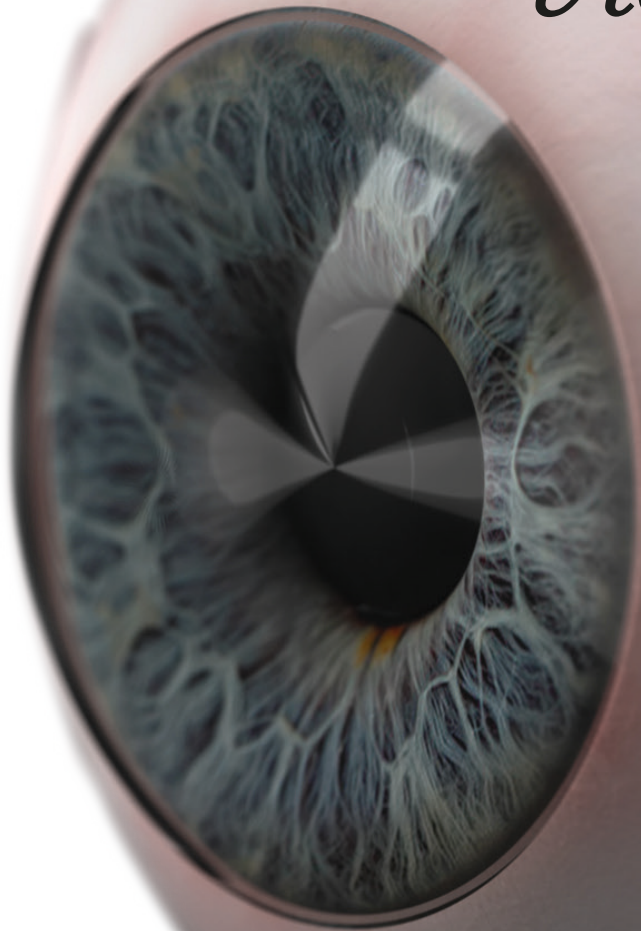


ALS

Ögonmus

*motståndskraft
vid ALS*



klernas

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är ett neurodegenerativt syndrom som innebär nervcellsdöd av både övre och nedre motorneuron vilket leder till förtvinning av skelettmuskulatur, förlust av viljestyrda rörelser och andningssvikt. Ögonmusklerna har visat sig ha särskilt unika egenskaper jämfört med annan tvärstrimmig muskulatur, där ögonmusklerna har visat sig vara mer motståndskraftig mot exempelvis ALS och Duchennes muskeldystrofi. När annan skelettmuskulatur förlorar sin funktion, bibehåller ögonmusklerna sin funktion även sent i sjukdomsförloppet vid ALS. I denna artikel av **Arvin Behzadi**, läkare och doktorand vid Umeå universitet, får du veta mer om ögonmusklernas unika funktion, struktur och motståndskraft vid ALS.

Ögonmuskler tillhör gruppen skelettmuskulatur vars funktion är att genom sina kontraktile egenskaper leda till rörelse. Muskelfibrer aktiveras genom att nervcellen frisätter signalsubstansen acetylkolin vid motorändplattan. Skelettmuskulatur kan bestå av olika typer av muskelfibrer där proteininnehållet i muskelfibrerna och fördelningen mellan olika typer av muskelfibrer avgör vilka egenskaper muskeln har. Fördelningen av olika typer av muskelfibrer i skelettmuskulaturen är beroende av muskelfibrernas innervation av motorneuron som sammantaget bildar en motorisk enhet. Sammansättningen av olika typer av muskelfibrer kan även

påverkas beroende på hur muskeln används. Muskelfibrer kan delas in i typ I-fibrer som kontraherar sig långsamt och har en hög uthållighet, typ IIa-fibrer som kontraherar sig snabbt och har en måttlig uthållighet, samt typ IIx-fibrer som kontraherar sig mycket snabbt men har en kort uthållighet. Muskelfibrer kan klassificeras i olika kategorier genom vävnadsinfärgning för bedömning av aktiviteten av enzymet *adenosintrifosfatas* eller immunohistokemisk infärgning av olika isoformer av proteinet *myosin heavy chain* (MyHC).

Ögonmusklerna kan delas in i ett inre lager som kallas för *global layer* och ett yttre lager som kallas för *orbital layer*.



Ögonmusklerna har visat sig ha en särskilt god motståndskraft vid en rad olika sjukdomar trots att sjukdomarna innehar vitt skilda patofysiologiska mekanismer.

Ögonmusklerna måste kunna utföra olika typer av rörelser som kräver olika egenskaper hos musklerna beroende på vilken uppgift som ska utföras. För att ögat ska kunna följa ett objekt som rör sig långsamt i synfältet måste ögonmusklerna utföra *smooth pursuit movements*, en viljestyrd rörelse som ställer stora krav på att ögats rörelser sker mycket långsamt samtidigt som de utförs stabilt när de följer ett objekt. För att ett objekt ska ses skarpt i synfältet (*ackomodation*), måste ögonmusklerna utföra *convergence* eller *divergence* så att objektet man tittar på hamnar rätt i förhållande till centralgropen (fovea) i gula fläcken (macula). *Sackader* som är små, snabba, ryckiga och viljestyrda rörelser kan exempelvis kombineras med *fixering* vilket händer när man exempelvis läser en text. Ögonmusklerna kan även utföra icke-viljestyrda *mikrosackader* för att motverka adaptation när ögat tittar rakt mot ett objekt för att bibehålla en skarp bild. Sammanfattningsvis måste ögonmusklerna således bestå av muskelfibrer som kan variera mellan att kontrahera sig mycket snabbt vid exempelvis sackader, mycket långsamt vid exempelvis *smooth pursuit movements*, och mycket träffsäkert när man vill se ett objekt skarpt som vid ackomodering, samtidigt som ögonmusklerna måste ha en mycket hög uthållighet. Ögonmusklerna innehar även ett mycket tätt nätverk av kapillärer,¹ vilket ger ögonmusklerna goda förhållanden att få nutrition och syresättning.

Ögonmusklerna skiljer sig avsevärt från annan tvärstrimlig muskulatur avseende funktion och struktur. Förutom MyHC-isoformer som exempelvis MyHCIIa som finns i muskelfibrer som kontraherar sig snabbt och MyHCI som finns i muskelfibrer som kontraherar sig långsamt, förekommer även andra ovanliga isoformer av MyHC i ögonmusklerna, som exempelvis MyHC extraocular muscle (MyHCeom).² Muskelfibrerna i ögonmusklerna har dessutom en mycket komplex sammansättning av olika isoformer av MyHC, där olika isoformer av MyHC kan förekomma i olika delar i en och samma muskelfiber.³ Beroende på var i ögonmuskeln man väljer att undersöka fördelningen i proteininnehåll för muskelfibrer, kan sammansättningen således se något anorlunda ut.

ÖGONMUSKLERNAS MOTSTÅNDSKRAFT VID OLIKA TYPER AV SJUKDOMAR

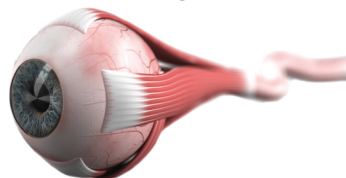
Ögonmusklerna har visat sig ha en särskilt god motståndskraft vid en rad olika sjukdomar trots att sjukdomarna innehar vitt skilda patofysiologiska mekanismer. Ögonmusklerna har exempelvis visat sig vara motståndskraftiga mot muskelsjukdomen Duchennes muskeldystrofi.⁴ Tidigare studier som undersökt ögonmusklerna vid ALS har visat sparsamt med atrofi och hypertrofi av muskelfibrerna,⁵ samt att motorändplattorna för ögonmusklerna hos patienter i slutskedet av ALS har visat sig vara bevarade,⁶ vilket indikerar en intakt innervering mellan muskelfibrer i ögonmusklerna samt motorneuronen som innerverar dessa muskelfibrer.

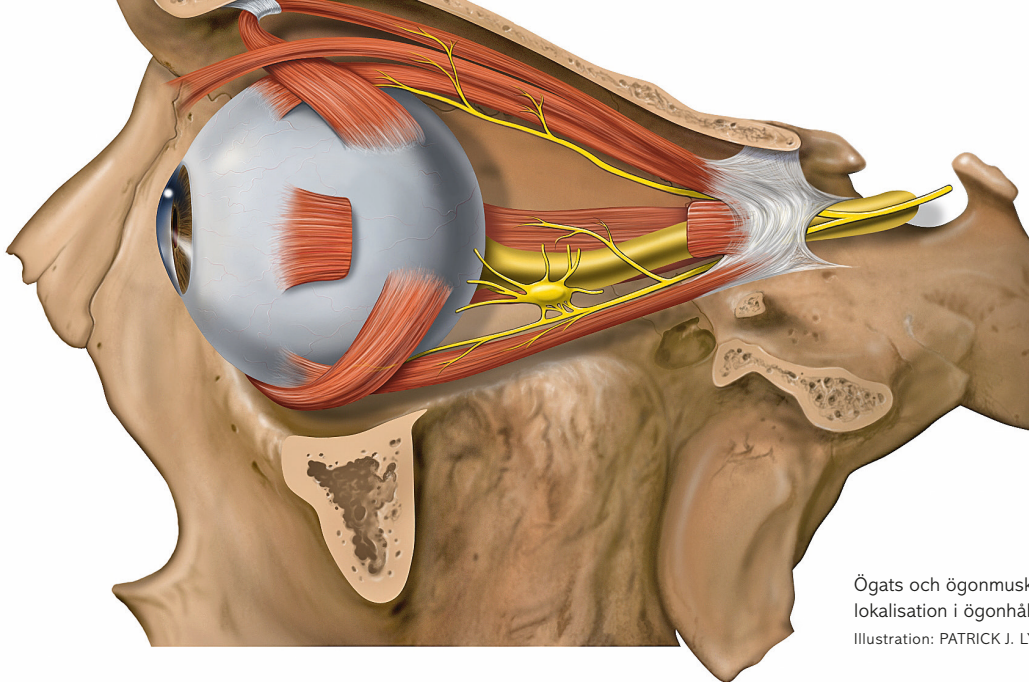
FÖRÄNDRING I SAMMANSÄTTNINGEN AV MUSKELFIBRER I ÖGONMUSKLERNA VID ALS

I vår studie har vi undersökt fördelningen av de tre stora grupperna av muskelfibrer som återfinns i ögonmusklerna genom att undersöka ögonmuskeln *rectus medialis* och använda antikroppar som fäster mot specifika isoformer av MyHC i muskelfibrerna.⁷ Muskelfibrerna som har kartlagts är muskelfibrer som innehåller MyHCIIa, muskelfibrer som innehåller MyHCI, samt muskelfibrer som inte innehåller MyHCIIa eller MyHCI, men som innehåller MyHCeom.⁷ Det vi har kunnat visa är att muskelfibrer som innehåller MyHCIIa i global layer minskar i andel, medan muskelfibrer som innehåller MyHCeom i global layer ökar i andel både vid spinal-onset och bulbar-onset ALS, jämfört med ögonmusklerna hos friska kontroller.⁷ Förändringen var även mer uttalad vid bulbar-onset ALS, där andelen muskelfibrer som innehåller MyHCeom i global layer var högre vid bulbar-onset ALS jämfört med spinal-onset ALS.⁷ Det vi också har kunnat visa är att minskningen i andelen av muskelfibrer som innehåller MyHCIIa i global layer var korrelerad med sjukdomens varaktighet hos patienter med spinal-onset ALS, vilket innebär att ju kortare överlevnad räknat från symtomdebut vid ALS, ju större förändringar noterades i andelen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHCIIa.⁷ Intressant nog såg vi ingen statistisk signifikant skillnad i sammansättningen av muskelfibrer i orbital layer, vilket skulle kunna indikera att muskelfibrerna i ögonmusklernas yttersta lager är mer motståndskraftiga mot ALS, oberoende av muskelfibertyp.⁷

INTAKT INNERVERING AV MUSKELFIBRER I ÖGONMUSKLERNA VID ALS

För att ytterligare kartlägga muskelfibrerna och förändringen i sammansättningen av muskelfibrer i global layer i ögonmusklerna hos patienter med ALS – och för att stärka våra resultat – har vi även undersökt muskelfibrernas innervering genom att använda antikroppar som fäster mot olika typer av *neurofilament* samt *synaptofysin* som är proteiner som finns i nervceller. För att finna motorändplattorna har även infärgning för acetylkolinreceptor *γ-subenhet* och *α-bungarotoxin* använts. Det vi har kunnat visa i global layer är att muskelfibrer som innehåller MyHCeom och som vi har visat ökar i andel i global layer vid ALS, även har en intakt innervering där neurofilament och synaptofysin var synliga vid motorändplattorna.⁷ Den intakta innerveringen av muskelfibrer som innehåller MyHCeom i global layer skulle kunna indikera att dessa muskelfibrer fortfarande har en aktiv funktion även i slutet av sjukdomsförloppet vid ALS och att motorneuronen som innerverar dessa muskelfibrer fortfarande fungerar och inte har degenererat.





Ögats och ögonmusklernas anatomiska lokalisation i ögonhålan (orbita).
Illustration: PATRICK J. LYNCH

” Ytterligare kartläggning av muskelfibrerna i ögonmusklerna och deras koppling till kranialnerv behövs, eftersom våra resultat skulle kunna indikera att en subgrupp av motorneuron i oculomotorius-kärnan inte påverkas i lika hög utsträckning vid ALS.

ÖGONMUSKLER OCH DERAS KOPPLING TILL KRANIALNERVER

Våra fynd indikerar en ökning av andelen av muskelfibrer som innehåller MyHC_{com} i global layer i ögonmusklerna och att innervationen till denna typ av muskelfiber i global layer är tillsynes bevarad i slutet av sjukdomsförloppet vid ALS.⁷ Vi har även sett att förändringen för andelen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHC_{com} i global layer är mer uttalad för gruppen bulbar-onset ALS,⁷ vilket är intressant ur ett kliniskt perspektiv eftersom vi tidigare har kunnat visa att gruppen bulbar-onset ALS har högre koncentration av neurofilament light chain i plasma och kortare sjukdomsduration jämfört med gruppen spinal-onset ALS.⁸



Våra resultat samstämmer dessutom med tidigare studier som visat att ögonmusklernas funktion är mer påverkad vid bulbar-onset ALS jämfört med spinal-onset ALS.^{9,10} Dessa resultat är intressanta eftersom isoformen MyHC_{com} inte återfinns i muskelfibrerna i armar eller ben och att ökningen i andel samt den intakta innervationen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHC_{com} i global layer vid ALS skulle kunna indikera att muskelfibrer som innehåller MyHC_{com} kan ha en roll i att ögonmusklerna bibehåller sin funktion även sent i ALS-sjukdomens förlopp.

Ytterligare kartläggning av muskelfibrerna i ögonmusklerna och deras koppling till kranialnerv behövs, eftersom våra resultat skulle kunna indikera att en subgrupp av motorneuron i oculomotorius-kärnan inte påverkas i lika hög utsträckning vid ALS. Att kartlägga denna subgrupp av motorneuron och vilka mekanismer dessa motorneuron använder sig av för att vara mer motståndskraftig mot ALS skulle kunna öppna upp möjligheten till nya behandlingsstrategier.



Foto: PATRIK HJELT

ARVIN BEHZADI
Läkare och doktorand,
Institutionen för klinisk vetenskap,
Neurovetenskaper, Umeå universitet
arvin.behzadi@umu.se

Referenser

1. Kjellgren D, Thornell LE, Virtanen I, Pedrosa-Domellöf F. Laminin isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4233-4239.
2. Kjellgren D, Thornell LE, Andersen J, Pedrosa-Domellöf F. Myosin heavy chain isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1419-1425.
3. McLoon LK, Park H, Kim J-H, Pedrosa-Domellöf F, Thompson LV. A continuum of myofibers in adult rabbit extraocular muscle: force, shortening velocity, and patterns of myosin heavy chain colocalization. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111:1178-1189.
4. Kaminski HJ, Al-Hakim M, Leigh RJ, Bashar MK, Ruff RL. Extraocular muscles are spared in advanced duchenne dystrophy. *Ann Neurol* 1992; 32:586-588.
5. Ahmadi M, Liu JX, Brännström T, Andersen PM, Stål P, Pedrosa-Domellöf F. Human extraocular muscles in ALS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:3494-3501.
6. Liu JX, Brännström T, Andersen PM, Pedrosa-Domellöf F. Distinct changes in synaptic protein composition at neuromuscular junctions of extraocular muscles versus limb muscles of ALS donors. *PLoS One* 2013; 8:e57473.
7. Behzadi A, Tjust AE, Liu J-X, Andersen PM, Brännström T, Pedrosa Domellöf F. Myofiber Type Shift in Extraocular Muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; 64:15.
8. Behzadi A, Pujol-Calderón F, Tjust AE, et al. Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics. *Sci Rep* 2021; 11:22128.
9. Kang BH, Kim JI, Lim YM, Kim KK. Abnormal Oculomotor Functions in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurol* 2018; 14:464-471.
10. Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, et al. Slow saccades in bulbar-onset motor neuron disease. *J Neurol* 2010; 257:1134-1140.