

ALS'DE TANI, PATOGENEZ VE SAĞALTIM YAKLAŞIMLARI

Cumhur Ertekin*

ALS, üst ve alt motor nöronların progressif dejenerasyonu ile giden, beyin ve spinal motor nöronlara ve kortikospinal nöronların tutuluşuna ait motor belirtilerle karşımıza çıkan fatal gidişli bir hastalıktır. Ölüm; solunum yetmezliği veya ağır bir bronkopnömoni ya da asfiksi sonucu meydana gelir. ALS çoğunlukla 3-5 yıl sürelidir. Daha kısa veya daha selim seyirli olgularda görülebilmektedir. Hastaların % 5-10'u familyaldır. Otozomal dominant ve resesif formları bildirilmiştir (7, 11, 16).

Tanı Sorunları:

ALS'li hastaya en rasyonel yaklaşım herşeyden önce tanısının doğru konulması ile başlar. Çünkü ALS'ye benzeyen, etyolojisi farklı, daha selim seyirli ya da sağaltımı olabilen diğer hastalıkların, fatal seyirli ALS'den kesinlikle ayırt edilmesi çok önemlidir. Eğer ALS ise hastanın veya yakın akrabalarının, hastaya ait geri kalan ömrü nasıl değerlendireceklerini de bilmeleri gerekir. Sağaltımda Dünya Nöroloji Federasyonu, 1990 yılında El-Escorial kriterleri adı ile anılan ALS tanımlaması ve sınıflaması yapmıştır (4). Bu konunun ayrıntılarına girilmeyecektir. Kısa bir özet Tablo-1'de verilmiştir. Ancak klinik pratikte bu kriterlerin zaman zaman yetersiz kaldığı görülebilir. Ayrıcı tanıda en önemli zorluk hastalığın başlangıcında genellikle bulguların tanı için yetersiz, silik ve asimetrik olmasında kaynaklanmaktadır (16). Örneğin başlıca 4 tipte başlangıç semptomatolojisinden söz edebilir:

Progressif bulber / suprabulber felç şeklinde başlayabilir. Gerçekte ALS olgularını % 25' inde ilk belirtilerin böyle başladığı bildirilmiştir. Bunlar genellikle disartri, disfoni, disfaji, spastik gülme ve ağlamalar şeklindedir. Böylesi olguların önemli bir kısmını KBB uzmanları veya gastroenterologlara başvurur. Lüzumsuz birtakım incelemelerden geçtikten çok sonra bir Nörolog'a gönderilirler. Bu olgulardaki tanı gecikmesi diğerlerine göre çok daha önemlidir. Çünkü progressif bulber felç ile başlayan hastalarda yaşam süresi, ekstremitelerde başlayanlara göre daha kısadır.

Progressif musküler atrofi: Hiçbir pramidal tutuluş belirtisi göstermeyen ve sadece progressif kas at-

rofileri ile başlayan yani klinik olarak saf ön boynuz motor nöron tutuluşunun belirli olduğu hastalarda da tanı sorunu vardır. Bunlar diğer herediter ve akkiz-progressif kas atrofisi olguları ile karışabilir. En çokta Lenfoma gibi malignitelerle giden karsinomatoz nöropati, İnklüzyon cismi myozitisi, Hexoaminidase-A yetmezliği ve bazen multifokal motor nöropati ve hatta post-polio sendromu; başlangıçta ALS'yi anımsatabilir (11, 16). Dikkatli bir öykü araştırması, ayrıntılı klinik muayene ve EMG ile bu olguların çoğu ayırt edilebilir. Tüm bunlara rağmen bazı ALS olgularında, hasta ölünceye dek spinal kas atrofisinin, yalnız olduğu ve ancak nekropsisi ile subklinik piramidal sistem tutuluşu varlığı bildirilmiştir (16). Sporadik ALS'nin gelişim süreci içinde olguların çoğunluğunda klasik piramidal sistem klinik bulgularının eklendiği görülür.

Primer lateral skleroz: Çok daha seyrek olarak üst motor yolların ya da piramidal sistemin klinik olarak tutuluşu ile ALS başlayabilir. Bunlara primer lateral skleroz adı verilir. Belirli bir azınlığında yaşam boyu bu tabloyu korur ve sporadik ALS klinik boyutlarına varmaz. Ancak diğerlerinde klinik ve EMG olarak ön boynuz motor nöron tutuluşunun bulguları zaman içerisinde saptanır. Bu olgular daha çok geç yaşta beliren Familyal Spastik Parapleji ve hatta bazen MS ile karıştırılabilir. Sonraki tanı, görüntüleme yöntemleri ve diğer laboratuvar bulguları ile ekarte edilebilir.

Monomelik atrofi: Aslında ALS' nin başlangıçta en sık görülüşü, tek veya 2 komşu ekstremitede kas parezisi ve atrofisi olmasıdır (22). Böylesi başlangıçlar çoğu kez servikal veya lomber spinal/radiküler hastalıklarla karışabilir. Örneğin her iki kolda ve elde atrofilerle birlikte, altta spastik paraparezi oluşu, "Servikal spondilolitik miyelopati", servikal urlar ve siringomyeli ile karışabilir. Bu nedenle bazı hastalar sinir cerrahları veya ortopedist cerrahların aceleciliği ile cerrahi girişimlere maruz kalabilir. Bu nedenle böylesi durumlara düşülmesi, çok dikkatli nörolojik bakı yanında EMG ve görüntüleme yöntemlerinin en üst düzeyde uygulanması ile engellenebilir.

Keza alt ekstremitte unilateral bacak zaafi, örneğin bir düşük ayak veya unilateral bir quadriseps atrofisi ile ALS başlangıcı tanıtı karıştırılabilir. Lumbosakral akut / subakut diskopatı, dar kanal gibi gerekçelerle

*: Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tablo-1: ALS' de Tanı Kriterleri

3 Temel kriter :

- 1-Yaygın alt motor nöron (AMN) tutuluşu (Klinik ve / veya subklinik EMG).
- 2-Üst motor nöron (UMN) belirtileri.
- 3-Progressif olması

Tanı Sınıflaması

- 1-Definite ALS:** Beyin sapı, kol, gövde ve bacadan üçünde UMN + AMN belirtileri.
- 2-Probable ALS:** İki bölgede UMN + AMN belirtileri. UMN belirtileri AMN' nin yukarıdaki bölgelerde olmalı.
- 3-Possible ALS:** Bir bölgede UMN + AMN belirtileri ya da iki - üç bölgede UMN belirtileri (Monomelik ALS, Progressif bulber felç, Primer lateral skleroz gibi).
- 4-Kuşkulu ALS:** İki - üç bölgede AMN belirtileri (Progressif kas atrofisi ve diğer motor nöron sendromları gibi)

Tablo-2: ALS Tanısı için EMG Kriterleri

1. Üst ve alt ekstremitelerde kaslarında veya ekstremitelerde ve kranial kaslarda fibrilasyon ve fasikülasyonlar.
2. Aynı bölgelerde motor ünit aksiyon potansiyellerinde amplitüd ve süre artışı.
3. Motor sinir iletim hızları normal ancak distal ili atrofik kaslardan elde edilen motor iletimlerde, distal veya daha proksimal iletim yavaşlaması olabilir.
4. İleri atrofik ekstremitelerde dahi normal duyu sinir aksiyon potansiyeli ve duyu sinir iletim hızı.

erken ALS olguları ameliyat edilebilir. Şu halde orta yaşlı bir hastada monomelik bir kas parezisi ve atrofisi halinde her zaman ALS olasılığını düşünerek; görüntüleme yöntemleri yanısıra ayrıntılı bir EMG' ye başvurulması zorunluluğu vardır.

Daba nadir görülen ALS başlangıç örnekleri:

Bazen sadece kramp ve fasikülasyonlar, alt motor nöron tutuluşu öncesinde görülebilir. 50 yaş ve üzerinde bir hastada EMG' de alt motor nöron tutuluş varlığı olmasa bile bu olgularda "selim fasikülasyon" diye kestirip atmamak ve hastayı çok yakından izlemek gerekir (7).

Demans, ALS' li olguların %5'inden azında görülür. Frontotemporal ilımlı demansiyel görünümle birlikte olabilirler (17). Nadiren Frontotemporal demans, bazı periferik manifestasyonlarla birlikte erkenden ortaya çıkabilir ve hasta ilk kez bir psikiyatrist tarafından görülebilir.

ALS, temelde bir klinik tanıdır ve olguların yaklaşık % 75-80' inde de ergeç klasik anlamda üst ve alt motor nöron tutuluş kombinasyonu görülür. Halihazırda ALS' ye özgü bir biyokimyasal, elektrofizyolojik ve patolojik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tüm laboratuvar bulguları klinik verilerin ışığında değerlendirilir. Yaygın ön boynuz tutuluşunu göstermesi bakımından EMG önemlidir. ALS tanısı için EMG kriterleri Tablo-2'de gösterilmiştir (10, 14). Transk-

ranyal manyetik stimülasyon ile kortikal uyandırma eşliğinin yükselmesi, santral motor gecikmenin artışı ve kortikal olarak uyartılmış çizgili kas sessiz periyod süresinin kısalması oldukça tipik bulgular olarak bildirilmiştir (6, 8). Elektrofizyolojik testlerin önemi yaygın ön boynuz ve kortikospinal tutuluş varlığını göstermesi yanısıra diğer kanşabilen hastalıkları ekarte edebilmesidir. Görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal araştırmalarda diğer olasılıkları ekarte etme bakımından yerinde ve zamanında kullanılmalıdır.

ALS Patogenezi:

ALS'nin giderek multifaktöriyel bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır (7, 11). Hücre biyoloji açısından yoğun ve kompleks çalışmalar vardır (2, 11, 21). Genellikle hastalık ortaya çıkmadan aylar ve hatta yıllar önce çevresel bir faktörün veya faktörlerin motor nöronal sistemde tetik çekici rol oynadığı ve daha sonra nöronlar ve muhtemelen glialarda kapalı devre bir kaskat sistemi ile hücre dejenerasyonu oluşmaktadır. Bu hücre içi ve civarı olaylar sonucu üst ve alt motor nöron dejenerasyonu meydana gelmektedir. Hücre biyolojik mekanizmalar nasıl olursa olsun: hastalığın topoğrafik olarak hangi motor nörona başladığı konusunda yoğun bir tartışma devam etmektedir. Bu tartışmalara göre başlıca 3 kuram sözkonusudur:

- 1-ALS, kortikospinal motor nöron hastalığıdır ve

olay kortikal üst motor nöronlardan başlar. Bunun sonucu olarak 2. motor nöronlar ya da spinal motor nöronlar sekonder dejenerasyona uğrarlar (6, 8).

2- ALS, alt motor nöronların ya da spinal motor nöronların bir hastalığıdır. Sekonder olarak üst motor nöron ya da kortikal motor nöronlara yayılır (5, 8).

3- Kortikal ve spinal motor nöronlar aynı bir patolojik bir sürecin etkisi altında dejenere olurlar. Biri veya diğerinin belirgin tutuluşu diğerini patogenetik olarak etkilemez.

Bu 3 hipoteze ait değişik kanıtlar ve çelişkiler öne sürülmüştür. Bunların ayrıntılarına girilmeyecektir. Okuyucu bu konudaki "Review"lara bakabilir (5, 6, 8, 12, 13, 18).

Bugünkü egemen görüş ve toplanan bilgiler ALS'nin tek bir etyoloji ve / veya patogeneze çok; birden fazla nedenden meydana gelebileceği olasılığını kuvvetlendirmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ışığında ALS'de motor nöron dejenerasyonuna yol açan başlıca kuramlar arasında aşağıdakiler sayılabilir (1, 11, 19, 20).

- 1- Eksitotoksosite
- 2- Otoimmünite
- 3- Oksidatif stress + Eksitotoksosite
- 4- Bozulmuş nörotropizm
- 5-"Cytoskeletal" anormallikler.

Eksitotoksosite kuramı: Glutamat, memeli santral sinir sisteminde en önde gelen eksitator nörotransmitterdir (11, 19, 20). Kortikosipinal motor nöronların spinal motor nöronlara yaptığı sinapslarda major nörotransmitter glutamattır. Normalde üst motor nöron eksitasyonu ile glutamat molekülleri sinaptik yarığa düşerler ve spinal motor nöronlardaki (post sinaps) reseptör yerlerine giderek spinal motor nöronları depolarize ederler. Glutamat bu etkilerini postsinaptik bölgede NMDA reseptörleri ve non-NMDA (AMPA veya Kainat) reseptörleri yolu ile bağlanarak meydana getirir. Bu reseptörlerde normalde post sinaptik hücreye Na ve Ca girişini sağlarlar. Glutamat sinaptik yarığın ve ekstrasellüler çevreden glutamat transportörleri (taşıyıcıları) ile taşınırlar. Geri taşınma çevredeki glialar (astrositler) ve nöral elemanlar içine doğru olur. ALS' deki glutamat eksitotoksitesindeki muhtemel başlangıç noktalarından birisi işte bu glutamat taşıyıcı sistemlerinde bir defekt oluşmasıdır. Bu taşıyıcılar Eksitan Amino Asit Transportör' ün kısaltılmışı olarak EAAT olarak ifade

edilirler. Santral sinir sisteminde bu taşıyıcıların 4 alt gurubu saptanmıştır. EAAT₁ (veya GLAST), EAAT₂ (GLT-1), EAAT₃, EAAT₄ adı ile belirtilirler. Motor nöron havuzunda presinaptik terminalde sinaptik boşluktan astrositlere glutamatın geri salınımında EAAT₂ (GLT-1) taşıyıcı sistemi ön düzeydedir. Böylece glutamat molekülleri daha sonra presinaptik nörona geri dönme olasılığı bulur. Oysa ALS' de EAAT₂ de bir defekt sonucu sinaptik boşluktaki glutamat geri alınamaz, giderek artar. Artmış glutamat özellikle non-NMDA reseptörleri ile motor nöron içine alınmasında / birleşmesinde artış meydana gelir. Hücre içi kalsiyum akışı artar ve böylece motor nöron hücresi içi dejenerasyonu başlatan metabolik kaskat olayı tetiklenmiş olur. Sinaptik boşlukta artan glutamatın bir kısmı ekstrasellüler boşluğa ve oradan BOS' a geçer. ALS' de EAAT₂ (GLT-1)' nin astroglialarda yitimi gösterilmiştir. Kaybolan EAAT₂ (GLT-1)' nin % 20-40 kadarı da geniş kortikal piramidal motor nöronlara lokalize olarak saptanmıştır. Glutamata bağlı ekzitotoksitenin kendisinde karışık ve çok etmenlidir. Ancak ALS' de sağaltıma ışık tutması bakımından önem taşır. Glutamat inhibitörlerinin kullanılması lojik bir mantık içinde denenmektedir. Bunların klinik yararlılıkları tatmin edici düzeyde değildir. *Lamotrigine* (halen antiepileptik ilaç olarak kullanılmaktadır) glutamat serbest kalışını inhibe eder. Yapılan bir iki çalışmada yarar kanıtlanamamıştır. Bizim kişisel klinik deneyimimize göre *Lamotrigine*'in 150-200 mg /gün dozlarında verilmesi ile bacaklardaki krampları sık olan ALS' li hastalarda, kramplar kısa süre içinde kaybolmakta, ancak klinik gidiş üzerine olumlu bir etki meydana gelmemektedir (8, 15, 16). *Dextromethorphan*, başka bir NMDA reseptör antagonistidir. Günlük 150 dozlarında etkisiz bulunmuştur (16). *Riluzole* (amino-2-trifluorometoxy-6-benzothiazine) halen ALS' ye karşı, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve fakat yararı çok sınırlı olan bir glutamat inhibitörüdür. Riluzole glutamat serbest kalışını presinaptik olarak inhibe ederek ve eksitan aminoasitlerin etkilerinin post sinaptik olarak karıştırılarak glutamik sinaptik geçişi module eder. Riluzole ayrıca voltaja bağlı Na kanallarını bloke eder ve guanilat siklaz ile bağlantılı 2.cil ulak sistemini de etkiler. Elde edilen sonuçlara göre 1 yıllık tedavi sonunda plaseboya karşı Riluzole % 74 oranında yaşam süresini uzatmıştır. Riluzole' un erken dönemlerde ve en çokta bulber başlangıçlı ALS olgularında etkili olduğu bildirilmiştir. Riluzole sağaltımı sırasında karaciğer işlevleri yakından izlenmelidir. Günlük doz ortalama 100 mg / gündür (3, 11, 16). "*Branched chain*" *Amino Asit*' lerinde glutaminerjik bir mekanizma nedeni ile verilebileceği öne sürülmüştür. Dallenmiş zincirli aminoasitler örneğin L-Leucine / L-Isoleucine / L-valine, gibi. Bu

tedavide öne sürülen gerekçe, atipik ALS olgularında parsiyel glutamat dehidrogenaz yetmezliği olasılığıdır. Bu amino asitler glutamat dehidrogenaz enzimini aktive ederler, böylece glutamat metabolizması ve glutamat sinaptik geçişi değiştirilebilmektedir. Bu maddelerin klinik etkileri konusunda bulgular yetersizdir (16).

Otoimmünite kuramı: Sporadik ALS' de bir immunopatogenez varlığı ileri sürülmüştür (1, 7, 11). ALS' de otoimmün patogeneze ait bazı dolaylı veriler saptanmıştır: a) Örneğin sporadik ALS bazı otoimmün hastalıklarla anlamlı sıklıkta kombinasyon gösterir. Örneğin tiroid hastalığı ve paraproteinemiler gibi. b) Serumda monoklonal Ig G artışı saptanmıştır. c) Nekropside nöromusküler bağlantı, motor korteks ve omurilikte, immün kompleks depolanmaları görülmüştür. d) Deneysel olarak "immün mediated motor nöron" yitimi ile giden hayvan modeli yaratılmıştır ya da voltaja bağlı Ca kanallarına etki ile oluşan "immün ALS" deneysel olarak sıçanlarda gösterilmiştir. Bu hipoteze göre başlangıç noktası motor nöron perikaryon zarında voltaja bağlı Ca kanallarındadır. Nereden geldiği belli olmayan otoantikör birikimi bu kanal proteinlerine karşı meydana gelir. Aynı zamanda sporadik ALS' de nöron içi Calbindin ve Parvalbumin gibi Ca bağlayıcı proteinlerin, immünoreaktif olarak erkenden kaybolduğu bildirilmiştir. Şu halde motor nöron hücrelerinde Ca homeostazını değiştiren immün aracılı olayları meydana gelebilmektedir. Voltaja bağlı Ca kanalları aşırı olarak aktive olmakta ve Ca' un hücre içi akışı artmaktadır. Motor nöron ile temas eden glutamerjik nöronlarda da presinaptik terminalde Immünoglobulin ile indüklenmiş Ca iyonlarının içeri girişi hızlanmaktadır. Bu olayda glutamat artışını körükler ve glutamat ile çalışan kalsiyum kanal aktivasyonuna yol açar ve tekrar kalsiyum iyonunun içeri akışı hızlanır ve giderek bu durum motor nöronun ölümüne gider. Böylece immün aracılı olaylar, sekonder olarak eksitotoksik motor nöron yıkımını başlatabilmektedir. Sporadik ALS' de bu kurama bağlı olarak kortikosteroidler, immünsüpressifler, tüm beden lenfoid ışınlaması, plazmaferez ve interferon denenmiştir. Ancak hiçbirisi sporadik ALS' de olumlu bir klinik etki meydana getirmemiştir. Standart immünoşüpressif ajanların bu etkisizliğinin immün hipotezi dışlamadığı görüşü egemendir.

Oksidatif stress kuramı: ALS olgularının %90'ı sporadik formudur. Geri kalan % 5-10'unda otozomal dominant ve resesif heredite söz konusudur. Otozomal dominant ALS, sporadik ALS'den farksızdır ancak ortalama başlangıç yaşı 10 yıl kadar daha erkendir. Bu herediter gruba ait ailelerden %20'si, kromozom 21_q21_y2 bağlantılıdır ve bakır/çinko (Cu/Zn)

superoksit dismutaz (SOD1) enzimindeki mutasyonlarla birlikte gider (11). Otozomal resesif familyal ALS daha nadirdir. Tunus gibi çok sık kan akrabalığı olan ülkelerden bildirilmiştir. Hastalık çok daha genç yaşlarda başlar (2-23 yaş) ve süresi çok daha uzundur (15-20 yıl). Bu herediter tip, kromozom 2q33 ile bağlantılıdır. Cu/Zn süperoksit dismutaz geninin (SOD1) mutasyonları sonucu oksidatif hücre stresinin ALS' de başladığı bildirilmiştir. SOD1, süperoksit radikallerinin dismutasyonunu (O₂⁻) katalize eder ve hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çevirir. Familyal ALS olgularında bu Cu/Zn SOD1 aktivitesinin azaldığını yukarıda belirtmiştik. Bu durumda olasılıkla oksidatif yıkıma karşı hücrenin korunması azalır. Mutant SOD1 yolu ile hücre içi nörofilaman proteinleri yıkılır, anormal metal yüklenme veya bağlanmaları meydana gelerek motor nöron yıkılabilir ya da SOD1' in bizzat kendisi sitozolitik protein olarak mutasyon ile hücre bütünlüğünü bozarlar. Ancak sporadik ALS' de bu gen bozukluğu saptanamadığı için, SOD1 mutasyonunu genelleştirmek olası değildir. Ancak hücre içi serbest radikal koruyucu mekanizmalarında olası bir bozukluğun motor nöron içindeki nörofilaman proteinlerini harap edebileceği düşünülür ve nörofilaman yitiminde aksonal transportu bozacağı öne sürülür. Nörofilamanlar motor nöronların integritesini korumada önde gelen hücre organelleridir. Hücre iskeletini yaparlar (cytoskeletal) ve iki yönlü aksoplazmik akışı sağlamada çok önemli rol alırlar. Sporadik ALS' de nörofilamanların motor perikarya ve proksimal aksonlarda toplanmasının karakteristik bir bulgu olduğu söylenir.

Çevresel faktörler ve Ağır metal zehirlenmesi: ALS'deki motor nöron dejenerasyonunu başlatan olaylar ve nedenler muhtemelen yıllar önce ve ekzojen çevresel etmenlerle beraber oluşmaktadır (6, 7, 11). ALS' yi tetiklemede tek bir çevresel ajandan daha fazlası söz konusu olabilir. Yine muhtemel olarak, yaşam boyu multipl toksisite söz konusu olabilir. Epidemiyolojik çalışmalara göre bazı maddelerle kirletilmiş su içilmesi, ve ağır metallerle zehirlenme (kurşun, bakır, arsenik, alüminyum vb. gibi) neden olarak öne sürülmüş fakat kanıtlanamamıştır. ALS' de kronik metal zehirlenmesi kuramına dayanarak selasyon yapan ajanlar kullanılmış, fakat hiçbir yarar sağlanamamıştır.

Viral Etyoloji: Viral infeksiyon sonucu, muhtemelen poliovirus' una benzer bir virus ile ALS oluşabileceği öne sürülmüştür (5, 7, 11). Önceki poliomyelitis infeksiyonu ya da poliovirus partiküllerinin varlığı ile ALS arasında anlamlı bir ilişki kurulmağa çalışılmış ise de bu inandırıcı bulunmamıştır. Son zamanlarda sporadik ALS' de omurilikte Coxsack-

kie Virus-B varlığına ilişkin kanıtlar öne sürülmüştür.

Subklinik bir viral enfeksiyonda viral partiküllerin motor nöron distalinden örneğin motorson plaktan içeri girerek, nörotropizm ile akson proksimali ve motor nöron karyonuna ulaşırlar ve buradan da transsinaptik olarak 1. Motor nörona geçerler. Bu geçiş ile alt ve üst motor nöronlarda, interferon meydana gelişi ile beraber antiviral reaksiyonlara yol açarlar. Bunlar nöronlardaki yavaş aksonal transport mekanizmasını bozan buna da bir motor proteininin bozulması ve bu motor proteinin mikrotubuli ve filamanlarda hareket ve itilim yapması işlevini bozar. Bu özellikle motor aksonun ilk segmentlerinde oluşur. Bu durum "cytoskeletal" anormallikler kuramı içinde tartışılır. ALS' de perikaryon ve motor aksonun ilk segmenti içinde görülen nörofilaman değişimleri bu teori için destek olur. Keza ALS' nin alt motor nöron- dan başlayıp, üst motor nörona geçişi şeklindeki kuram için de patolojik temeli oluşturur. Bu kuramda

bozulmuş nörotropizm kavramı da destekleyicidir.

Bozulmuş Nörotropizm: Memelilerin embriyonik gelişiminde nöronlar aşırı üretim gösterirler ve bunu doğal hücre ölümü izler. Nöronların aşırı yitimi, trofik faktörlerle önlenir ve farklı nöron popülasyonu böylece korunmuş olur. Motor nöronlarda bu trofik faktörlerle korunur ve integritesi devam ettirilir. Çok sayıda trofik faktörler ya da büyüme faktörleri saptanmıştır (5, 11). Bunların hiçbiri seçici olarak kortikal motor nöron ve spinal motor nöronları korumaz. Nörotrofinler bir tür peptid grubudur ve Nerve Growth Factor (NGF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Neurotrophin 3, 4, 5 bunlar arasında sayılır. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) bir başka nörotrofindir ve eldeki veriler motor nöronları korumada önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. CNTF immün reaksiyonu, ALS' de omurilik ön boynuzunda ileri derecede azalmıştır. İnsülin Like Growth Faktörlerinde (IGF-1, IGF-2) ALS patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Fibroblast Growth Faktörlerinde (FGF) ayrı bir grubu oluştururlar. FGF' lerin ön boynuz hücrelerinde varlığı gösterilmiştir. Nörotrofik faktörler kullanılarak ALS' de tedavi olanakları düşünülmüş, araştırılmıştır. Araştırma ve tedavi denemeleri devam etmektedir. Özellikle CNTF, BDNF ve IGF ile ALS' de sağaltım denemeleri yapılmaktadır. Henüz kesin bir yargıya varılacak kadar birikim oluşmamıştır.

ALS' de patogenezi konusunu kapatırken aşağıdakileri tekrar vurgulamak gerekecektir.

1. ALS multifaktöriyel bir hastalıktır. Genellikle predispozisyon ve yaşlanmada buna dahildir.

2. Değişik ve muhtemelen süregelen nedenlerle toksik / biyolojik olaylar kaskadı sonucu motor nöronlar ölür.

3. ALS sadece bir motor nöron hastalığı değildir. Motor nöron hücrelerinin dejenerasyonuna ek olarak glial hücrelerinde hastalığa katkısı vardır.

4. Değişik türde tetik çektirilen hücre içi serbest radikal artışı hem nörofilamanlarda dejenerasyon artışına hemde bir yandan glutamat taşıyıcı sistemlerin yıkımına yol açar. Bu ikinci durum giderek glutamat eksitotoksitesisini artırır. Ve böylece meydana gelen kapalı devre kaskat sistemi içerisinde motor nöron ölümü meydana gelir.

ALS' de öne sürülen değişik patogenezlere göre yapılmış değişik medikal sağaltımlar Tablo 3 te gösterilmiştir.

Tablo-3: ALS' de Sağaltım Denemeleri

I – İmmünoterapi:

- Steroidler
- Tüm beden lenfoid ışınlaması
- Plazmaferez
- İnterferon

II – Vitamin ve "Antiradikal" sağaltım

- Vitamin – E, B12
- Selegiline
- N – Asetilsistein

III – Glutamaterjik İlaçlar

- Dextromethorphan
- Lamotrigine
- "Branched – Chain" aminoasitler
- Riluzole

IV – Motor nöron – Nörotropik faktörler (Nöroaktif sitokinler)

- "Ciliary Neurotrophic Factor"
- "Insuline – like Growth Factor"
- "Brain Derived Neurotrophic Factor"

V – Diğer Sağaltım Denemeleri

- Şelasyon yapan ajanlar
- TRH
- L – Dopa
- Amantadine
- Guanidine
- Naloxane
- Cytosine Arabinoside
- Bovine Ganglioside'leri
- Gabapentine

Kaynaklar:

- 1- Aprèl SH: Unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, Parkinsonism and Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 1981, 10, 499-505
- 2- Bajaj NPS et al: Alzheimer' s disease, amyotrophic lateral sclerosis and transgenic mice. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998, 64, 711-715
- 3- Bensimon G et al: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1994 330, 585-591
- 4- Brooks BR: El Escorial-World Federation of Neurology Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 124 (Suppl) 1994, 96-107
- 5- Chou SM, Norris, FH: Amyotrophic lateral sclerosis: lower motor neuron disease spreading to upper motor neurons. *Muscle and Nerve*, 1993, 16, 864-869
- 6- Eisen A: Comment on the motor neuron hypothesis. *Muscle and Nerve*, 1993, 16, 870-872
- 7- Eisen A: Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. *Muscle and Nerve*, 1995, 18, 741
- 8- Eisen A, Kim S, Pant B: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A phylogenetic disease of the corticomotoneuron. *Muscle and Nerve*, 1992, 15, 219-228
- 9- Ertas M, Uludağ B, Ertekin C: Slow motor conduction mainly limited to motor root in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*, 1996, 19, 1003-1008
- 10- Ertekin C: Sensory and motor conduction in motor neuron disease. *Acta Neurol. Scand.* 1967, 43, 499-512
- 11- Gutmann L, Mitsumoto H: Advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 47, (Suppl-2), 1996, 1-135
- 12- Kaji R, Kimura J: Editorial comments: Amyotrophic lateral sclerosis: what makes the direct corticospinal tract so vulnerable? *Muscle and Nerve*, 1993, 16, 872-874
- 13- Karpati G, Kimura, J: Amyotrophic Lateral Sclerosis: A critique of a hypothesis. *Muscle and Nerve*, 1992, 15, 224-226
- 14- Lambert EH, Mulder DW: Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clinic Proc.* 1957, 32, 441-446
- 15- Leigh PN: Amyotrophic Lateral Sclerosis and other motor neuron disorders. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1991, 4, 586-596
- 16- Leigh PN, Ray-Chaudhuri K: Motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1994, 57, 886-896
- 17- Neary D et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990, 53, 23-32
- 18- Pamphlett R, Kril J, Ming-Hng T: Motor neuron disease: a primary disorder of corticomotoneurons?. *Muscle and Nerve*, 1995, 18, 314-318
- 19- Plaitakis A: Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A hypothesis. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 3-8
- 20- Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J: The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in Amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1988, 24, 446-449
- 21- Posen DR et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with the familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 1993, 362, 59-62
- 22- Swash M: Amyotrophic lateral sclerosis: A phylogenetic disease of the corticomotoneuron? Comments on the hypothesis. *Muscle and Nerve*, 1992, 15, 226-228