

BİR MOTOR NÖRON HASTALIĞI AİLESİNDE CuZnSOD GENİNDE MUTASYON

G. Akman-Demir*, H. A. İdrisoğlu**, O. Çoban**, G. Saruhan-Direskeneli***, C. Özdemir**

Motor nöron hastalığında olguların %5-10'u ailevi özellik göstermektedir. Otozomal dominant geçişli olduğu bilinen bu durumda ailelerin de yaklaşık % 20'sinde Süperoksit Dismutaz (SOD) geninde mutasyon saptanmaktadır. SOD geninde farklı mutasyonların gösterildiği aileler mevcuttur. Bu çalışmada Türkiye'den bir motor nöron hastalığı ailesi (A-MNH) sunulmaktadır. Üç kuşaktan toplam beş üyesinde hastalık saptanan bu ailede hastalık başlangıç yaşı 25 ile 48 arasında değişmektedir. Olguların hastalıklarının seyir hızı birbirinden çok farklıdır; üç yıl içinde kaybedilen iki olgunun yanı sıra 10 yılı aşkın süredir yaşamı fazla kısıtlanmadan yaşayan olgular da vardır. İki olguda hastalığın doğum sonrasında ortaya çıkmış olması dikkat çekicidir. Yapılan genetik inceleme sonucunda hasta bireylerde CuZnSOD geninde G37R olarak adlandırılan tipte mutasyon saptanmıştır. Bilgilerimize göre Türkiye'den ilk kez bir A-MNH ailesinin genetik incelemesi bildirilmektedir. Başlangıç süresi ve seyir açısından çok büyük farklılıklar gösteren bireylerin bulunması, bu genin olumlu veya olumsuz prognostik değer taşımadığını düşündürmektedir.

Anabtar sözcükler: Ailevi motor nöron hastalığı; SOD geni mutasyonu

CuZnSOD gene mutation in a Turkish motor neuron disease family

Nearly 5 to 10 % of the cases with motor neuron disease show familial recurrence with an autosomal dominant inheritance. In about 20% of these familial cases, a mutation can be detected in the superoxide dismutase (SOD) gene. Many different mutations have been shown in the SOD gene. In this study a familial motor neuron disease family (F-MND) is presented. In this family with five affected members from three generations, age at onset of disease varies between 25 and 48. Disease courses of the cases are also highly variable; two cases are lost after a rapid course of three years, while there are cases living without much disability for more than 10 years. In two cases disease onset coincided with a recent birth. Genetic analysis revealed G37R-type mutation in the CuZnSOD gene. To our knowledge, this is the first genetic analysis of a F-MND family reported from Turkey. Presence of cases with highly variable age at onset, and clinical course within the same family, suggests that this gene does not carry a positive or negative prognostic value.

Key words: Familial motor neuron disease; SOD gene mutation

Motor nöron hastalığı (MNH), omurilikteki ön boy-nuz hücrelerinin ve beyinsapında yer alan motor çekirdeklerin dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla ekstremitelere ait progresif motor zaaf ile ortaya çıkar ve aylar veya birkaç yıl içinde diğer ekstremitelere, gövde kaslarına ve bulber kaslara yayılır. Daha nadiren bulber kaslardan başlayabilir. Genellikle eşlik eden piramidal bulgular mevcuttur. Kaçınılmaz bir şekilde ilerleyici olan ve sıklıkla ilk birkaç yıl içinde ölümle sonlanan bu hastalığın nedeni bilinmemektedir (1). Motor nöron hastalığında olguların yaklaşık %5-10'u ailevi özellik göstermektedir (13). Çok farklı penetrens özellikleri göstermekle birlikte, sıklıkla otozomal domi-

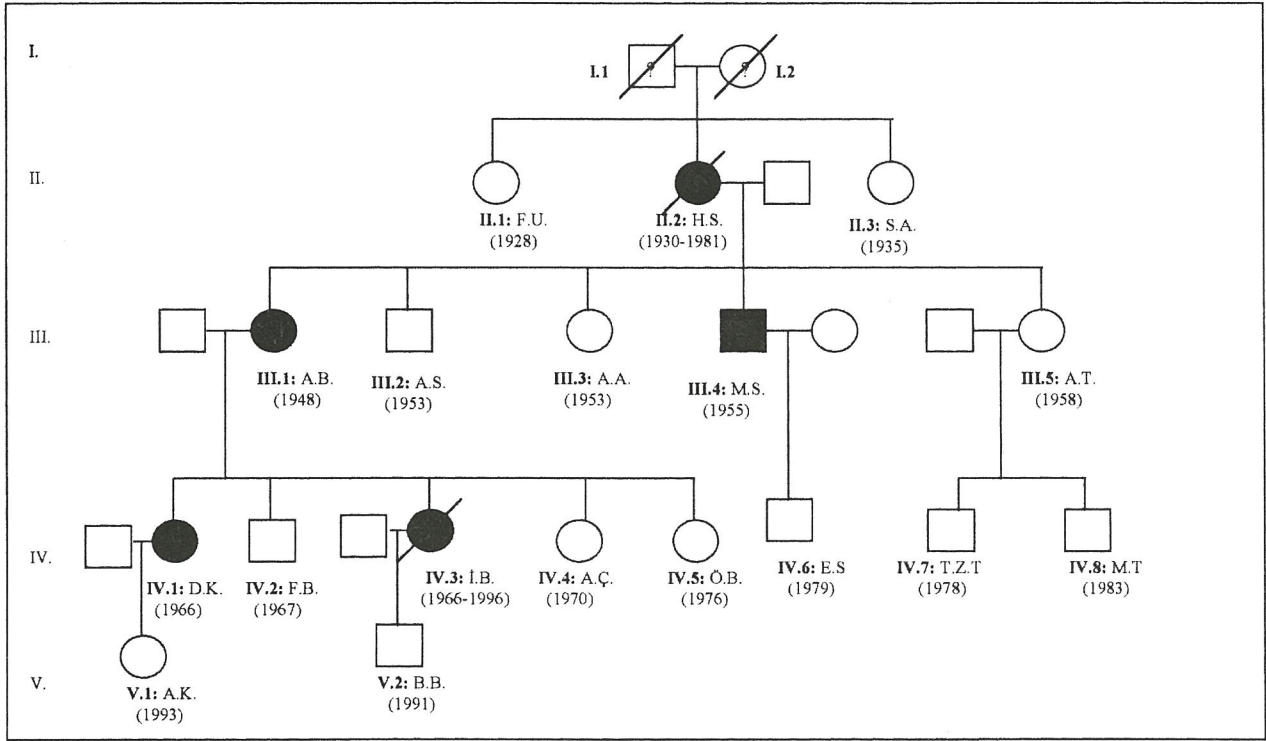
nant geçişli olduğu bilinen bu durumda ailelerin yaklaşık %20'sinde 21. kromozomun uzun kolunda yer alan Bakır Çinko Süperoksit Dismutaz (CuZnSOD veya SOD-1) geninde mutasyon saptanmıştır (11, 14). Ailevi MNH ile ilişkili olarak CuZnSOD geninde 60'a yakın farklı mutasyon gösterilmiştir (6, 13). Daha seyrek olarak, CuZnSOD geninde bir mutasyonun otozomal resesif geçişle hastalığı ortaya çıkardığı bildirilmiştir (3). Ayrıca, CuZnSOD geni dışında da bazı mutasyonların MNH'na yol açabileceği düşünülmektedir (8).

CuZnSOD genindeki bir mutasyonun MNH'nı hangi mekanizma ile ortaya çıkardığı tam olarak bilinmemektedir. En akla yakın olasılık bu gendeki mutasyonun SOD-1 aktivitesinde yetersizliğe neden olması ve serbest radikal toksisitesi ile motor nöron hasarına yol açmasıdır. Nitekim, bazı çalışmalarda MNH olgularında

*. Uz. Dr.; I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

** Prof.Dr.; I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

*** Doç.Dr.; I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı



Şekil 1: Aile ağacı. Birinci kuşaktaki bireyler vefat etmiş olduğundan, ikinci kuşaktaki sağ bireyler de gelmeyi kabul etmedikleri için muayene edilmemiştir. Üçüncü kuşaktan A.S (III.2) ve dördüncü kuşaktan F.B.'ye (IV.2) ulaşılammıştır. Ancak, sağ ve sağlıklı oldukları öğrenilmiştir.

çeşitli dokulardaki SOD-1 aktivitesi kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (5, 7). Buna karşın, son zamanlarda SOD-1 aktivitesinin her zaman düşük bulunmamasına dayanılarak başka mekanizmalar da gündeme gelmiş ve mutant enzimin toksik etkili olabileceği öne sürülmüştür (13, 15, 16).

Bu çalışmada Türkiye'den bir ailevi motor nöron hastalığı (A-MNH) ailesi sunulmaktadır. Üç kuşakta toplam 5 hasta olgunun saptandığı bu ailenin klinik özelliklerinin yanı sıra genetik analizi de bildirilmekte ve bu konuda önceden yayınlanmış diğer çalışmaların ışığında tartışılmaktadır.

Olgular ve yöntem:

Sözkonusu ailenin bazı bireyleri kliniğimizde ilk kez 1994 yılında Olgu 1'in (Şekil 1: IV.3) ilk kez görüldüğü sırada değerlendirilerek takibe alındı. Ancak 1996 Nisan ayında Olgu 1'in ikinci yatışı sırasında ailenin ulaşılabilen bütün bireyleri çağınarak sorgulandı, nörolojik muayeneleri yapıldı ve genetik inceleme için kan alındı. Daha sonra ailenin bazı bireyleri bizzat görülecek, bazı bireyleri de telefon görüşmeleri ile 1998 yılı Aralık ayına dek izlendi.

MNH tanısı için El Escorial kriterleri kullanıldı (10).

İlk kuşakta yer alan büyük anne ve büyük baba çok önce vefat etmişti, onlar hakkında yeterli bilgi elde

edilemedi. İkinci kuşakta anneanne (Şekil 1: II.2) vefat etmiş olduğu için yakınlarının verdiği bilgi ile yetinildi. Anneannenin iki kızkardeşi (Şekil 1: II.1 ve II.3) muayeneye gelmedi. Üçüncü kuşakta yer alan ikinci kardeş (Şekil 1: III.2) ve dördüncü kuşakta yer alan ikinci kardeş (Şekil 1: IV.2) de yurtdışında yaşadıklarından dolayı muayeneye gelemedi. Bu bireyler hakkında da yakınlarının verdiği bilgi ile yetinildi. Diğer tüm bireylerin nörolojik muayeneleri ve gerekli görüldüğünde ileri incelemeleri gerçekleştirildi. Muayenesi yapılan bütün bireylerden genetik inceleme için kan örneği alındı.

Genetik inceleme: Nisan 1996'da muayeneye gelen bütün bireylerden EDTA'lı tüplere kan örneği alındı. DNA ayrımı yapıldıktan sonra elde edilen DNA örnekleri İngiltere'ye gönderildi. Örneklerin analizi Londra'da Institute of Psychiatry and King's College School of Medicine and Dentistry-Department of Clinical Neurosciences biriminde gerçekleştirildi. Öncelikle ailenin hasta bireylerinden elde edilen örnekler incelendi. Önce SOD-1 geninin 1, 2, 3, 4 ve 5 numaralı eksonlarının her birinde bilinen SOD-1 mutasyonları için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulandı. Ayrıca, tek dizi konformasyonel polimorfizm (single strand conformational polymorphism=SSCP) analizi gerçekleştirildi. Eğer bilinen mutasyonlardan biri saptanmazsa bağlantı analizinin (linkage analysis) yapılması planlandı.

Sonuçlar:

Klinik Bulgular: İncelenen aile ağacı Şekil 1'de verilmektedir. İlk kuşakta yer alan ve çok önce vefat etmiş olan büyük anne ve büyük babanın ölüm nedeni veya MNH düşündüren bir tabloda olup olmadıkları bilinmiyordu. İkinci kuşakta yer alan anneannenin iki kızkardeşinin (Şekil 1: II.1 ve II.3) halen sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi. Üçüncü ve dördüncü kuşakta yer alan ve muayeneye gelmeyen bireylerin de (Şekil 1: III.2 ve IV.2) de halen sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi (bu konuda son görüşme 1998 Aralık ayında gerçekleştirildi). Kliniğimizde değerlendirilen aile bireylerinden aşağıda ayrıntılı bilgi verilen olgular dışında kalanların hepsinde nörolojik muayene normal sınırlardaydı.

Olgu 1 (Şekil 1: IV. 3): Yirmisekiz yaşında kadın hasta. Kliniğimize ilk kez iki yıl önce kol ve bacaklarda güçsüzlük ve kramplar ve fasikülasyonlar nedeni ile başvurmuştu. İlk başvurusundan bir yıl önce, 25 yaşında iken sorunsuz bir gebelik geçirdiği ve doğum yaptığı öğrenildi. Doğumdan 2 ay kadar sonra bacaklarında kramplar ortaya çıkmış ve giderek sol bacağına bir güçsüzlük farketmişti. Aylar içinde merdiven çıkmada zorluk başlamış ve sol kolunda da güçsüzlük eklenmişti. Birkaç ay sonra da ellerde güçsüzlük ve göğüs kaslarında titremeler ortaya çıkmıştı. İlk yıl içinde ellerinde incelmeye başladığını farketmişti. Son 1.5 yıl içinde yatağa bağlı hale gelmiş ve el işlevlerini tamamen yitirmişti. Birkaç aydan beri yutma ve soluk alıp vermede güçlük ortaya çıkmıştı. Son bir ay içinde belirgin dispnesi olması nedeniyle kliniğimize yatırıldı.

İki yıl önce kliniğimizde ilk kez görüldüğü sırada dört ekstremitede ılımlı zaaf (4/5 düzeyinde), sağda canlı, solda azalmış tendon refleksi, pozitif çene refleksi ve iki yanlı ekstensör taban cildi refleksi mevcut idi; kranyo-bulber işlevler, duyu ve sfinkter işlevleri normaldi. İki yıl sonra yatırıldığında ise, ağır bir dispnesi vardı, afonikti, farinks refleksi alınmıyordu. Dil hareketleri çok zayıf, ancak atrofi veya fibrilasyon gözlenmedi. Kuadriplejikti, tendon refleksi kayıptı, taban cildi refleksi iki yanlı yanıtıydı.

Kliniğimizde ilk görüldüğü sırada yapılmış olan ENMG incelemesinde motor ve duysal ileti hızları normal iken iğne EMG'sinde dört ekstremitede de yoğun denervasyon potansiyelleri ve fasikülasyonlarla birlikte nörojenik motor ünit potansiyelleri gözlenmişti. Bu bulgular ön boynuz tutulumu ile uyumlu idi. Beyin omurilik sıvısı normaldi, toksikolojik tarama negatif, endokrin işlevleri normaldi.

İkinci yatışından kısa bir süre sonra genel durumu hızla bozuldu ve Nisan 1996'da, 28 yaşında iken, solunum yetersizliği nedeni ile kaybedildi.

Olgu 2 (Şekil 1: III. 4): 41 yaşında erkek hasta. Olgu 1'in dayısı. Hastalık 14 yıl önce ellerde hafif bir güçsüzlükle başlamıştı. Beş yıl boyunca, ellere sınırlı olan bu güçsüzlükte yavaş yavaş artma olmuş, daha sonra kollarda güçsüzlük ortaya çıkmıştı. Son 4-5 yıldır da bacaklarda güçsüzlük eklenmişti. Yine son 4-5 yıldır zaman zaman yutma güçlüğü, kolay yorulma ve ara sıra nefes darlığı yakınmaları oluyordu.

Ailenin diğer üyeleri ile birlikte 1996 yılında muayene edildiğinde, dilde ılımlı bir zaaf, atrofi ve fasikülasyon ile boyun fleksörlerinde 4/5 düzeyinde kas gücü saptanması dışında kranyal alan muayenesi normal sınırlardaydı. Kollarda proksimal kas gücü 3/5 düzeyindeydi, ellerde ise hiç hareket yoktu. Bacaklarda proksimal kas gücü 4/5 düzeyindeydi, ayak parmak ekstansörleri 4+/5 düzeyindeydi. El, kol ve bacak kasları atrofikti. Gövde kasları dahil bütün kas gruplarında fasikülasyonlar gözleniyordu. Tendon refleksi aşıllar hariç artmıştı; iki yanlı aşıl refleksi alınmıyordu. Taban derisi refleksi iki yanlı yanıtıydı, ancak Chaddock ve Hoffman bulguları iki yanlı pozitif. İki yıl önce yapılmış olan ENMG incelemesi MNH ile uyumlu idi.

Ailesinden alınan bilgiye göre, 1998 Aralık ayında ancak ev içinde güçlükle dolaşabilir halde olduğu ve zaman zaman yutma zorluğu ve solunum sıkıntısı çektiği öğrenildi.

Olgu 3 (Şekil 1: III. 1): 48 yaşında kadın hasta. Olgu 1'in annesi, olgu 2'nin ablası. Hastalık 11 yıl önce el sıkımda çok hafif bir güçsüzlükle başlamıştı. Bu yakınma 6-7 yıl boyunca hastayı fazla rahatsız etmeden ve artmaksızın devam etmiş, son 5 yıldır yürürken yorulma, sık sendeleme ortaya çıkmıştı. Giderek ince el hareketleri güçleşmiş yürüme güçlüğü artmıştı. Son 1-2 yıldır merdiven çıkamıyor ve ağır bir şey kaldıramıyordu. Kol ve bacaklarında sık seğirmeler oluyordu. Yutma veya solunumla ilgili herhangi bir yakınması yoktu.

Ailenin diğer üyeleri ile birlikte 1996 yılında muayene edildiğinde, dilde çok hafif bir zaaf dışında kranyal alan muayenesi normal sınırlardaydı. Çene refleksi pozitif. Kollarda proksimal kas gücü 3-4/5 düzeyindeydi, ellerde de 4/5 düzeyinde kas gücü mevcuttu. Bacaklarda proksimal kas gücü 3+/5 düzeyindeydi, ayak kas gücü tamdı. El kaslarında ılımlı atrofi dikkati çaktı. Yüz ve gövde kasları dahil bütün kas gruplarında seyrek fasikülasyonlar gözleniyordu. Tendon refleksi üstte canlıydı, patella refleksi iki yanlı artmıştı, iki yanlı aşıl refleksi alınmıyordu. Taban derisi refleksi iki yanlı fleksördü, ancak sağda Chaddock bulgusu, solda ise Hoffman bulgusu pozitif. İki yıl önce yapılmış olan ENMG incelemesi MNH ile uyumlu idi.

Ailesinden alınan bilgiye göre, 1998 Aralık ayında

bastonla dolaşabildiği, kendine yetebilir durumda olduğu, solunum ve yutma ile ilgili yakınması olmadığı öğrenildi.

Olgu 4 (Şekil 1: IV. 1): 30 yaşında kadın hasta. Olgu 1'in ablası, olgu 2'nin yeğeni, olgu 3'ün kızı. Önceden hiçbir yakınması yokken 7 ay önce normal bir gebeliğin ardından komplikasyonsuz bir doğum yapmıştı. Doğumdan sonra merdiven çıkmada zorluk ortaya çıkmıştı, başka hiçbir yakınması yoktu.

Ailenin diğer üyeleri ile birlikte 1996 yılında muayene edildiğinde, kranyal alan işlevleri normaldi. Çene refleksi alınmıyordu. Kollarda iki yanlı deltoid kas gücü 5-/5, triceps kas gücü 4/5, parmak kas gücü 3-4/5 düzeyindeydi; altta her iki iliopsoas kas gücünün 5-/5 düzeyinde olması dışında kas gücü tamdı. Atrofi veya faskülasyon gözlenmedi. Tendon refleksleri aşıllar hariç artmıştı; iki yanlı aşıl refleksi zorlukla alınmıyordu. Taban derisi refleksi iki yanlı fleksördü, ancak solda Chaddock bulgusu pozitif. Bu bulguların saptanması üzerine ENMG incelemesi yapıldı ve MNH ile uyumlu bulundu.

Ailesinden alınan bilgiye göre, 1998 Aralık ayında hastalığında fazla bir ilerleme olmadığı; sadece merdiven çıkmakta güçlük çektiği öğrenildi.

Olgu 5 (Şekil 1: II. 2): 1930-1981 yılları arasında yaşamış kadın hasta. Olgu 1'in ve olgu 4'ün anneanesi, olgu 2'nin ve olgu 3'ün annesi. Yakınmalarının 48 yaşındayken, yürüme güçlüğü şeklinde başladığı, sık düşmeleri olduğu, bir yıl içinde ellerinde de güçsüzlüğün ortaya çıktığı, bu güçsüzlüğün giderek arttığı öğrenildi. Hastanın ellerinde-ayaklarında incelleme olmuş ve yaşamının son 1.5 yılını yatağa bağlı geçirmiş. Bu süre içinde yutma zorluğu ve solunum güçlüğü de eklenmiş ve 51 yaşında kaybedilmiş. Hastalığı ile ilgili herhangi bir tıbbi kayıda ulaşılamadı, ancak ailesinin verdiği bilgiye göre MNH açısından herhangi bir incelemenin yapılmadığı anlaşılıyordu.

Genetik bulgular:

Hasta bireylerde yapılan incelemede 2 numaralı eksonun SSCP jeli üzerinde normalden farklı bir göç paterni gösterdiği dikkati çekti. Bu bölgenin doğrudan dizi analizi gerçekleştirildi ve 37. Kodonda, AGA yerine GGA gelmesiyle oluşmuş ve glisin yerine arginin oluşmasına yol açan yanlış anlamlı bir mutasyonun (G37R mutasyonu) varlığı gösterildi. Klinik olarak hasta olmayan bireyler sözkonusu mutasyon açısından incelenmedi. Ancak bu konuda özel talebi olan bireylerin örnekleri (Olgu 1'in iki kızkardeşi) uzun süreli genetik danışmanlık sonrasında incelendi ve mutasyon saptanmadı.

Tartışma:

Bu çalışmada üç kuşakta toplam 5 MNH olgusunun saptandığı bir Türk ailesi sunulmaktadır. Bu ailede saptanan 5 olguda başlangıç yaşı 25 ile 48 arasında değişmektedir (ortalama başlangıç yaşı = 33). Olguların tümünde de hastalık ilk önce ekstremitelerde ortaya çıkmıştır. Olguların ikisi (olgu no 1 ve 5) çok hızlı bir ilerleme göstermiş ve başlangıçtan sonraki 3 yıl içinde kaybedilmiştir; buna karşın iki olgu (olgu no 2 ve 3) başlangıçtan 10 yılı aşkın süredir yürüyebilir ve kendine bakabilir durumda yaşamını sürdürmektedir. Bir olguda ise (olgu no 4), tanı görece yeni konmuştur, ancak 3 yıldır iyi durumda olduğu izlenimi edinilmektedir.

Olguların genetik analizi CuZnSOD geninde G37R tipinde mutasyon bulunduğunu göstermiştir. Bilgilerimize göre bu mutasyon daha önce sadece iki ailede daha gösterilmiştir; bu ailelerden biri Kuzey Amerika'dan biri de Yeni Zelanda'dan bildirilmiştir (13). Literatürde Türkiye'den başka bildirilmiş A-MNH genetik çalışmasına rastlamadık. Sadece Kuzey Kıbrıs Türk toplumundan bildirilmiş bir çalışma dikkatimizi çekti, bu çalışmada da bizim saptadığımızın dışında mutasyonlar saptanmıştı (2). Ancak Türkiye'den daha fazla ailenin taranması G37R tipi mutasyonun sık görülüp görülmediği hakkında bilgi sağlayacaktır.

Özellikle genetik danışmanlık açısından, SOD-1 geninde bir mutasyon saptanan ailevi MNH'da, saptanan bu mutasyonun prognostik önemi yoğun bir biçimde araştırılmaktadır. Aynı ailede gözlenen hasta bireylerde dahi başlangıç yaşı ve seyir tipi açısından büyük farklar olabildiği daha önce dikkati çekmiştir (4, 5, 12). Buna karşın, A4V adı verilen ve SOD-1 geninin birinci eksonunda alanin ile valinin yer değiştirdiği mutasyonun çok hızlı progresyonu gösterdiği bildirilmiştir (9). Bir diğer çalışmada, bir ailede gözlenmiş 8 olguya dayanarak G37R mutasyonunun erken başlangıç yaşını ve uzun sağkalımı gösterdiği, böylece daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (6). Oysa burada sunduğumuz aile bireylerine bakıldığında bu mutasyonun önceden düşünüldüğü gibi homojen bir seyir özelliği ile ilişkilendirilemeyeceği açıktır. İki olgunun başlangıçtan itibaren 10 yılı aşkın süredir bağımsız yaşamlarını sürdürmelerine karşın, iki olgu da hızlı bir ilerleme göstererek 3 yıl içinde kaybedilmiştir. Başlangıç yaşları da çok farklıdır. Bu da aynı genotipe rağmen fenotipik özelliklerin farklı olabileceğini vurgulamaktadır. Ayrıca bu ailede gözlenmiş olan G37R mutasyonu ile oluşturulmuş bir transgenik hayvan modelinde ağır progresif bir hastalık seyri gözlemlendiği bildirilmiştir (16).

SOD-1 mutasyonu gözlenen MNH ailelerinde sıklıkla hastalığın alt ekstremiteden başladığı, bulber başlangıcın nadir olduğu gözlenmiştir (11). Sunduğumuz aile-

deki bütün hasta bireylerde de hastalığın taraflardan başlamış olması, bu gözlemi doğrulamaktadır. İki olguda (olgu no 1 ve 4) hastalık başlangıcının hemen doğumdan sonra olması dikkat çekicidir. Bilgilerimize göre MNH ile gebelik ve doğum arasında böyle bir ilişki bildirilmemiştir ve bu durumlar MNH'nin olası risk faktörleri arasında sayılmamaktadır (10).

Bundan sonra, Türkiye'deki diğer MNH ailelerinin taranması, genetik analizinin yapılması önemli bir hedef gibi görünmektedir. Böylelikle, belli genotipik kümelermelerin olup olmadığı ve genotipik özelliğın fenotipik yansımaları ortaya konabilecektir.

Teşekkür

Bu ailenin genetik analizinin gerçekleştirilmesinde değerli katkılarından dolayı Dr Z.E. Enayat, Dr C.E.Shaw ve Dr P.N.Leigh'e (Institute of Psychiatry and King's College School of Medicine and Dentistry- Department of Clinical Neurosciences, London-UK) teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

- 1- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Degenerative diseases of the central nervous system. In Adams RD, Victor M, Ropper AH. (eds) Principles of Neurology: 6th edition. McGraw Hill, Singapore, 1997; 1046-1107
- 2- Aksoy H, Siddique T, Dean G. Familial amyotrophic lateral sclerosis in the Turkish community of Cyprus (abstract). 6th International Symposium on ALS/MND, Dublin, 1995.
- 3- Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. Brain 1996; 119: 1153-1172.
- 4- Andersen PM, Nilsson P, Keranen ML, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. Brain 1997; 120: 1723-1737.
- 5- Aoki M, Abe K, Houi K, et al. Variance of age at onset in a Japanese family with amyotrophic lateral sclerosis associated with a novel Cu/Zn superoxide dismutase mutation. Ann Neurol 1995; 37: 676-679.
- 6- Cudkowitz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1997; 41: 210 -221.
- 7- Garofalo O, Figlewicz DA, Thomas SM, et al. Superoxide dismutase activity in lymphoblastoid cells from motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS) patients. J Neurol Sci 1995; 129 (Suppl): 90-92.
- 8- Jackson M, Morrison KE, Al-Chalabi A, et al. Analysis of chromosome 5q13 genes in amyotrophic lateral sclerosis: homozygous NAIP deletion in a sporadic case. Ann Neurol 1996; 39:796-800.
- 9- Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, et al. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. Neurology 1997; 48: 55-57.
- 10- Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 886-896.
- 11- Orrell RW, Habgood JJ, Gardiner I, et al. Clinical and functional investigation of 10 missense mutations and a novel frameshift insertion mutation of the gene for copper-zinc superoxide dismutase in UK families with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1997; 48: 746-751.
- 12- Orrell RW, King AW, Hilton DA, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a point mutation of SOD-1: intrafamilial heterogeneity of disease duration associated with neurofibrillary tangles. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 266-270.
- 13- Radunovic A, Leigh PN. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 565-572.
- 14- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in CuZn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993; 362: 59-62.
- 15- Shaw CE, Enayat ZE, Powell JF, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis: molecular pathology of a patient with a SOD1 mutation. Neurology 1997; 49: 1612-1616.
- 16- Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. Neuron, 1995; 14: 1105-1116.