidace lipidů) a volného radikálu askorbátu. [45,46]

Jedním z mála identifikovaných rizikových faktorů pro rozvoj ALS je zvyšující se věk. Je známo, že reaktivní produkce kyslíku vzrůstá s věkem, především v důsledku zvýšeného úniku z mitochondriálního dýchacího řetězce. Díky identifikaci mutací SOD1 vědci našli souvislost mezi oxidativním stresem a nástupem onemocnění. Bylo navrženo několik mechanismů mutantní toxicity SOD1 na základě změněné aktivity dismutázy. První mechanismus zahrnuje ztrátu dismutázové funkce vedoucí ke zvýšeným hladinám superoxidu, který může reagovat s oxidem dusnatým za vzniku peroxynitritu. Nicméně mutanty G37R a G93A nevykazují známky deficitu motoneuronu, ale pouze náchylnost k buněčné smrti po poranění axonů. Tyto důkazy ukázaly, že za degeneraci motoneuronů v ALS je zodpovědný spíše zisk funkce, který může souviset s redoxními vlastnostmi SOD1 než ztráta funkce. Další mechanismus zahrnuje mutantní protein SOD1, který inhibuje funkci normální SOD1. Jako poslední mechanismus se udává zvýšená aktivita SOD1 vedoucí ke zvýšenému obsahu peroxidu vodíku a tím ke zvýšenému obsahu hydroxylových radikálů. [45,46]

Obecně se předpokládá, že mutantní SOD1 má otevřenější konformaci, což umožňuje substrátům vstoupit do aktivního místa a reagovat s ionty mědi a zinku uvnitř. Za normálních podmínek SOD1 katalyzuje přeměnu superoxidového radikálu na peroxid vodíku a kyslík ve dvoustupňové oxidačně-redukční reakci, která zahrnuje cyklování atomu mědi z Cu^{2+} na Cu^+ a opačně. Spojení mezi ziskem funkce a redoxní aktivitou mutantu SOD1 jako zdroje oxidativního stresu je založeno na přítomnosti atomu mědi v aktivním místě enzymu. Experimenty ukázaly, že odstranění chaperonu, který dodává kov mědi do SOD1, sníží aktivitu SOD1, ale nemá žádný vliv na nástup onemocnění, progresi nebo patologii mutantních myší G93A, G85R nebo G73R. Bylo popsáno, že mnoho mutantů SOD1 vykazuje deficit zinku. To umožňuje, aby jiná redukční činidla než superoxid (například askorbát a glutathion) rychle reagovala s oxidovaným Cu^{2+} . Redukovaný Cu^+ může produkovat superoxid v opačném směru, než je obvyklá dismutázová reakce, která reaguje s oxidem dusnatým v aktivním místě za vzniku peroxynitritu, který způsobuje nitraci tyrosinu. Ztráta zinku zvyšuje účinnost enzymu pro katalýzu nitrace tyrosinu dvojnásobně. Nedostatek zinku u G93A myši zrychluje progresi onemocnění, ale mírné doplnění zinku oddaluje smrt. Bylo popsáno, že delece neuronové syntázy oxidu dusnatého nemá žádný vliv na progresi onemocnění, což zpochybňuje úlohu deficitu zinku v mutantní patogenezi SOD1. [45,46]

3.3.3 Excitotoxicita

Excitotoxicita je patologický proces, který nastává při narušení rovnováhy mezi uvolňováním a zpětným vychytáváním glutamátu, hlavním excitačním neurotransmiterem v CNS, který je nezbytný pro normální funkci. To má za následek zvýšení synaptických koncentrací glutamátu a nadměrnou stimulaci receptorů glutamátu, což vede ke zvýšeným koncentracím intracelulárního volného vápníku. Zvýšené hladiny vápníku způsobují poranění a smrt neuronů. Gliové buňky hrají důležitou roli v rychlém odstranění glutamátu ze synaptické štěrby, protože v jejich membráně se nachází transportér excitačních aminokyselin 2 (EAAT2), který je z transportérů glutamátu nejhojnější. Pokud je tedy narušena exprese a funkce EAAT2, může to vést ke sníženému odstranění glutamátu a k poškození excitotoxické kaskády. Při poškození neuronu se glutamát vyplaví a vysoké koncentrace mají za následek excesivní stimulaci a excesivní depolarizaci membrány, poruchu iontové a energetické homeostázy, zvýšení nitrobuněčné koncentrace Ca^{2+} , aktivaci lytických enzymů a produkci volných radikálů. [45,47]

Jak už bylo řečeno, glutamát je hlavní excitační neurotransmiter a váže se na ionotropní a metabotropní receptory. Iontropní receptory se otevírají pro ionty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- . Mezi hlavní ionotropní receptory se řadí AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionát) receptor, NMDA (*N*-metyl-D-aspartát) receptor a kainátový receptor. AMPA receptory představují jeden z nejdůležitějších mediátorů glutamátového synaptického přenosu v CNS. Permeabilita těchto receptorů vůči vápníku je určena proteinem podjednotky AMPA receptoru zvaným GluR2. [36]

Regulovaný glutamátový přenos je komplexní přenos, který je závislý na vyrovnávání extracelulárních hladin glutamátu. Neuron byly vyvinuty tak, aby regulovaly svou excitabilitu a udržovaly odpovídající výkon, ale dlouhotrvající porucha může tuto kontrolu narušit. Například prodloužené zvýšení excitability má za následek častější spalování neuronů a zvyšování průměrných hladin intracelulárního vápníku, který může potencovat excitotoxicitu. [48]

Excitotoxicita může být způsobena přímo zvýšeným extracelulárním glutamátem (zvýšené uvolňování, snížená clearance nebo související toxiny), nebo nepřímo nevhodnou odpovědí na sub-toxický glutamát (změnou inhibice, změnou exprese nebo funkce glutamátových receptorů, změnami v iontových kanálech a změnou excitability). [48,49]

Typicky je glutamát uvolňován presynaptickým neuronem do synaptické štěrby, avšak neuronální buňky včetně astrocytů také uvolňují a přijímají glutamát za fyziologických

i patologických podmínek. V normální fyziologii je extracelulární koncentrace glutamátu pevně regulována transportéry rychlého vychytávání, z nichž nejdůležitější je, jak už bylo řečeno, EAAT2. Pro zkoumání dysfunkce glutamátového transportu jako primární excitotoxické příčiny u ALS a dalších neurodegenerativních onemocnění bylo vyvinuto několik *in vitro* a *in vivo* modelů. *In vitro* inhibice vychytávání glutamátu je toxická pro kortikální a spinální motoneurony prostřednictvím NMDA receptorově závislých mechanismů. Několik studií zkoumalo dysfunkci glutamátového transportéru. Ukázalo se, že v lidské tkáni je redukována funkce EAAT2 v kortexu a míše pacientů s fALS i sALS. Tato funkce byla pozorována i u jiných patologických stavů včetně Alzheimerovy choroby, ischemické hypoxie a traumatického poranění mozku. Mezi faktory, které moduluji aktivitu EAAT2 patří mastné kyseliny, růstové faktory a cytokiny, které mohou být při onemocnění změněny. [48,50]

Zvýšené uvolňování glutamátu z presynaptických terminálů by mohlo přispět k excitotoxickému prostředí v tkáni. Je to řízeno nadměrnou aktivitou presynaptického neuronu, ale spontánní nebo vyvolané uvolňování glutamátu by mohlo být také indukováno dysregulací vápníku v terminálu. Mezi potenciální mechanismy patří změněný přítok vápníku, změny uvolňování vápníku z endoplazmatického retikula nebo změny proteinů vápníkového efektoru. [48]

Studie ukazují, že pacienti s ALS vykazují vysoké hladiny glutamátu v mozkomíšním moku a sníženou expresi transportéru EAAT2 v postižených oblastech CNS. Dodnes není jasné, jestli ztráta EAAT2 glutamátového transportního proteinu patří mezi primární patologický mechanismus nebo sekundární následek ztráty motorických neuronů. [36]

Další studie prokázaly kortikální hyperexcitabilitu v presymptomatických stádiích onemocnění a abnormální permeabilitu vápníku v AMPA receptorech. Mechanismus, který iniciuje smrt motoneuronů, zahrnuje přehnaný přítok Ca^{2+} přes receptory AMPA. Faktory, které ovlivňují tento přítok je permeabilita Ca^{2+} , která je regulována přítomností podjednotky GluR2 a úpravou RNA na místě Q/R. Dalším faktorem je desenzibilizace kanálů, která je regulována alternativním sestřihem a editací RNA v místě R/G podjednotek GluR. Posledním faktorem je hustota receptoru na buněčném povrchu. [50]

V současné době je jedinou schválenou léčbou ALS riluzol, o němž se předpokládá, že blokuje perzistentní sodíkové proudy, čímž se snižuje neuronální excitabilita a mírně se zvyšuje délka života. Porozumění excitačním změnám v ALS a jejich příspěvku k excitotoxicitě je nezbytné při hledání účinnější terapie ALS. [48]

3.3.4 Mitochondriální dysfunkce

Existuje rozsáhlý soubor dat, který ukazuje, že mitochondriální dysfunkce je znakem degenerace motoneuronů u ALS. Mitochondrie hrají klíčovou roli v mnoha metabolických a apoptotických cestách, které regulují život a smrt buněk. Jsou to esenciální orgány, které slouží pro buňku jako elektrárna, která poskytuje ATP pro množství buněčných procesů. Kromě schopnosti konvertovat živiny do ATP hrají mitochondrie zásadní roli v intermediárním metabolismu a při udržování buněčné homeostázy vápníku. Jsou však také hlavním zdrojem ROS a jejich dysfunkce může vést k selhání bioenergetiky a oxidačnímu stresu. Jak už bylo řečeno, mitochondriální funkce je centrální pro buněčný život a smrt. Morfologicky abnormální mitochondrie byly pozorovány u motoneuronů pacientů s ALS, mutantních SOD1 transgenních myší a motorické neuronální buněčné linie exprimující mutant SOD1. [34,51,52]

V několika studiích byla měřena funkce mitochondriálního respiračního řetězce, který je tvořen řadou enzymatických komplexů, které poskytují energii pro syntézu ATP. Tato syntéza je řízena jak nukleárním, tak mitochondriálním genomem. Přestože většina mitochondriálních proteinů je kódována jadernou DNA, mutace v mitochondriální DNA jsou spojeny s poruchou funkce dýchacího řetězce. Deficity v aktivitách mitochondriálního řetězce byly identifikovány v kosterním svalstvu a v míše pacientů se sALS v komplexu I a IV. Swerdlow a et al. vytvořili cytoplazmatické hybridní buňky, tzv. cybridy, fúzí krevních destiček od pacientů s ALS (mitochondriální dárce) a neuroblastomovými buňkami, které byly zbaveny mitochondriální DNA (mitochondriální akceptor). Ukázalo se, že cybridy mají zhoršenou funkci dýchacích řetězců, zvýšenou produkci volných radikálů a změněnou homeostázu vápníku, což svědčí o přítomnosti defektů mitochondriální DNA. Nálezy však nebyly zaznamenány, když byly destičky pacientů se sALS fúzovány s jinými neuronálními buněčnými typy zbavenými mitochondriální DNA. Tyto studie tedy naznačují, že poškození mitochondriálního respiračního řetězce může být faktorem v patogenezi. Bohužel tyto výsledky nevyřešily otázku, zda jsou mitochondriální abnormality spouštěčem nebo důsledkem neurodegenerativního procesu a mechanismů, kterými mitochondriální dysfunkce přispívá k onemocnění, protože studie se na člověku provádějí po nástupu onemocnění nebo po smrti. [51]

Díky dostupnosti mutantních SOD1 transgenních myší, které slouží pro podrobnější zkoumání úlohy mitochondriální dysfunkce v patogenezi fALS, došlo v posledních letech k rychlému pokroku v chápání tohoto problému. Podrobné studie na transgenních myších

modelech ukazují, že mitochondriální abnormality začínají před klinickým a patologickým nástupem onemocnění, což naznačuje, že mitochondriální dysfunkce je zapojena do patogeneze ALS. Ačkoli mechanismy, kterými mutantní SOD1 poškozují mitochondrie, zůstávají plně pochopeny, zjištění, že část mutantního SOD1 je lokalizována v mitochondriích, kde tvoří agregáty a proteinové interakce, otevřela řadu možností zkoumání. Budoucí výzvou je, jak navrhnout modely pro lepší pochopení účinků mutantního SOD1 v mitochondriích a relativního podílu mitochondriální dysfunkce na patogenezi ALS, tak i identifikovat terapeutické přístupy, které se zaměřují na mitochondriální dysfunkci a její důsledky. [51]

Mitochondriální dysfunkce se přímo nebo nepřímo podílí na patogenezi řady neurodegenerativních poruch, včetně Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy choroby. Intracelulární dysregulace vápníku v poslední době získává zvýšenou pozornost v oblasti neurodegenerativních poruch souvisejících se stárnutím, protože představuje potenciální vazbu mezi konvergujícími patogenními cestami, od signalizace k bioenergetickému selhání a apoptóze. [52]

3.3.5 Autoimunita

Velké množství důkazů naznačuje, že autoimunitní mechanismy jsou zapojeny do patogeneze ALS. Mezi tyto mechanismy, které přispívají k onemocnění, patří například podíl podskupiny lymfocytů, který je u pacientů s ALS normální. Přibližně 19 % pacientů s ALS vykazuje onemocnění štítné žlázy. Dále se objevuje vysoká frekvence histokompatibilních antigenů HLA A3 a HLA B12. U ALS není hlášena systémová zánětlivá odpověď, avšak existují důkazy, které naznačují, že neuronální zánět může být patologickou charakteristikou tohoto onemocnění. Významným markerem autoimunity je rozsah infiltrace T-lymfocytů do ventrálního rohu míchy. S použitím mononukleárních protilátek proti makrofágům T a B buněk se ukázalo, že až 79 % vzorků vykazovalo buněčnou mononukleární infiltraci. Další důkaz, který směřuje k zapojení autoimunitních procesů jsou zvýšené hladiny interleukinů IL-17 a IL-23 v séru a mozkomíšním moku u pacientů s ALS. Ukázalo se, že aktivace makrofágů a imunitní reaktivita je relativně běžná v tkáních míchy pacientů a myším modelu SOD1. Přítomnost nezralých a aktivovaných zralých dendritických buněk (CD1 a CD83) byla detekována ve ventrálním rohovém a kortikospinálním traktu. Také monocyty, makrofágy a mikrogliální transkripty (CD14, CD18 a CD68) byly zvýšeny v míše a aktivované CD68 buňky byly přítomny v těsné blízkosti motoneuronů. Bylo také pozorováno, že IgG purifikovaný ze skupiny sporadických pacientů ALS specificky

interaguje s presynaptickou membránou motoneuronů a moduluje synaptický přenos prostřednictvím specifických mechanismů. Není však jasné, zda se autoimunitní změny podílejí na patogenezi nebo zda se objevují jako epifenomén, zejména proto, že imunopresivní terapie nedokázaly potlačit nebo oddálit onemocnění. [53]

3.3.6 Ostatní příčiny patogeneze

- **Zpracování RNA**

Tato teorie patogeneze vychází z nálezů patologie TDP-43 ve většině případů ALS. Geny TARDBP a FUS se podílejí na sestřihu pre-mRNA, transportu RNA a translaci RNA. Pre-mRNA, která obsahuje opakovanou expanzi C9orf72 může sekvestrovat nukleární RNA-vazebné proteiny, které jsou pak nedostupné pro správné sestřihování jiných mRNA. [8]

- **Agregace proteinů**

V patologických studiích pacientů s ALS a na zvířecích modelech jsou dobře známy agregáty intra-neuronálních proteinů, včetně TDP-43, FUS a SOD1. Agregáty mohou sekvestrovat RNA a další proteiny nezbytné pro normální buněčnou funkci. Fyzikální účinek agregátů může způsobit zhoršený transport axonů a také může dojít k narušení degradace proteinu. [8]

- **Axoplasmatický tok**

Důležitým rysem spinálních nervů je dlouhý axon. Nezbytné pro udržování struktury axonů a transport proteinů, mitochondrií a dalších důležitých struktur mezi jádrem a tělem buňky a neuromuskulárním uzlem nebo jinými synapsi jsou neurofilamenta. Neurofilamenta jsou nejrozšířenějším cytoskeletálním proteinem v motoneuronech. V patologických studiích existují prokázané defekty axonálního transportu na lidech i zvířecích modelech. U většiny pacientů je narušený axoplasmatický tok pravděpodobně sekundárním účinkem. [8]

- **Předloha proteinu**

Pojem proteinopatie neboli porucha skládání proteinů je důležitou hypotézou pro neurodegenerativní poruchy, včetně ALS. Inkluze nebo chybně složené proteiny jsou společným znakem patologie ALS, bez ohledu na genetický nebo environmentální základ. Pokud je porucha skládání proteinů mechanismem šíření, mělo by se v budoucnosti najít terapeutické řešení. [8]

3.4 Klinické projevy

Klinickým znakem ALS je koexistence svalové atrofie, slabosti, fascikulací a křečí (způsobených nižší degenerací motoneuronů), spolu s hyperaktivními nebo prudkými reflexy hlubokých šlach, příznaky pyramidálního traktu a zvýšeným svalovým tonem (v důsledku kortikospinálního traktu). U ALS se vyskytují tři základní typy začátku onemocnění a to končetinový, bulbární a respirační. U většiny pacientů se objevuje nejdříve asymetrická distální slabost na končetinách. V 50-60 % případů se projevují na horních končetinách a na dolních končetinách ve 20-25 %. Výskyt bulbů s nezřetelnou řečí (dysartrie) a obtížemi při polykání (dysfagie) se vyskytuje ve 20-30 % všech případů, zejména u starších žen. Postižení respiračních svalů (1-2 %) se řadí mezi nejméně běžný typ počátečního stádia. Klinický nález často připomíná mononeuropatii či radikulopatii. [47,54]

Jak bylo řečeno, symptomy obvykle postupují nejprve v postižené končetině a poté se postupně šíří do přilehlých svalových skupin. U ALS je pozoruhodná variabilita v rychlosti progresu onemocnění. Pacienti s bulbárním nástupem mají horší prognózu (medián přežití 2-2,5 let). Patologický smích a pláč, nazývaný také „pseudobulbarový vliv“, je zvláštním příznakem ALS, který se skládá z nevyprovokovaných a nekontrolovatelných záchvatů smíchu nebo pláče. Jeho patofyziologie je nejasná, ale může se týkat změn frontálního laloku. Tento symptom není jedinečný pro ALS, protože se také vyskytuje u pseudobulbární parézy spojené s jinými neurologickými poruchami, jako je roztroušená skleróza. Respirační slabost způsobená cervikálním nervem a postižením hrudní míchy je nejčastější příčinou úmrtí u ALS, často ve spojení s aspirační pneumonií. [54]

Při postižení horního motoneuronu se nejčastěji objevuje spasticita, kterou Lance definoval ve vztahu k ALS jako sekundární komplikaci, která je charakterizována závislostí na rychlosti pasivního protažení. Mezi další symptomy horního motoneuronu se řadí hyperreflexie. Svalová slabost, svalová atrofie, hyporeflexie, hypotonie a svalové křeče (krampy) se řadí mezi symptomy postižení dolního motoneuronu. Fascikulace nepatří do prvotních příznaků, ale brzy se vyvinou u většiny pacientů. Mezi bulbární symptomy se řadí jazyková atrofie, fascikulace jazyka, dysartrie, dysfagie, slabý hlas a zvýšené vylučování slin. Pacienti mají nejprve problém polykání tuhých soust, později tekutin a slin. Vlivem atrofie jazyka a dysfagie je nutná výživa nasogastrickou sondou nebo perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG). Atrofie jazyka pacienta s ALS je níže na obrázku 3. Další symptom, který způsobují ALS, je úbytek váhy způsobený svalovou atrofií a zhoršením

kalorického příjmu v důsledku dysfagie. Únava a poruchy spánku v důsledku hypopnoe a hypoxie patří taky mezi symptomy ALS. [47,55]

U většiny pacientů nedochází k postižení funkcí okohybných svalů nebo funkcí močového měchýře a střev, čímž se neobjevuje symptom inkontinence. Chiò a kolektiv uvedli, že v poslední době rapidně stoupl počet pacientů, u kterých se rozvinula frontotemporální lobární demence a pravděpodobně dochází u pacientů k lehkému postižení temporálních a frontálních kognitivních funkcí. Avšak stále převládá fakt, že duševní funkce a osobnost jsou zachovány. Pacienti s ALS jsou tedy obvykle plně informováni o svém stavu, ale jsou v nebezpečí, že budou stále více izolováni neschopností komunikovat. [54,56]



Obrázek 3 Atrofie svalů jazyka [57]

3.5 Diagnostika

Včasná diagnostika je velmi důležitá pro možnost včasného nasazení neuroprotektivní terapie, jejíž podání oddálí progresi onemocnění. Diagnostika ALS se provádí pouze na základě klinických kritérií. Ta se dělí na pozitivní a negativní diagnostická kritéria ALS. Mezi pozitivní kritéria patří postižení periferního motoneuronu (klinicky, elektrofyziologicky a neuropatologicky), postižení centrálního motoneuronu (klinicky) a progresse symptomatiky. U negativních kritérií se neobjevují elektrofyziologické, zobrazovací nebo patologické známky jiné choroby. Patří sem také nepřítomnost poruch očních pohybů a sfinkterových poruch. Mezi centrální příznaky se řadí především zvýšené reflexy v oblasti mozku, zvýšené šlachookosticové reflexy na končetinách, spastické příznaky a vyhaslé břišní reflexy. Svalové atrofie, fascikulace a snížené nebo vyhaslé reflexy patří do příznaků periferních. [47]

V současné době podle kritérií El Escorial a jeho revizí závisí diagnóza ALS na identifikaci znaků UMN (upper motor neuron) a LMN (lower motor neuron) v různých

oblastech těla. V raném stádiu ALS zůstává běžnou klinickou problematikou chybná diagnóza, zejména u mladých kliniků. Dosud nejsou k dispozici žádné specifické biomarkery nebo testy, které by přesně vyloučily nebo potvrdily ALS. Vzhledem k tomu, že ALS je život ohrožující onemocnění, tak může mít špatná diagnóza významný dopad na pacienta. Průměrná doba od nástupu příznaků po potvrzení diagnózy je 10-18 měsíců. V posledních letech s pokrokem ve znalostech a poznatcích z klinických testů léčiv prováděných u několika neurodegenerativních onemocnění, stále více kliniků rozpoznalo význam včasné diagnostiky ALS. Časná a přesná diagnóza je důležitá pro správné zařazení pacientů do klinických studií. [58]

Jak bylo řečeno, diagnóza ALS je založena na El Escorial kritériích, která byla vyvinuta v roce 1994 Světovou federací výzkumné skupiny neurologických studií o motorických neuronových onemocněních a byla následně revidována v roce 2000. Další revize byla provedena v roce 2008 v rámci tzv. Awaji-Shima kritérií. Tato kritéria doporučují použití elektrofyziologických dat v diagnostice ALS. Kritéria čínské lékařské asociace v roce 2012 byla vyvinuta na základě kritérií Awaji-Shima. Studie uvádějí, že tato kritéria mají vyšší diagnostickou citlivost, což podporuje, že elektromyografie by měla být prováděna v rané fázi. [58]

V dnešní době se aktuální diagnostická kritéria ALS (El Escorial) dělí do čtyř základních skupin. První skupinou je definitivní ALS, která je definována pouze na klinických základech přítomností UMN, stejně jako značek LMN ve třech spinálních oblastech. Jako druhá skupina se uvádí pravděpodobná ALS, která je definována pouze na klinických základech pomocí značek UMN a LMN v alespoň dvou oblastech. Třetí skupinou je pravděpodobná, laboratorně podporovaná ALS, která je definována, pokud jsou klinické příznaky dysfunkce UMN a LMN pouze v jedné oblasti, nebo když jsou v jedné oblasti přítomny pouze znaky UMN a znaky LMN definované kritérii EMG jsou přítomny alespoň ve dvou oblastech. Jako poslední skupina se udává možná ALS, která je definována pouze, když jsou klinické příznaky dysfunkce UMN a LMN nalezeny společně v jedné oblasti nebo pouze u značek UMN přítomné ve dvou nebo více oblastech, nebo LMN příznaky jsou nalezeny rostrálně až k UMN příznakům a diagnóza klinicky pravděpodobné, laboratorně podporované ALS nemůže být potvrzena. [47]

Díky těmto kritériím se stanoví s velkou jistotou diagnóza ALS a jsou také vhodná pro účely výzkumných studií. V praxi se objevují i pacienti, kteří mají v úvodních stádiích onemocnění typické známky postižení LMN, ale bez známek postižení UMN. Poškození UMN a LMN je v rámci těchto kritérií hodnoceno ve čtyřech klinických oblastech, a to oblast

mozkového kmene, krční, hrudní a bederní míchy. Testy pro vyloučení jiných mimických syndromů ALS mohou zahrnovat rutinní laboratorní testy, EMG, studii nervového vedení, MRI, lumbální punkci a někdy svalovou biopsii. [3]

Diagnostický proces spočívá v neurologickém vyšetření, diagnostických testech a určení konečné diagnózy. Neurologické vyšetření zahrnuje podrobnou rodinnou, pracovní a environmentální anamnézu. Během tohoto vyšetření neurolog hledá typické rysy ALS, které zahrnují svalovou slabost. Ta se často objevuje na jedné straně těla, jako je jedna ruka nebo jedna noha. Dále se do vyšetření řadí funkce LMN, jako jsou svalové záškuby, funkce UMN, jako jsou hyperaktivní reflexy a svalová spasticita. Zkouška neurologa také zahrnuje pozorování emoční změny vedoucí ke ztrátě kontroly nad emocionálními reakcemi. Také se zaměřuje na změny myšlení, jako je ztráta dobrého úsudku nebo ztráta sociálních dovedností. Neurolog hledá také problémy ve slovní plynulosti a schopnostech rozpoznávání slov. Diagnostické testy typicky zahrnují MRI krku a někdy i hlavy a dolní páteře, EMG, která testuje nervovou vodivost. Také se sem zahrnují krevní testy a někdy jsou nezbytné i testy moči, genetické testy nebo lumbální punkce. Po dokončení těchto testů může neurolog zjistit, zda má jedinec ALS. Někdy však nejsou přítomny všechny symptomy a nálezy, které jsou nezbytné pro stanovení diagnózy, zejména v rané fázi onemocnění. V tomto případě se fyzikální, neurologické vyšetření a EMG zopakují v pozdějším termínu a hledají se změny v čase. [58,59]

Diagnostika ALS je založena především na EMG a klinickém vyšetření. Ostatní vyšetření, jako jsou MRI, krevní testy, lumbální punkce nevykazují žádná specifika pro tuto nemoc, proto se řadí do pomocných vyšetření.

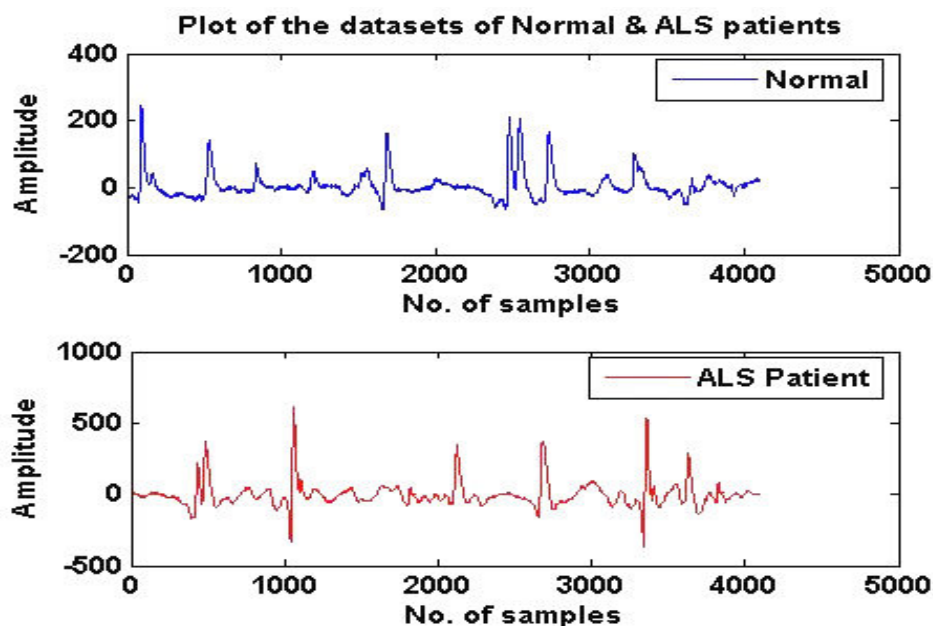
3.5.1 Elektromyografie

Elektromyografie je vyšetřovací metoda, která se zabývá vyšetřením a diagnostikou poruch periferních nervů, nervosvalového přenosu a svalů. U lidí přenášejí signály z mozku do svalů nervy. Ty řídí působení svalů elektrickými signály, zvanými impulsy. EMG zahrnuje řadu testů, včetně studií nervové vodivosti, tzv. kondukční studie, a jehlové EMG, které měří nervovou signalizaci a svalovou odezvu. Kondukční studie měří, jak dobře mohou nervy vysílat signály do svalů a jehlová EMG měří elektrickou aktivitu svalů. Kondukční studie a jehlová EMG tvoří základ EMG, avšak EMG může také zahrnovat řadu dalších specializovaných vyšetření. EMG hraje klíčovou roli v hodnocení pacientů se svalovou slabostí. Hlavním cílem je identifikovat místo a zdroj problému. [59]

Přístroj pro měření je tvořen stimulačními elektrodami, mezi které patří jehlové a povrchové. Dále je tvořen zesilovačem, procesorem a obrazovkou.

Jak už bylo řečeno, EMG se rozlišuje na kondukční studii a jehlovou EMG. Kondukční studie se zabývá vyšetřením vodivosti periferních nervů. Je možné vyšetřovat nervy motorické, senzitivní i smíšené. Základem tohoto vyšetření je stimulace nervu ve specifických bodech a registrace potenciálu. Kondukční studie také pomáhá určit, zda došlo k poškození nervových vláken. Princip spočívá v tom, že jsou malé elektrické šoky vysílány nervy, aby změřily, jak rychle vedou elektřinu a zjistí, zda nedošlo k poškození nervů. Měří se rychlost vedení vzruchu, velikost elektrické odpovědi na stimulaci ve svalu nebo nervu. Také se hodnotí amplituda, trvání a rychlost vedení a latence, což je doba odpovědi. Jehlová EMG se provádí pomocí jehlových elektrod, které registrují bioelektrické potenciály ze svalů. Zaznamenává se klidová elektrická aktivita svalu, kdy osoba leží v klidu a elektrická aktivita při kontrakci. Také se zaznamenává fascikulace v atrofických svalech. [59,60]

Pro hodnocení EMG se posuzují 4 základní oblasti. První oblastí je mozkový kmen, kde se vyšetřují svaly jazyka, mimické a žvýkácí. Další oblastí je hrudní mícha, kde se hodnotí paraspinální svaly v nebo pod úrovní Th6 a břišní svaly. Pro průkaz abnormalit v těchto dvou oblastech je dostačující změna v jednom vyšetřovaném svalu. Další dvě oblasti jsou cervikální a lumbální, kde jsou pro průkaz abnormalit považovány změny alespoň ve dvou svalech. [47] Záznam EMG, tzv. elektromyogram, zdravé a ALS postižené osoby je znázorněn na obrázku 4.

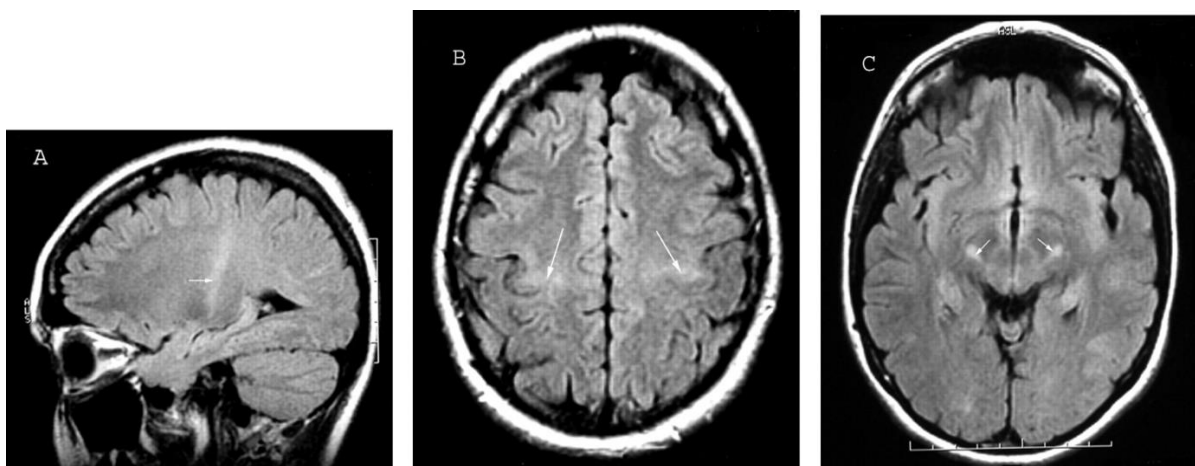


Obrázek 4 Záznam EMG normální osoby a pacienta s ALS [61]

3.5.2 Pomocná vyšetření

- **Magnetická rezonance**

MRI je neinvazivní postup, který slouží především k vyloučení jiných poškození CNS, jako je například roztroušená skleróza, aneuryzmata, mozkové nádory a multiinfarktové postižení mozku. MRI nabízí velmi detailní obraz míchy, nervů, kostí a pojivových tkání, které obklopují a chrání míchu. Při FLAIR vyšetření lze zjistit hyperintenzní signál v oblasti kortikospinálního traktu. Někdy lze vidět hypointenzní signál, který je pravděpodobně důsledkem depozit iontů železa. V dnešní době moderní techniky MRI zvyšují citlivost záchytu poškození kortikospinální dráhy před vznikem klinických příznaků. [62] Nález ALS z vyšetření MRI pacienta je znázorněn na obrázku 5. Na obrázku A můžeme vidět hyperintenzní signál podél levého kortikospinálního traktu. Obrázek B znázorňuje oboustranný hyperintenzní signál precentrálního gyrusu (závit na povrchu mozkové kůry). Na obrázku C je vidět hyperintenzní kortikospinální trakt v oblasti *crus cerebri*. [62]



Obrázek 5 MRI pacienta s ALS [63]

- **Laboratorní testy**

Krevní testy se používají k vyhledávání důkazů jiných onemocnění, jejichž symptomy jsou podobné příznakům ALS. Patří sem testy onemocnění štítné žlázy a příštítných tělísek, nedostatek vitamínu B12, HIV, hepatitida, autoimunitní onemocnění a některé typy rakoviny. Měří se také kreatinkináza, což je cytoplazmatický enzym, který katalyzuje fosforylaci kreatinu na kreatinfosfát pomocí ATP. Provádějí se také specializované krevní testy, jako jsou testy autoimunitních protilátek proti GM1 a testy, které hledají vysoké hladiny bílkovin v krvi a moči, které mohou souviset s některými typy rakoviny. Mohou se také provádět testy moče na těžké kovy v souvislosti s pracovní činností jednotlivce. V případě, že má někdo jiný

v rodině ALS, se mohou provádět genetické testy. Také se vzácně mohou provádět testy hladin hexosaminidázy A, které mohou souviset s atrofií juvenilního svalu. [62]

- **Lumbální punkce**

Mozkomíšni mok odebraný z páteřního kanálu v bederní krajině je vyšetřen na abnormální buňky. Provádí se obvykle, když má jedinec neobvyklé rysy ALS, jako jsou abnormality spinálního nervu, nebo známky abnormálních reflexů nebo spasticity. [62]

3.5.3 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika je velmi důležitá při posuzování ALS. Slouží k tomu, aby se vyloučila onemocnění, která mohou napodobovat ALS. Tato diagnostika se zaměřuje nejen na choroby motoneuronů, ale i na poruchy spojené se svalovou slabostí. [47]

- **Spondylogenní cervikální myelopatie**

Je způsobena degenerativním onemocněním kloubů na úrovni krční páteře. Spondylogenní cervikální myelopatie patří mezi nejčastěji zvažované diagnózy. Mezi hlavní projev patří míšní komprese způsobující příznaky UMN v dolních končetinách, s nebo bez nižších příznaků motoneuronů v horních končetinách. Kombinace horních a dolních motorických neuronových příznaků napodobuje ALS. Vyskytují se také centrální příznaky způsobené tlakem na pyramidové dráhy. Anamnéza zahrnuje lokální i kořenové bolesti, poruchy čítí. Neobjevují se však bulbární příznaky, které svědčí o ALS. MRI krční páteře potvrdí diagnózu tohoto léčitelného onemocnění. [47]

- **Myastenia gravis**

Myastenia napodobuje ALS v tom, že se u obou objevují bulbární příznaky nebo respirační insuficience. Pacienti s tímto onemocněním mohou mít ptózu víček, oftalmoplegii, což je ochrnutí očních svalů a pozitivní protilátku proti acetylcholinovému receptoru, která není pozorována u pacientů s ALS. Pacienti s myastenii však nemají na rozdíl od pacientů s ALS fascikulace a neprojevuje se poškození centrálního motoneuronu. [64]

- **Multifokální motorická neuropatie**

Toto onemocnění je s ALS podobné v tom, že se objevují časté fascikulace a krampy. Liší se však pomalou progresí, asymetrickou slabostí a nepřítomností senzitivní poruchy. Většina pacientů má zvýšené titry protilátek proti gangliosidům GM1. Důležitý je nález EMG, který prokazuje blok vedení na motorických nervech a známky demyelinizace. [65]

- **Polymyozidita**

U tohoto onemocnění se sice neobjevují fascikulace ani centrální projevy, ale objevuje se proximální převaha svalové slabosti, která charakterizuje i ALS. V případě nejasností při vyšetření EMG se provádí svalová biopsie. [47]

- **Myozitida s inkluzivními tělísky**

Onemocnění je charakteristické pomalým rozvojem a progresí. Vyskytuje se pouze periferní postižení jako je slabost a atrofie flexorů prstů na horní končetině a může být přítomna dysfagie. Mezi vyšetření patří EMG a svalová biopsie. [47]

Do diferenciální diagnostiky ALS patří také syringomyelie, polyneuropatie event. polyradikulopatie, paraneoplastický ALS syndrom a okulofaryngeální dystrofie.

3.6 Léčba

V dnešní době neexistuje žádná kauzální terapie ALS. Jedinou schválenou léčbou US Food and Drug Administration (FDA) je v současné době riluzol (Rilutek), edaravon (Radicava) a perorální suspenze riluzolu (Tiglutik). Tyto látky však mají omezenou účinnost, proto se provádějí experimenty s různými sloučeninami, jako potenciálními léčivy. Látky, u kterých se předpokládá neuroprotektivní potenciál, jako například vitamín E, nemají zatím ověřený efekt. V terapii ALS hraje také významnou roli symptomatická léčba. [66]

3.6.1 Riluzol

Tento lék byl schválen FDA v roce 1995 v USA. Roku 1996 byl také schválen v Kanadě, Austrálii a celé Evropě. V následujících letech bylo zkoumáno více než 60 molekul jako možná léčiva ALS. Riluzol je benzothiazolový derivát, který zpomaluje průběh onemocnění a prodlužuje přežití pacientů s ALS o 2-6 měsíců. Také zvyšuje šanci na další rok přežití o 9 %. Riluzol má celou řadu účinků, avšak za hlavní se považuje inhibice uvolňování glutamátu na presynaptických zakončeních a tím dochází k antagonizaci účinku excitačních aminokyselin na postsynaptických zakončeních. Předpokládá se také efekt na napětově řízené sodíkové kanály a postreceptorové mechanismy zprostředkované G-proteiny. Denní dávka riluzolu se udává 50 mg dvakrát denně, a to hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. Léky mohou způsobit nežádoucí účinky v počátku léčby a zahrnují především nevolnost, zvracení, průjem a únavu. Vzácně se vyskytuje neutropenie, což je nízká hladina neutrofilů v krvi. [47,67]

3.6.2 Edaravon

V roce 2015 uvedla na trh edaravon Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation pro léčbu mrtvice a ALS v Japonsku. Později v květnu roku 2017 byl edaravon schválen FDA jako nový neuroprotektivní lék, který indikuje zpomalení postupu ALS. Léčba je v současné době dostupná pouze v USA, Kanadě, Japonsku a Jižní Koreji, ale je také posuzována Evropskou agenturou pro léčivé přípravky. Bylo prokázáno, že zpomaluje ztrátu tělesných funkcí o 33 % ve srovnání s placebem. Edaravon je silný antioxidant, který zabraňuje oxidačnímu stresu. Bylo prokázáno, že jako silný „vychytávač“ volných radikálů inhibuje nitraci zbytků tyrosinu v mozkomíšním moku a zlepšuje motorické funkce v myších modelech ALS. Podává se intravenózní infuzí (60 mg) 10 až 14 dní v řadě, jednou měsíčně. Vedlejší účinky zahrnují bolesti hlavy, problémy s chůzí a může se vyskytnout alergická reakce. [68]

3.6.3 Perorální suspenze riluzolu

FDA schválila perorální suspenzi riluzolu (Tiglutik) pro léčbu ALS v září roku 2018. Byl vyvinut společností ITF Pharma, která je součástí společnosti Italfarmaco. Jak už bylo řečeno, Tiglutik je kapalná perorální formulace riluzolu, proto je pro pacienty s ALS vhodnější, především pro ty, kteří mají potíže s polykáním. Podává se dvakrát denně 5 mg pomocí perorální stříkačky. Schválení Tiglutiku bylo založeno na studiích biologické dostupnosti, které srovnávaly perorální tablety riluzolu (Rilutek) s perorální suspenzí Tiglutik. Měření byla prováděna po jednorázovém perorálním podání 25 a 300 mg riluzolu a po opakovaném perorálním podání 25 až 100 mg riluzolu dvakrát denně ve formě tablet i suspenze. Výsledky ukázaly, že Tiglutik je rychleji absorbován než Rilutek. Maximální koncentrace riluzolu byla o 20 % vyšší s Tiglutkem ve srovnání s Rilutkem. Nejběžnější vedlejší účinky jsou podobné účinkům Rilutku. Zahrnují nevolnost, bolest břicha, zvracení, únavu a snížení funkce plic. [69]

3.6.4 Symptomatická léčba

Symptomatická léčba v ALS zahrnuje širokou škálu intervencí přizpůsobených pacientům, které se týkají bolesti, emoční lability, úzkosti, deprese, poruch spánku včetně fyzioterapie. Poskytování symptomatické léčby začíná v okamžiku, kdy se stanoví diagnóza a vyžaduje mezioborovou spolupráci a zkušenosti všech zúčastněných specialistů. Specialisté, kteří se řadí do multidisciplinárního týmu, jsou například fyzioterapeuti, ergoterapeuti,

nutriční specialisté, pneumologové, gastroenterologové, psychologové, specializované sestry a v neposlední řadě neurolog. [47,55]

Tato léčba se zaměřuje především na příznaky, které pacienta nejvíce obtěžují nebo ohrožují. Další léky zaměřené na některé specifické symptomy ALS zahrnují vitamin E, diazepam, gabapentin, karbamazepin, které slouží k léčbě fascikulací. Pro léčbu zvýšeného slinění se používá atropin, botulotoxin a amitriptylin. Baklofen, tizanidin nebo diazepam mohou být předepsány k léčbě spasticity a svalových křečí. Amitriptylin se také používá k léčbě depresí a močových poruch. Pro léčbu úzkosti se využívá diazepam. PEG se používá při léčbě dysfagie, která způsobuje především ztrátu hmotnosti. [47]

4 ZÁVĚR

Ve své bakalářské práci jsem se zabývala charakteristikou onemocnění amyotrofické laterální sklerózy. Zaměřila jsem se na stručnou historii tohoto onemocnění, na popis lidského mozku a jeho funkci. Dále jsem se věnovala klasifikaci, patogenezí, klinickým projevům, diagnostice a léčbě.

Amyotrofická laterální skleróza je onemocnění charakterizované progresivní ztrátou motorických neuronů nebo nervových buněk zapojených do kontroly dobrovolných svalů. Degenerace až ztráta motorických neuronů vede především ke svalové slabosti. Onemocnění se vyskytuje nejčastěji ve formě sporadické a příčinou smrti bývá respirační selhání. V České republice je prevalence amyotrofické laterální sklerózy 4-6/100 000 obyvatel.

Toto onemocnění, známé také jako Lou Gehringova choroba, bylo poprvé popsáno v 19. století francouzským neurologem Jeanem Martinem Charcotem.

Existuje několik hypotéz, které popisují příčiny vzniku ALS, ale žádná z těchto hypotéz není potvrzena. Vědci podporují teorii, že sporadická forma je způsobena komplexním řetězcem různých mechanismů, mezi které patří oxidativní stres, mitochondriální dysfunkce, excitotoxicita a autoimunita. Familiární forma je spojována s mutacemi genu SOD1, FUS, TARDBP a C9orf72. Studie těchto genů se nejčastěji provádějí na transgenních myších modelech.

Diagnostika amyotrofické laterální sklerózy je založena na základě klinických kritérií El Escorial. Kritéria El Escorial se dělí to čtyř základních skupin: definitivní, pravděpodobná, možná a pravděpodobná, laboratorně podporovaná. Rozdělení do skupin závisí na identifikaci znaků horního a dolního motorického neuronu. Diagnostické testy také zahrnují magnetickou rezonanci a elektromyografii. Mohou také zahrnovat krevní testy, genetické testy, lumbální punkci a testy moči. Včasná diagnostika je důležitá pro nasazení neuroprotektivní terapie.

Prozatím neexistuje žádná kauzální terapie. Jedinou schválenou léčbou je podávání léku riluzol, edaravon nebo perorální suspenze riluzolu. Tyto látky prodlužují přežití pacientů o 2-6 měsíců. Významnou roli v léčbě hraje také léčba symptomatická, která je zaměřena na různé příznaky, jako jsou fascikulace, krampe, spasticita, únava, deprese nebo úzkost.

5 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] NOVOTNÁ, M., HERLE, P. ed. *Neurologie pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Raabe, 2012. Ediční řada pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-8755-331-2.
- [2] ŠTĚTKÁŘOVÁ, I. *Moderní farmakoterapie v neurologii*. Druhé rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2017. ISBN 978-80-7345-529-3.
- [3] VLČKOVÁ, E. Amyotrofická laterální skleróza: Neurologická klinika LF MU a FN Brno. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016 [cit. 2019-03-14]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2016/06/06.pdf>
- [4] *ABZ.cz: slovník cizích slov* [online]. b.r. [cit. 2019-03-24]. Dostupné z: https://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/hledat?cizi_slovo=trofie&typ_hledani=prefix
- [5] GOETZ, C.G. Charcot: Past and present. *Revue Neurologique* [online]. 2017, **173**(10), 628-636 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.04.004. ISSN 00353787. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003537871730588X>
- [6] EIG, J. *Luckiest man: the life and death of Lou Gehrig*. New York: Simon & Schuster, 2005. ISBN 9780743245913.
- [7] RIVA, N., AGOSTA, F., LUNETTA, Ch., FILIPPI, M. a QUATTRINI, A. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2016, **263**(6), 1241-1254 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1007/s00415-016-8091-6. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-016-8091-6>
- [8] MORGAN, S. a ORRELL, R. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *British Medical Bulletin* [online]. 2016, **119**(1), 87-98 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1093/bmb/ldw026. ISSN 0007-1420. Dostupné z: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldw026>
- [9] CARLSON, B. The Nervous System. *The Human Body* [online]. Elsevier, 2019, s. 137-175 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/B978-0-12-804254-0.00006-5. ISBN 9780128042540. Dostupné z:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042540000065>
- [10] HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2009, 3 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.3389/neuro.09.031.2009. ISSN 16625161. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.031.2009/abstract>
- [11] NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M. a ELIŠKA, O. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-246-1717-6.
- [12] ROKYTA, R. *Fyziologie*. Třetí, přepracované vydání (první vydání v nakladatelství Galén). Praha: Galén, 2016. ISBN 9788074922381.
- [13] ČIHÁK, R. *Anatomie 3*. Druhé, opravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-X.
- [14] HAINES, D.E. a MIHAJLOFF, G.A. The Telencephalon. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* [online]. Elsevier, 2018, 225-240.e1 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/B978-0-323-39632-5.00016-5. ISBN 9780323396325. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323396325000165>
- [15] GROW, W.A. The Cerebral Cortex. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* [online]. Elsevier, 2018, 468-479.e1 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/B978-0-323-39632-5.00032-3. ISBN 9780323396325. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323396325000323>
- [16] SILBERNAGL, S. a DESPOPOULOS, A. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X.
- [17] TAUPIN, P. *The hippocampus: neurotransmission and plasticity in the nervous system*. New York: Nova Biomedical Books, 2007. ISBN 978-1600219146.
- [18] ROKYTA, R., MAREŠOVÁ, D. a TURKOVÁ, Z. *Somatologie: učebnice*. 7. vydání. Praha: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-80-7552-306-8.
- [19] LANGMEIER, M. *Základy lékařské fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.

- [20] CIERVO, Y., NING, K., JUN, X., J. SHAW, P. a J. MEAD, R. Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration* [online]. 2017, **12**(1) [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.1186/s13024-017-0227-3. ISSN 1750-1326. Dostupné z: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-017-0227-3>
- [21] JANI, M. a GORE, G. Swallowing characteristics in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroRehabilitation* [online]. 2016, **39**(2), 273-276 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.3233/NRE-161357. ISSN 10538135. Dostupné z: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/NRE-161357>
- [22] ARTHUR, K., CALVO, A., PRICE, T., GEIGER, J., CHIÒ, A. a TRAYNOR, B. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nature Communications* [online]. 2016, **7**(1) [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1038/ncomms12408. ISSN 2041-1723. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/ncomms12408>
- [23] AMBRLE, Z. *Poruchy periferních nervů*. Praha: TRITON, 2013. ISBN 978-80-7387-705-7.
- [24] WIJESSEKERA, L., MATHERS, S., TALMAN, P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* [online]. 2009, **72**(12), 1087-1094 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2>
- [25] PRESTON, D. a SHAPIRO, B. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Variants. *Electromyography and Neuromuscular Disorders* [online]. Elsevier, 2013, s. 417-431 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2672-1.00027-1. ISBN 9781455726721. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455726721000271>
- [26] VOUDRIS, K., SKARDOUTSOU, A. a VAGIAKOU, E. Infantile progressive bulbar palsy with deafness. *Brain and Development* [online]. 2002, **24**(7), 732-735 [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.1016/S0387-7604(02)00085-2. ISSN 03877604. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760402000852>

- [27] YEDAVALLI, V. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Mimics/Variants: A Comprehensive Review. *Journal of clinical imaging science* [online]. 2018 [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.4103/jcis.JCIS_40_18.
- [28] VISSER, J., VAN DEN BERG-VOS, R., FRANSSEN, H. et al. Disease Course and Prognostic Factors of Progressive Muscular Atrophy. *Archives of Neurology* [online]. 2007, **64**(4) [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1001/archneur.64.4.522. ISSN 0003-9942. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.64.4.522>
- [29] MÜLLER, H.-P., GORGES, M., KASSUBEK, R., DORST, J., LUDOLPH, A. a KASSUBEK, J. Identical patterns of cortico-efferent tract involvement in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: A tract of interest-based MRI study. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2018, **18**, 762-769 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.03.018. ISSN 22131582. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158218300883>
- [30] SINGER, M., STATLAND, J., WOLFE, G. a BAROHN, R. Primary lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* [online]. 2007, **35**(3), 291-302 [cit. 2019-03-25]. DOI: 10.1002/mus.20728. ISSN 0148639X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20728>
- [31] EHLER, E. Primární laterální skleróza. *Neurologie pro praxi* [online]. b.r., , 370-372 [cit. 2019-03-25]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2016/06/08.pdf>
- [32] ROWIN, J., MERIGGIOLI, M. a COCHRAN, E. Monomelic amyotrophy with late progression. *Neuromuscular Disorders* [online]. 2001, **11**(3), 305-308 [cit. 2019-03-14]. DOI: 10.1016/S0960-8966(00)00202-9. ISSN 09608966. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896600002029>
- [33] GOURIE-DEVI, M. Monomelic Amyotrophy-Current concepts and natural history. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2015, **357** [cit. 2019-03-25]. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.327. ISSN 0022510X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X15024156>
- [34] BARBER, S., MEAD, R. a SHAW, P. Oxidative stress in ALS: A mechanism of

- neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 2006, **1762**(11-12), 1051-1067 [cit. 2019-03-24]. DOI: 10.1016/j.bbadis.2006.03.008. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443906000524>
- [35] MATHIS, S., GOIZET, C., SOULAGES, A., VALLAT, J.-M. a MASSON, G.. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2019, **399**, 217-226 [cit. 2019-03-24]. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.030. ISSN 0022510X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19301017>
- [36] RIANCHO, J., GONZALO, I., RUIZ-SOTO, M. a BERCIANO, J. Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología (English Edition)* [online]. 2019, **34**(1), 27-37 [cit. 2019-03-24]. DOI: 10.1016/j.nrleng.2015.12.019. ISSN 21735808. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580817301633>
- [37] HAYASHI, Y., HOMMA, K. a ICHIJO, H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Advances in Biological Regulation* [online]. 2016, **60**, 95-104 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.1016/j.jbior.2015.10.006. ISSN 22124926. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212492615300178>
- [38] HAEUSLER, A., DONNELLY, Ch., PERIZ G. et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* [online]. 2014, **507**(7491), 195-200 [cit. 2019-03-31]. DOI: 10.1038/nature13124. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature13124>
- [39] STARR, A. a SATTLER, R. Synaptic dysfunction and altered excitability in C9ORF72 ALS/FTD. *Brain Research* [online]. 2018, **1693**, 98-108 [cit. 2019-03-31]. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.011. ISSN 00068993. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899318300696>
- [40] VAN DEERLIN, V., LEVERENZ, J., BEKRIS, L. et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *The Lancet Neurology* [online]. 2008, **7**(5), 409-416 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70071-1. ISSN 14744422. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208700711>

- [41] BENAJIBA, L., LE BER, I., CAMUZAT, A. et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Annals of Neurology* [online]. 2009, **65**(4), 470-473 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.1002/ana.21612. ISSN 03645134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21612>
- [42] TICOZZI, N., LECLERC, A., VAN BLITTERSWIJK, M. et al. Mutational analysis of TARDBP in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging* [online]. 2011, **32**(11), 2096-2099 [cit. 2019-04-01]. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.018. ISSN 01974580. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458009003881>
- [43] PÉREZ-LOSADA, J., PINTADO, B., GUTIÉRREZ-ADÁN, A. et al. The chimeric FUS/TLS-CHOP fusion protein specifically induces liposarcomas in transgenic mice. *Oncogene* [online]. 2000, **19**(20), 2413-2422 [cit. 2019-04-04]. DOI: 10.1038/sj.onc.1203572. ISSN 0950-9232. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/1203572>
- [44] HUANG, Y.-J. a NAN, G.-X. Oxidative stress-induced angiogenesis. *Journal of Clinical Neuroscience* [online]. 2019 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.02.019. ISSN 09675868. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586818319696>
- [45] BARBER, S. a SHAW, P. Oxidative stress in ALS: Key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2010, **48**(5), 629-641 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.018. ISSN 08915849. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089158490900731X>
- [46] CLARA, M., CASSANDRA, N., FABIAN, H. a ALVARO, G. Superoxide Dismutase and Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis. ESTVEZ, Alvaro, ed., Alvaro ESTVEZ. *Current Advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis* [online]. InTech, 2013 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.5772/56488. ISBN 978-953-51-1195-5. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/current-advances-in-amyotrophic-lateral-sclerosis/superoxide-dismutase-and-oxidative-stress-in-amyotrophic-lateral-sclerosis>
- [47] BEDNAŘÍK, J. a AMBLER, Z. *Klinická neurologie: Část speciální II*. Praha: TRITON, 2010. ISBN 978-80-7387-389-9.
- [48] KING, A., WOODHOUSE, A., KIRKCALDIE, M. a VICKERS, J. Excitotoxicity in

- ALS: Overstimulation, or overreaction?. *Experimental Neurology* [online]. 2016, **275**, 162-171 [cit. 2019-04-15]. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019. ISSN 00144886. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488615301011>
- [49] MATTSON, M.P. Excitotoxicity. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology* [online]. Elsevier, 2019, s. 125-134 [cit. 2019-05-07]. DOI: 10.1016/B978-0-12-813146-6.00011-4. ISBN 9780128131466. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128131466000114>
- [50] KAWAHARA, Y. a KWAK, S. Excitotoxicity and ALS: What is unique about the AMPA receptors expressed on spinal motor neurons?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [online]. 2009, **6**(3), 131-144 [cit. 2019-04-15]. DOI: 10.1080/14660820510037872. ISSN 1748-2968. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14660820510037872>
- [51] MANFREDI, G. a XU, Z. Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS. *Mitochondrion* [online]. 2005, **5**(2), 77-87 [cit. 2019-04-18]. DOI: 10.1016/j.mito.2005.01.002. ISSN 15677249. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567724905000346>
- [52] KAWAMATA, H. a MANFREDI, G. Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mechanisms of Ageing and Development* [online]. 2010, **131**(7-8), 517-526 [cit. 2019-04-18]. DOI: 10.1016/j.mad.2010.05.003. ISSN 00476374. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0047637410001089>
- [53] PAGANI, M., GONZALEZ, L. a UCHITEL, O. Autoimmunity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Past and Present. *Neurology Research International* [online]. 2011, **2011**, 1-11 [cit. 2019-05-07]. DOI: 10.1155/2011/497080. ISSN 2090-1852. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/nri/2011/497080/>
- [54] BORASIO, G. a MILLER, R. Clinical Characteristics and Management of ALS. *Seminars in Neurology* [online]. b.r., **21**(02), 155-166 [cit. 2019-05-08]. DOI: 10.1055/s-2001-15268. ISSN 02718235. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-15268>
- [55] RIDZONĚ, P. a MAZANEC, R. Paliativní péče u terminálních stavů chorob motorického

- neuronu (amyotrofické laterální sklerózy, progresivní bulbární paralýzy a progresivní svalové atrofie). *Neurologie pro praxi* [online]. 2010, (11) [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/01/08.pdf>
- [56] CHIÒ, A., LOGROSCINO, G., HARDIMAN, O., SWINGLER, R., MITCHELL, D., BEGHI, E., TRAYNOR, B. a ON BEHALF OF THE EURALS CONSORTIUM. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [online]. 2009, **10**(5-6), 310-323 [cit. 2019-05-08]. DOI: 10.3109/17482960802566824. ISSN 1748-2968. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17482960802566824>
- [57] ALVES, C.N., BRAGA, T.K.K., SOMENSI, D.N., do NASCIMENTO, B.S.V., de LIMA, J.A.S. a FUJIHARA, S. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): the first case described in the Brazilian Amazon. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2018, **16**(2) [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.1590/s1679-45082018rc4011. ISSN 2317-6385. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000200502&lng=en&tlng=en
- [58] TAO, Q.-Q. a WU, Z.-Y. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Precise Diagnosis and Individualized Treatment* [online]. b.r., , 2269–2272 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.4103/0366-6999.215323. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634073/>
- [59] MILLS, K. The basics of electromyography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2005, **76**(2), 32-35 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1136/jnnp.2005.069211. ISSN 0022-3050. Dostupné z: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2005.069211>
- [60] NEVŠÍMALOVÁ, S., RŮŽIČKA, E. a TICHÝ, J. *Neurologie*. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-160-2.
- [61] ANOWARUL FATTAH, S. Identifying the Motor Neuron Disease in EMG Signal Using Time and Frequency Domain Features with Comparison. *Signal & Image Processing: An International Journal* [online]. 2012, **3**(2), 99-114 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.5121/sipij.2012.3207. ISSN 22293922. Dostupné z: <http://www.airconline.com/sipij/V3N2/3212sipij07.pdf>

- [62] KELLER, O.. *Amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2006, 408-417 s. 1802-4041.
- [63] LEE, Y. C., MARKUS, R. a HUGHES, A. MRI in ALS: Corticospinal tract hyperintensity. *Neurology* [online]. 2003, **61**(11), 1600-1600 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.1212/01.WNL.0000096015.48322.2A. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000096015.48322.2A>
- [64] JARETZKI, A., BAROHN, R., ERNSTOFF, R., KAMINSKI, H., KEESEY, J., PENN, A. a SANDERS, D. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* [online]. 2000, **55**(1), 16-23 [cit. 2019-05-16]. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.55.1.16>
- [65] NOBILE-ORAZIO, E. Multifocal motor neuropathy. *Journal of Neuroimmunology* [online]. 2001, **115**(1-2), 4-18 [cit. 2019-05-16]. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00266-1. ISSN 01655728. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572801002661>
- [66] PETROV, D., MANSFIELD, C., MOUSSY, A. a HERMINE, O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment?. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2017, **9** [cit. 2019-05-28]. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00068. ISSN 1663-4365. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00068/full>
- [67] MILLER, R., MITCHELL, J. a MOORE, D. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. b.r. [cit. 2019-05-28]. DOI: 10.1002/14651858.CD001447.pub3. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001447.pub3>
- [68] BHANDARI, R. a KUHAD, A. Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs of Today* [online]. 2018, **54**(6) [cit. 2019-05-28]. DOI: 10.1358/dot.2018.54.6.2828189. ISSN 1699-3993. Dostupné z: http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=2828189&p_IsPs=N

[69] Drug and Device News. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* [online]. b.r., , 588-589 [cit. 2019-05-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152699/>