

Diagnostyka elektrofizjologiczna w miastenii i zespołach miastenicznych

Electrophysiological diagnostics in myasthenia and myasthenic syndromes

Barbara Emeryk-Szajewska

Klinika Neurologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: miastenia, zespoły miasteniczne, diagnostyka

Key words: myasthenia, myasthenic syndroms, diagnostics

Badania elektrofizjologiczne należą do najważniejszych metod w rozpoznawaniu miastenii i zespołów miastenicznych. Są one wykonywane dla potwierdzenia rozpoznania nawet w przypadkach na pozór niebudzących wątpliwości diagnostycznych. Są szczególnie wartościowe na początku choroby, kiedy objawy kliniczne bywają niecharakterystyczne, dyskretnie, niekiedy ograniczone tylko do niektórych grup mięśni. Pozwalają na stwierdzenie obecności zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej (n-m) lub ich wyłączenie, ale nie rozstrzygają o rozpoznaniu miastenii. Zaburzenia transmisji n-m oprócz miastenii występują bowiem w zespołach miastenicznych oraz w wielu innych chorobach n-m. Trzeba też pamiętać, że prawidłowy wynik badania może zdarzyć się w miastenii, w przypadkach łagodnych, jeśli zastosowana metodyka badania była za mało czuła lub badany mięsień był zaoszczędzony klinicznie. Niekiedy nawet badanie prawidłowo wybranego układu nerw-mięsień i przeprowadzenie wszystkich rodzajów badań elektrofizjologicznych, nie daje wyniku jednoznacznego. Pomocne są wtedy testy farmakologiczne oraz oznaczenie obecności i miana przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Najważniejszymi metodami w wykrywaniu zaburzeń transmisji n-m są:

- elektrostymulacyjna próba nużliwości (RNS);
- EMG pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) z oceną *jitteru* [1–5].

Elektrostymulacyjna próba nużliwości polega na stymulacji wybranego nerwu bodźcem ponadmaksymalnym o różnej częstotliwości i odbiorze odpowiedzi ruchowej (odpowiedź M, CMAP) z mięśnia unerwionego przez ten nerw. Ocenia się amplitudę i pole kolejnych odpowiedzi, przy czym miarą stwierdzanych zaburzeń transmisji n-m jest spadek tych parametrów podczas stymulacji, zwany dekrementem miastenicznym.

Patofizjologia zmian zachodzących podczas elektrostymulacyjnej próby nużliwości

W synapsie podczas stymulacji zachodzą dwa przeciwstawne procesy. Pierwszym z nich jest postępujące pod wpływem stymulacji zmniejszanie się zasobów ACh, co powoduje spadek amplitudy potencjału płytki końcowej (EPP). W normie EPP jest zawsze znacznie wyższy od progu pobudliwości czynnościowego potencjału włókna mięśniowego (PCJR). Jest to tak zwany współczynnik bezpieczeństwa synapsy. Dzięki temu w czasie stymulacji w mięśniu zdrowym nie stwierdza się spadku amplitudy kolejnych odpowiedzi. W mięśniu miastenicznym EPP jest niższy niż w normie z powodu mniejszej liczby miejsc re-

ceptorowych w błonie postsynaptycznej, zdolnych do wiązania ACh: „współczynnik bezpieczeństwa” synapsy jest więc obniżony. Jeśli EPP ma amplitudę poniżej progu pobudliwości PCJR, nie dochodzi do jego powstania. To odbija się na odbieranej podczas badania odpowiedzi ruchowej (CMAP), która jest sumą PCJR, zależnych od amplitudy EPP i dochodzi do spadku amplitudy kolejnych potencjałów — dekrementu miastenicznego. Drugim z zachodzących podczas stymulacji procesów jest torowanie powstające w wyniku Ca^{2+} -zależnego mechanizmu uwalniania ACh, co prowadzi do chwilowej poprawy transmisji n-m, wyrażającej się zmniejszeniem dekrementu. Torowanie, ważne w diagnostyce miastenii i zespołów miastenicznych, obserwuje się podczas stymulacji bodźcami o częstotliwości > 5 Hz lub po aktywacji. W trakcie stymulacji mechanizm ten staje się niewystarczający i dochodzi do powtórnego, niekiedy znacznego spadku amplitudy kolejnych odpowiedzi. Jest to zjawisko zwane wyczerpaniem potężcowym. Dlatego w elektrostymulacyjnej próbie nużliwości stosuje się taką częstotliwość bodźców (2–3 Hz), która powoduje spadek amplitudy kolejnych odpowiedzi, w wyniku zmniejszenia zasobów ACh, ale jest za niska, aby wywołać torowanie.

W miastenii ważny jest prawidłowy wybór układu nerw-mięsień do badania. W chorobie tej selektywnie dotknięte są różne mięśnie, zwykle wcześniej i bardziej mięśnie opuszkowe i ksobne niż mięśnie odsiebne. Do badania wybiera się mięsień ze średnio nasiloną nużliwością i osłabieniem. Najłatwiejsze do badania są mięśnie odsiebne, ale są one mniej czułe w wykrywaniu patologii. Jeśli wynik badania z odbiorem z mięśni odsiebnych jest prawidłowy, należy rozszerzyć badanie o mięśnie ksobne o większej czułości.

Program badania diagnostycznego

Na początku badania należy ocenić amplitudę, kształt i powtarzalność odpowiedzi na pojedynczy bodziec. Amplituda pierwszej odpowiedzi jest obniżona tylko w bardzo ciężkich przypadkach miastenii, kiedy dochodzi do stałego, częściowego bloku n-m w wyniku trwałego zablokowania znacznej liczby miejsc receptorowych błony postsynaptycznej przez przeciwciała. Amplituda pierwszej odpowiedzi jest bardzo niska w zespole LEMS, co ma istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej. Następnie wykonuje się stymulację o częstotliwości 2–3 Hz i porównuje się amplitudę oraz pole 4. lub 5. odpowiedzi z pierwszą, określając w ten sposób tzw. dekrement miasteniczny. W mięśniu prawidłowym, przy tych częstotliwościach stymulacji, nie stwierdza się spadku amplitudy kolejnych odpowiedzi lub jest on niewielki, do 8–10%. W zaburzeniach transmisji n-m spadek ten jest znaczny. Dekrement miasteniczny jest miarą obecności i nasilenia bloku n-m. Istnieje kilka metod aktywacji zaburzeń transmisji n-m, przydatnych diagnostycznie, jak wysiłek przeciw oporowi (30 s) oraz aktywacja bodźcem tężcowym (20–30 Hz przez 2 s). Bezpośrednio po takiej aktywacji dochodzi do mobilizacji i wyrzucenia pewnej ilości ACh, co jest źródłem wzrostu amplitudy pierwszej odpowiedzi i zmniejszenia się dekrementu: jest to tak zwane torowanie potężcowe, dość charakterystyczne dla miastenii. Zjawisko to trwa krótko i już po 2–3 min pojawia się tak zwane wyczerpanie po-

teżcowe, przejawiające się nieraz znacznym nasileniem dekrementu. Ten okres trwa kilka minut i wiąże się ze zmniejszeniem zasobów transmittera-ACh i zablokowaniem wielu miejsc receptorowych. Dlatego program badania najczęściej obejmuje stymulację wstępną 3 i 10 Hz, potem aktywację wysiłkiem lub bodźcem teżcowym oraz serie 5 bodźców o niskiej częstotliwości (3 Hz), powtarzane w określonych odstępach czasu, na przykład bezpośrednio po aktywacji, po 1, 2, 3 i 4 minutach [3]. Wśród prób aktywacyjnych na szczególną uwagę zasługuje ogrzanie mięśnia (zaburzenia transmisji wzrastają ze wzrostem temperatury), miejscowym teście z kurarą oraz podwójnym teście schodkowym (niedokrwienie + wysiłek), których celem jest pogłębienie lub ujawnienie bloku n-m.

Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) jest najczulszą metodą w diagnostyce zaburzeń transmisji n-m, pozwalającą, za pomocą specjalnej elektrody, na odbiór zewnątrzkomórkowych potencjałów pojedynczych włókien mięśniowych. Odbiera się jednocześnie dwa potencjały, czyli tak zwaną parę potencjałów unerwionych przez ten sam motoneuron. Potencjał z pary o wyższej amplitudzie wyzwała swoją fazą wzrastającą podstawę czasu, tj. przebieg na oscyloskopie i wobec tego na każdym przebiegu ukazuje się w tym samym punkcie. W mięśniu zdrowym drugi potencjał pary ukazuje się w innym, ale zawsze stałym miejscu na ekranie, co zależy od stałej odległości obu włókien mięśniowych od siebie i stałym czasie przejścia przez synapsę. W zaburzeniach przekazywania n-m czas przejścia przez synapsę jest zmienny, niekiedy prawidłowy, po chwili znacznie dłuższy lub nawet następuje zablokowanie synapsy. Wobec tego drugi potencjał pary ukazuje się w różnych odległościach w stosunku do stabilnego pierwszego potencjału. Ta zmienność pozycji drugiego potencjału w kolejnych wyładowaniach, mierzona w μs , nazywana jest *jitterem* (zmiennosc, wahanie) i jest wyrazem zaburzeń transmisji n-m. Niekiedy dochodzi do zablokowania synapsy, a wtedy drugi potencjał nie ukazuje się na ekranie. Dowodem na obecność znacznych zaburzeń transmisji n-m jest więc wydłużenie *jitteru* oraz obecność blokowania. SFEMG, dzięki swej czułości, jest szczególnie przydatna w diagnostyce miastenii ocznej oraz w przypadkach wczesnych i wątpliwych. Powinno się ją stosować, jeśli wynik elektrostymulacyjnej próby nożliwości jest niejednoznaczny [5].

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS) występuje u osób z chorobą nowotworową, zwłaszcza z rakiem drobnokomórkowym płuca, a w około 1/3 przypadków ma podłoże wyłącznie autoimmunologiczne. Jego przyczyną są zaburzenia transmisji n-m o charakterze bloku presynaptycznego. Przeciwciała IgG skierowane przeciw kanałom wapniowym (typowi P/Q) zlokalizowanym w części presynaptycznej synapsy blokują je, utrudniając lub uniemożliwiając działanie Ca^{2+} zależnego mechanizmu uwalniania pęcherzyków ACh z części presynaptycznej synapsy. Przeciwciała te obecne są w około 85% przypadków LEMS.

Oto charakterystyczne cechy elektrofizjologiczne tego zespołu:

- bardzo niska amplituda odpowiedzi na pojedynczy bodziec (zwykle $< 1,0$ mV), co różni ten zespół zarówno od mięśnia zdrowego, jak też miastenicznego;

- spadek amplitudy kolejnych odpowiedzi podczas stymulacji 2–3 Hz, nieróżniący tego zespołu od miastenii;
- wyraźny wzrost amplitudy, czyli torowanie podczas stymulacji wyższymi częstotliwościami 10, 20, 50 Hz oraz po aktywacji ruchem przeciw oporowi lub bodźcem teżcowym. Wzrost ten na ogół jest bardzo znaczny, niekiedy przekraczający o kilkaset procent amplitudę pierwszej odpowiedzi. Najbardziej charakterystycznym objawem jest torowanie potężcowe lub po wysiłku przeciw oporowi. Wykonuje się wówczas stymulację (3, 10 Hz), potem poleca się choremu wykonać maksymalny wysiłek przeciw oporowi i powtarza się stymulację. Występuje wtedy znaczny wzrost amplitudy pojedynczych odpowiedzi i całego zapisu. Na podstawie opisanych zmian można odróżnić LEMS od miastenii. W badaniu SFEMG obraz w LEMS jest podobny jak w miastenii: charakteryzuje się wydłużonym *jitterem* i niekiedy blokowaniem. Natomiast podczas badania SFEMG metodą stymulacji aksonalnej, *jitter* obniża się przy wyższych częstotliwościach stymulacji, odwrotnie niż w miastenii.

Wrodzone zespoły miasteniczne (WZM) są rzadko rozpoznawaną heterogenną grupą schorzeń o podłożu genetycznym. Istnieją różne podziały tych zespołów. Międzynarodowe konsorcjum (1999) wyodrębniło 3 WZM: presynaptyczny, synaptyczny i postsynaptyczny. Ich diagnostyka opiera się przede wszystkim na badaniach genetycznych, morfologicznych płytki n-m i elektrofizjologicznych *in vitro*. Jednak standardowe badanie elektrofizjologiczne ma również znaczenie w diagnostyce WZM.

Zespoły presynaptyczne charakteryzują się niedoborem pęcherzyków synaptycznych z obniżonym uwalnianiem ACh. Podczas stymulacji niskimi częstotliwościami (2–3 Hz) nie stwierdza się dekrementu, który ujawnia się dopiero po aktywacji długą, kilkuminutową stymulacją o wyższej częstotliwości (10 Hz). Istnieje też WZM presynaptyczny, przypominający klinicznie i elektrofizjologicznie, zespół LEMS.

Zespoły synaptyczne polegają na braku cholinesterazy w szczelinie synaptycznej, co wydłuża działanie ACh na receptory błony postsynaptycznej. Stwierdza się spadek amplitudy potencjałów podczas stymulacji niskimi i wyższymi częstotliwościami. Podobnie jak w zespole wolnego kanału, stwierdza się podwójną odpowiedź M na pojedynczy bodziec.

Zespoły postsynaptyczne charakteryzują się zaburzeniem funkcji kinetycznych kanału ACh. Zespołów tych jest kilka — najważniejszy jest zespół wolnego kanału receptora ACh, w którym liczne mutacje w podjednostkach AChR powodują wydłużenie czasu otwarcia kanału receptora, nadmierną aktywność cholinergiczną, długotrwałą obecność jonów wapnia w szczelinie synaptycznej i uszkodzenie błony postsynaptycznej. W badaniach *in vitro* znaleziono wydłużenie MEPP i EPP. Potencjały te są dłuższe niż okres refrakcji czynnego potencjału włókna mięśniowego i dlatego pojawia się w tym zespole podwójna lub nawet wielokrotna odpowiedź na pojedynczy bodziec. Amplituda jej drugiego komponentu jest niższa niż pierwsza odpowiedź M. Podczas stymulacji 2–3 Hz stwierdza się dekrement obu

komponentów podwójnej odpowiedzi, przy czym jest on bardziej nasilony w drugim potencjale. Obecność podwójnej odpowiedzi jest dość charakterystyczna i ważna diagnostycznie. Innym zespołem jest zespół szybkiego kanału receptora ACh, spowodowany mutacjami w podjednostkach AChR, z zaburzeniami kinetyki kanału receptora: krótkim czasem i nieprawidłową częstością jego otwarcia. W badaniach *in vitro* stwierdzono obniżenie amplitudy i skrócenie czasu MEPP i EPP. Podczas próby elektrostymulacyjnej obecny jest dekrement kolejnych odpowiedzi.

Zespoły te są rzadkie, ale warto o nich pamiętać w diagnostyce elektrofizjologicznej.

Piśmiennictwo

1. Howard J.F. Neuromuscular transmission. W: Brown W.F., Bolton C.F., Aminoff M.J. (red.). Neuromuscular function and disease. basic, clinical and electrodiagnostic aspects. WB Saunders Company, Philadelphia, London 2002; 401–413.
2. Kimura J. (red.). Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Edition 3. Oxford University Press, Oxford, New York 2001; 239–283, 384–405, 753–777.
3. Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska H.M. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.). Choroby nerwowo-mięśniowe. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005; 251–280.
4. Oh S.J. (red.). Electromyography. Neuromuscular transmission studies. Williams & Wilkins, Baltimore 1988; 1–304.
5. Stalberg E., Trontelj J.V. Single fiber electromyography. Studies in healthy and diseased muscle. Raven Press, New York 1994; 1–291.

Ades do korespondencji: prof. dr hab. med. Barbara Emeryk-Szajewska
ul. Mickiewicza 18/26, 01–517 Warszawa
tel./faks: 0 22 839 06 77
e-mail: szajewsk@waw.pdi.net