



EL SÍNDROME DE LAMBERT-EATON UNA SINAPTICOPATÍA PRESINÁPTICA¹

LAMBERT-EATON SYNDROME, A PRESYNAPTIC DISEASE

Guerrero Figueroa Roberto M.D²

Correspondencia: jefedeinvestigaciones@gmail.com

Recibido para evaluación: Marzo-12-2010 - Aceptado para publicación: Abril-12-2010.

RESUMEN

Un total de cinco pacientes con diagnóstico de síndrome miasténico de Lambert-Eaton fueron estudiados utilizando técnicas electrofisiológicas. Los resultados presentados en este artículo demuestran que la patogenia del síndrome de LEMS es producida por un mecanismo autoinmune, que afecta la sinapsis neuromuscular, bloqueando a través de anticuerpos subunidades de los canales iónicos terminales axonales para el Ca²⁺ y alterando los mecanismos básicos de recaptación de Ach a nivel de receptores presinápticos. **Rev.cienc.biomed. 2010, 1(1): 128-135.**

PALABRAS CLAVES

Síndrome de Lambert-Eaton. Canales de calcio. Receptores presinápticos.

SUMMARY

Five patients with the diagnosis of Lambert-Eaton syndrome were studied using electrophysiological techniques. The results present in this paper demonstrated that the physiopathology of LEMS is produced by an autoimmune mechanism that impair presynaptic release of acetylcholine. Antibodies against calcium channels and presynaptic receptors have a role in the presynaptic physiopathology of this disorder.

KEYWORDS

Lambert-Eaton syndrome. Calcio channels. Presynaptic receptors.

¹ El presente artículo es reproducción de la publicación original realizada en la Revista Acta Médica de Cartagena 1996; 5 (3): 101-107. Se reproduce con autorización, para honrar la obra del maestro. Intencionalmente los diagramas y los trazados son reproducidos fielmente del original, por ello pueden estar pixelados.

² Médico Neurofisiología. Profesor titular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

INTRODUCCIÓN

Al revisar la literatura de las ciencias medicas observamos que durante todas las épocas la investigación clínica he recibido el soporte científico de las ciencias básicas. Si tomamos como ejemplo una enfermedad clínica neurológica, miastenia grave, descrita en 1672 por Thomas Willis en su libro "La fisiología y la anatomía patológica de la debilidad muscular", el autor considera la afección como una debilidad fatigable de la unidad neuromuscular de las extremidades (1).

En la década de los 50, Lambert, dedicado al estudio electrofisiológico de la miastenia grave, publica por primera vez en el año de 1956 un artículo titulado "Defects of neuromuscular transmission in síndromes recibe en el año de 1956, el nombre de Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) (3), el cual actualmente es considerado una enfermedad autoinmune que se manifiesta en personas adultas, observándose con mayor frecuencia en hombres que padecen de carcinoma bronquial, con células en avena y con una frecuencia menor en mujeres con un evidente trastorno gástrico o autoinmune. En un 70% de quienes padecen el síndrome LEMS se descubre inicialmente, o llega a desarrollarse, una neoplasia maligna, cuya mayor incidencia la tiene el carcinoma broncopulmonar, aunque ocasionalmente, se han descrito pacientes con neoplasias malignas ováricas o gastro-intestinales. Pese a que la patogenia no es del todo conocida, la importancia de su reconocimiento y diagnóstico está dada por el hecho que puede proceder, incluso en años, a la aparición de una neoplasia maligna, haciendo que con el seguimiento adecuado aumenten las posibilidades de supervivencia de los pacientes. En la clínica, la existencia del síndrome puede sospecharse en pacientes con síntomas de debilidad proximal de los miembros, alteración de la movilidad de las rodillas y tobillos, asociado con sequedad de boca y ausencia de lagrimas. Ocasionalmente en algunos pacientes se observan parestesias, impotencias y ptosis con ausencia completa o disminución de los reflejos tendinosos profundos.

CONCEPTO DE UNIDAD NEUROMUSCULAR.

La unidad neuromuscular, constituye el sustrato estructural de la fisiopatogenia del síndrome de LEMS y para facilitar la comprensión de este artículo, es necesario proporcionar un breve resumen anatomo-fisiológico que registre el proceso de transmisión de los impulsos o mensajes que viajan, haciendo relevo (relevar=hacer sinapsis), entre los elementos de la unidad (fig.1).

Los elementos anatómicos son tres: la motoneurona inferior, células de Renshaw o interneurón inhibitorio y la fibra muscular con sus pliegues de unión o membrana muscular que recibe el nombre de sarcolema.

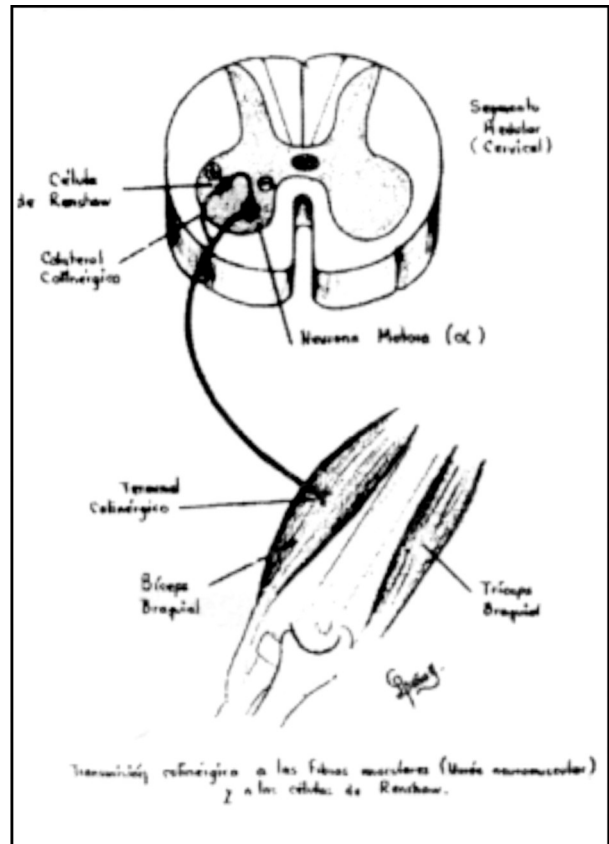


FIGURA 1.

La comunicación entre neuronas, entre una neurona y la fibra muscular, depende de zonas específicas en las que se establecen contactos muy estrechos entre membranas; estas zonas, están morfológicamente especializadas y se conocen como sinapsis. Desde un

punto de vista fisiológico, la sinapsis puede considerarse que consta de tres componentes: la neurona o el proceso neuronal que emite la señal, el elemento postsináptico, y el tercer componente es la propia señal, de la que depende la comunicación entre el componente pre y postsináptico. La naturaleza de esta señal, determina la existencia de dos tipos básicos de conexiones sinápticas: las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas. En las sinapsis eléctricas, la comunicación se lleva a cabo mediante el paso directo de corriente eléctrica entre el elemento pre y postsináptico. En las sinapsis químicas, la comunicación se realiza mediante un intercambio químico, el neurotransmisor, que es liberado por la neurona presináptica y actúa sobre el componente postsináptico.

En la unidad neuromuscular, el terminal axonal de la motoneurona, presenta abundantes vesículas sinápticas y mitocondrias, así como la ausencia de ribosomas y retículo endoplasmático rugoso. Estas vesículas presinápticas contienen acetilcolina (ACh), que se libera de manera continua hacia la hendidura sináptica, mediante un proceso de exocitosis.

La liberación del neurotransmisor se realiza cuando los potenciales de acción pasan por la parte terminal del axón presináptico, antes de llegar a los botones terminales y abren los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes del voltaje y penetra el Ca^{2+} dentro el axón terminal, para activar el proceso de exocitosis. Al menos, en la unión mioneural y en algunas uniones sinápticas en el cerebro, el transmisor se libera entre las densas zonas de electrones llamadas zonas activas que se extienden a lo largo de la membrana de la terminal presináptica. Las zonas activas constan de dos formaciones paralelas de varias partículas de la zona activa dispuesta en dos hileras por formación. Estas partículas de la zona activa representan las vías de Ca^{2+} sensible al voltaje y envuelta en el proceso de la liberación del neurotransmisor.

El neurotransmisor liberado se difunde a través de la hendidura sináptica y se une a proteínas específicas, llamadas receptores, situadas en los pliegues de unión del comportamiento postsináptico, formando una estructura muy

contorneada que sirve como receptáculo para el terminal de la neurona motora. La unión del neurotransmisor con el receptor situado en la membrana postsináptica, origina el complejo transmisor receptor (Fig. 2). Que es responsable por la apertura de los canales iónicos para el sodio.

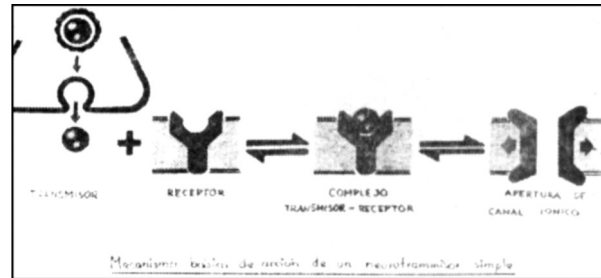


FIGURA 2.

Diagrama demostrativo del mecanismo básico de liberación del neurotransmisor acetilcolina, en búsqueda del receptor colinérgico, para formar el complejo transmisor-receptor dando origen a la apertura del canal iónico del sodio.

El receptor para la acetilcolina (AChR), es una proteína alostérica transmembranal, localizada en los pliegues de unión postsináptica integrada por cinco subunidades con una estequiometría de $\alpha 2\beta\gamma\delta$ (4). Existe un sitio de unión para la acetilcolina en cada subunidad α y, cuando se unen en esta forma las moléculas de acetilcolina, inducen un cambio de configuración en la proteína. Esto aumenta la conductancia de sodio (Na^+), y de otros cationes, la entrada resultante Na^+ , conduce un potencial despolarizante. La acetilcolina debe ser rápidamente removida de la sinapsis para que ocurra la repolarización.

La eliminación ocurre por la hidrólisis de acetilcolina a colina y acetato, reacción que es catalizada por la enzima acetilcolinesterasa. Esta enzima también recibe el nombre de colinesterasa verdadera o específica y, está localizada en la parte inferior de los pliegues de unión y la placa muscular.

La liberación del neurotransmisor que se encuentra almacenado en las vesículas sinápticas es de alrededor de 5.000 a 20.000 moléculas por vesículas y la liberación se realiza en "cuanta" hacia la hendidura sináptica, permitiendo que se abran 1.000 a 2.000 vías de iones de AChR que dan origen a una corriente que, a su vez, produce una

despolarización subumbral de la región de la placa terminal, lo cual recibe el nombre de ruido transináptico o potencial en miniatura de placa mioneural (MEPP).

La técnica de registro en microáreas de membrana o de "path-clamp" permite estudiar en forma directa las características cinéticas de canales iónicos activados, a nivel de la membrana presináptica y postsináptica de la unidad neuromuscular. Utilizando esta técnica, se ha demostrado que el calcio es el único ión cuyo flujo a través de la membrana presináptica, es necesario para desencadenar la liberación del neurotransmisor.

Los registros simultáneos del comportamiento presináptico y postsináptico de la sinapsis, han permitido observar que la amplitud de la respuesta postsináptica, es proporcional a la amplitud de la corriente de calcio presináptica y, utilizando tetrodotoxina (TTX) se puede bloquear los canales de sodio voltaje-dependientes, los cuales son responsables por la generación del potencial de acción. Este bloqueo de canales de sodio también puede ser realizado por el factor autoinmune impidiendo que la acetilcolina logre atarse al receptor presináptico o postsináptico. Tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periférico existen dos tipos de receptores para la acetilcolina con mecanismos de acción diferentes: nicotínicos y muscarínicos.

El primero, localizado a nivel de la placa terminal de la fibra miogénica, es activado por la nicotina y bloqueado por el curare, mientras que el segundo, localizado en las terminaciones no mielínicas que el axón terminal, es activado por la muscarina y bloqueado por la atropina o el hexametonio. La unión de la acetilcolina con el lugar activo del receptor nicotínico causa la apertura de un canal permeable al sodio y al potasio, lo que lleva a la despolarización de la membrana postsináptica.

En cambio, el receptor colinérgico muscarínico no ha sido completamente caracterizado a nivel molecular, pero se sabe que una variedad de células centrales y periféricas responden a la estimulación muscarínica de forma diferente. Sin embargo, es conocido que los receptores muscarínicos localizados en los

terminales presinápticos de la motoneurona, participan en la recaptación y en la regulación de la liberación del neurotransmisor.

FISIOPATOGENIA DE LA UNIDAD NEUROMUSCULAR

Guerrero Figueroa R. (5) clasifica las enfermedades de la unidad neuromuscular con base en un concepto fisiológico (Fig.3) que depende de la motoneurona alfa, su axón con todas sus ramas terminales y todas las fibras musculares que inerva el axón. La motoneurona constituye el origen de una vía final común a través de la cual se transmiten todos los impulsos a la musculatura esquelética. Esta clasificación facilita la diferenciación entre las enfermedades de la unidad neuromuscular con las del SNC que afectan principalmente la medula espinal, el cerebro o ambos. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es considerado como una sinaptopatía presináptica.

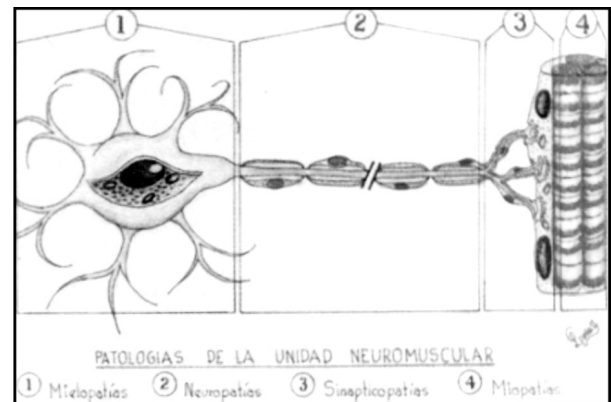


FIGURA 3. Diagrama demostrativo de la fisiopatología de la unidad neuromuscular. - 1. Mielopatías - 2. Neuropatías - 3. Sinaptopatías - 4. Miopatías.

En esta enfermedad la insuficiencia de la transmisión neuromuscular se debe a la liberación de un número insuficiente de cuantas de acetilcolina a partir de la terminal nerviosa por cada impulso nervioso (6-8). Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la insuficiencia en la liberación del neurotransmisor se debe a un bloqueo mediado por anticuerpos, en determinadas subunidades proteicas o canales para Ca^{2+} localizados a nivel de los terminales axonales de la motoneurona (9-11). Por otra parte se ha considerado en síndrome de LEMS como una

enfermedad autoinmune, con la existencia de un anticuerpo monoclonal que tiene la función homóloga con la sinaptotagmina de la membrana de vesícula sináptica y con propiedades químicas similares a la inmunoglobulina (IgG) de los pacientes con LEMS (12-15). Sin embargo, y muy a pesar de un gran número de trabajos realizados con la sinaptotagmina, todavía no está definida la relación que existe entre ésta y la vía de Ca^{2+} (16-18).

RECuento NEUROFISIOLÓGICO

Hasta el momento actual es necesario efectuar estudios electrofisiológicos para lograr hacer el diagnóstico del síndrome de LEMS, los resultados de otros estudios básicos de laboratorio, incluidos los enzimas moleculares, son normales y no se han identificados marcadores séricos específicos. Estudios neurofisiológicos realizados en la unidad neuromuscular de una persona normal son demostrativos de potenciales evocados elicitados por un estímulo umbral, guardando relación en la amplitud de voltaje entre el registro presináptico axonal y el registro postsináptico obtenido a nivel de la fibra miogénica (Fig.4). En cambio, un análisis de registros obtenidos por Elqvist and Lambert (19689 (6) en la unidad neuromuscular de un paciente con diagnóstico de síndrome miasténico asociado con carcinoma broncogénico, fueron demostrativos de potencial de acción postsináptico con amplitud anormalmente baja, comparada con el potencial de acción presináptico. La estimulación repetida a razón de 2-3Hz hace evidente la existencia de un defecto en la transmisión neuromuscular, que fue postulada por los autores como una insuficiencia en la liberación cuántica de acetilcolina y proporcionó la primera identificación que el mecanismo patógeno del LEMS comprende un deterioro de la entrada del Ca^{2+} a nivel de las terminales axonales motoras (fig.5).

Sin embargo, a niveles de unos 10 a 50 Hz hay un notable incremento de la amplitud de la respuesta evocada postsináptica (2 a 20 veces el calor original).

Estos resultados electrofisiológicos nos conducen a investigar la existencia de un

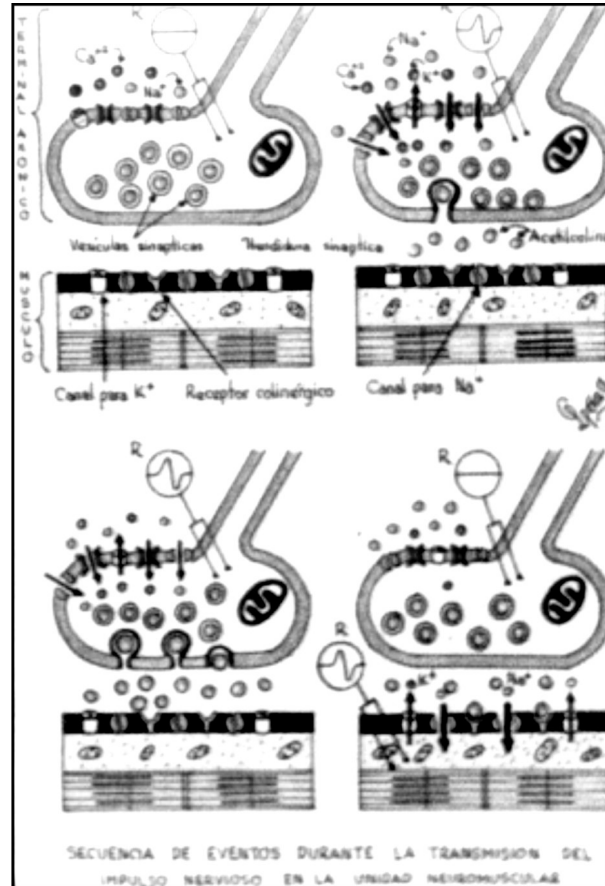


FIGURA 4.

Diagrama demostrativo de la secuencia de eventos durante la transmisión del impulso nervioso en la unidad neuromuscular. Observe: el terminal axónico con sus vesículas sinápticas y dentro el neurotransmisor acetilcolina. El fascículo miogénico con sus receptores colinérgicos y proteínas canales para el Na^{+} y K^{+} . EL potencial de acción durante la apertura de canales para el Ca^{2+} .

mecanismo más complejo, envuelto en la entrada del Ca^{2+} , y consiste: 1). En el síndrome de LEMS la estimulación de baja frecuencia y esporádica de 1 a 3 Hz induce un bloqueo parcial de algunas subunidades específicas que regulan la entrada rápida del Ca^{2+} , en el terminal axonal presináptico, sin modificar o alterar la función fisiológica de otras subunidades que son responsable por la entrada lenta del Ca^{2+} al axón terminal, permitiendo la liberación cuántica de ACh a la hendidura sináptica y como causa de la persistencia del potencial en miniatura (MEPP) o ruido transináptico; 2). La alteración o bloqueo parcial de subunidades para el Ca^{2+} hace que el contenido cuántico medio de ACh liberado al espacio sináptico, durante la

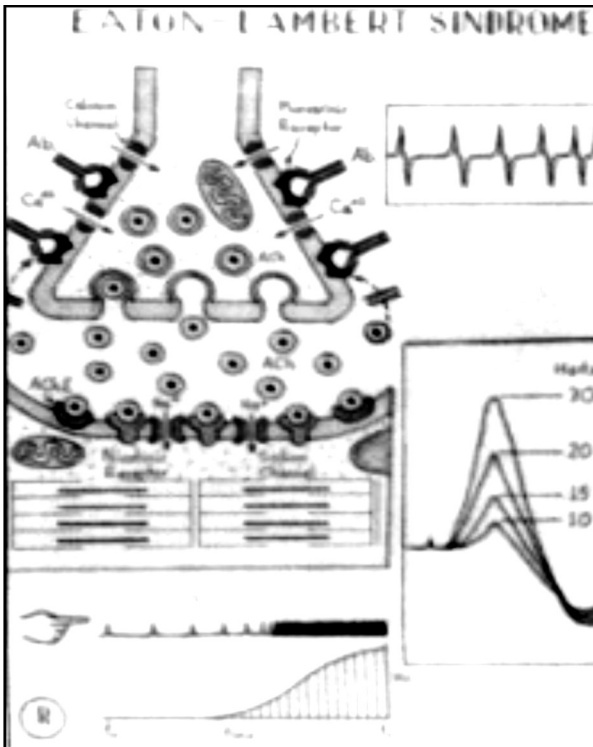
**FIGURA 5.**

Diagrama demostrativo de una sinaptopatía con alteración presináptica durante el síndrome miasténico LEMS. Observe el axón terminal y el bloqueo de los receptores presinápticos y de los canales para el calcio por anticuerpos autoinmunes. Observe el espacio sináptico con las cuantas de ACh. Los receptores postsinápticos formando el complejo transmisor-receptor. Finalmente, note un incremento en amplitud del voltaje de los potenciales de acción postsinápticos durante la estimulación repetitiva a una frecuencia de 10-15-20 y 30 Hz.

estimulación a baja frecuencia, sea menor y como consecuencia la reducción ligera en la amplitud del potencial de acción postsináptico; y 3). La estimulación a frecuencia por encima de 5 a 50 Hz además activa el bloqueo de receptores presinápticos a nivel de las terminales axonales impidiendo el mecanismo básico de recaptación del neurotransmisor y, como resultado, una mayor cantidad de ACh en el espacio sináptico que induce el incremento en la amplitud del voltaje del potencial postsináptico miogénico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Un total de cinco pacientes de ambos sexos (tres hombres y dos mujeres) mayores de 55 años, dos hombres con diagnóstico de enfermedad neoplásica del sistema respiratorio, un hombre con enfermedad maligna del sistema

digestivo, una mujer con neoplasia maligna ovárica y una mujer en la que el diagnóstico definitivo no ha logrado ser establecido. La actividad eléctrica miogénica fue registrada en un electromiograph II, modelo Flexlinex marca Medical Instrument Co. a través de micropipetas y microelectrodos hechos de acero inoxidable por Grass Instrument Co.

Los potenciales de acción fueron evocados o provocados por la activación eléctrica (estimulación) de un tronco nervioso periférico como los nervios mediano y cubital a nivel del antebrazo y registro a nivel de la muñeca para obtener los potenciales de acción presinápticos del paquete axonal del nervio mediano o del cubital y a nivel de mano para registrar los potenciales de acción sinápticos. Estos potenciales de acción fueron registrados a través de microelectrodos de conexiones múltiples, los cuales fueron hechos de acero inoxidable en la punta. La distancia entre una punta y otras de los electrodos con conexiones múltiples fue de 300u. Estos potenciales evocados de acción fueron amplificados a través de preamplificadores Tektronix tipo 122 con una fuente de poder Tektronix tipo 125 y desplegado en la pantalla de un osciloscopio de doble rayo marca Tektronix tipo 502A.

La promediación electrónica de los potenciales de acción se llevó a cabo con Soectrum Amalyzer tipo 315 modificado y la superimposición de estos potenciales fueron desplegados en un graficador electrónico y fotografiados con una cámara de osciloscopio C27 marca Tektronix. Para la liberación de estímulos electrónicos se utilizaron estimuladores marca Grass Model 54 usando pulsos rectangulares bifásicos. Además, la técnica "path-clamp" fue utilizada para estudiar en forma experimental la cinética de canales iónicos activados por el cambio inducido por el potencial de acción y por ligandos. Esta técnica consiste en la aproximación de una micropipeta de vidrio a la superficie de la membrana celular hasta cuando se obtiene aislar eléctricamente una microárea de membrana (resultados de Guerrero-Figueroa para ser publicados).

RESULTADOS

Actividad eléctrica unitaria presináptica y postsináptica de la unidad neuro muscular. En todos los pacientes se realizaron de potencial

evocado de acción a nivel presináptico axonal y postsináptico a nivel de la fibra miogénica con microelectrodos de acero inoxidable de conexiones múltiples. Los registros simultáneos del axón terminal presináptico y la fibra miogénica postsináptica (fig.6A), en asociación de una marcada disminución en la amplitud de voltaje del potencial de acción presináptico (fig. 6B), y ocasionalmente ausencia de los potenciales de acción presináptico durante la estimulación eléctrica sostenida a razón de 40 a 50 Hz (fig. 7).

La figura 8 y 9 fueron realizadas con un graficador electrónico y son demostrativas de los cambios en los potenciales de acción presinápticos durante la estimulación ascendente a razón de 10 a 50 Hz (figuras 8 - 9). La figura 8A muestra la reducción en la amplitud de voltaje de los potenciales de acción en la amplitud de voltaje de los potenciales de acción postsináptico (fig. 8B). Estos resultados obtenidos durante registro simultáneo a nivel postsináptico y a nivel presináptico (fig. 9) son demostrativos de la divergencia en la amplitud de voltaje de los potenciales de acción pre y postsinápticos de la unidad neuromuscular de un paciente con el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (fig.9)

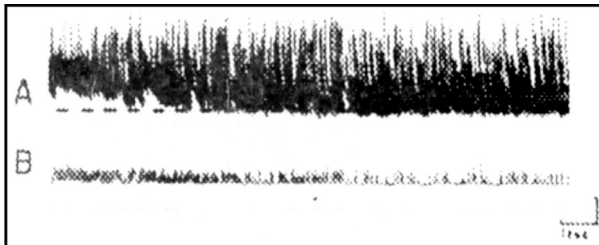


FIGURA 6. Demostrativa de registro unitario simultáneo de actividad postsináptica = A y de actividad presináptica = B durante la estimulación ascendente de 10 a 50 Hz. Observe el incremento de amplitud de voltaje en el registro postsináptico y la marcada estimulación en la amplitud de voltaje en el registro presináptico.

DISCUSIÓN

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es considerado en este trabajo como una enfermedad autoinmune, con una fisiopatogenia a nivel sináptico de la unidad neuromuscular. Se ha sugerido, durante varias décadas, que el sustrato de la patología radica a nivel presináptico, deteriorando

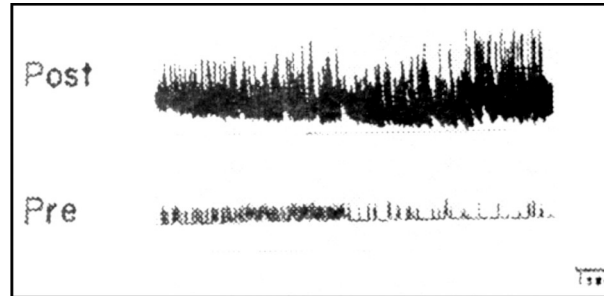


FIGURA 7. Demostrativa de actividad unitaria presináptica = Pre y postsináptica = Post durante la estimulación eléctrica sostenida a razón de 40 a 50 Hz. Observe el incremento en amplitud de voltaje en el potencial de acción postsináptico y la marcada reducción en la amplitud de voltaje de los potenciales presinápticos asociados ocasionalmente de ausencia de la actividad presináptica.

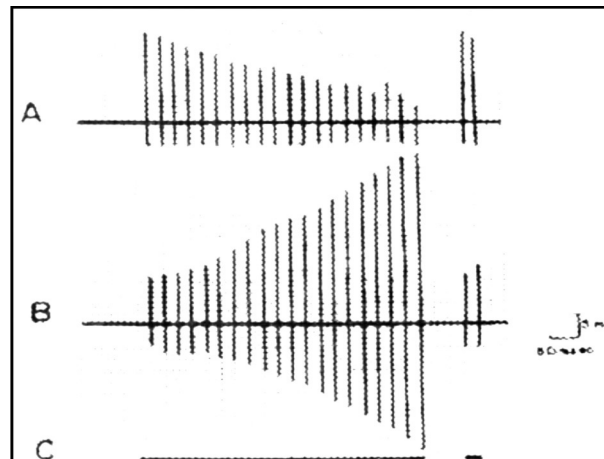


FIGURA 8. Diagrama realizado por un graficador electrónico computarizado mostrando los cambios producidos en los potenciales de acción presináptico = A y en los postsinápticos = B durante la estimulación eléctrica ascendente de 10 a 50 Hz. Observe la reducción progresiva de la amplitud de voltaje a nivel presináptico y el incremento de amplitud de voltaje en los potenciales de acción postsinápticos.

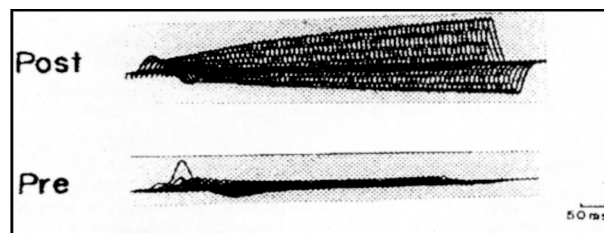


FIGURA 9. Diagrama realizado por un graficador electrónico computarizado mostrando registro de potenciales de acción a nivel postsináptico = Post y a nivel presináptico = Pre, durante la estimulación sostenida a 20 Hz. Observe la divergencia en amplitud entre los potenciales postsinápticos y los presinápticos de un paciente con diagnóstico de síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

la función de subunidades de los canales voltaje-dependientes del Ca²⁺ y causando una liberación insuficiente de acetilcolina (14, 20, 21).

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio están de acuerdo con los previos. Además, se demuestra que el bloqueo producido por los anticuerpos no solo induce a nivel de algunas subunidades de los canales para el Ca²⁺ sino también afectan a los mecanismos básicos de

recaptación del neurotransmisor a nivel de los receptores presinápticos, originando como consecuencia una mayor cantidad de Ach, en el espacio sináptico es responsable por el incremento en la amplitud de voltaje de los potenciales de acción postsinápticos durante la estimulación repetitiva a frecuencia mayor de 10Hz.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno declarado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Willis T. two discourses concerning the soul of brutes de anima portage s. (Trans), London 1683.
2. Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann NY acad* 1959; 135:367-370/.
3. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect or neuromuscular conduction associated with malignant neoplasma. *Am j Physiol* 1956; 187:612-613.
4. Changuex Jp. The acetylcholine receptor: its molecular biology and biotechnological prospects. *BioEssays* 1989; 10:48-54.
5. Guerrero-Figueroa R. síndrome de Lambert-Eaton una alteración funcional presináptica. A propósito de tres observaciones. *Medicas UIS* 1988; 2: 165-171.
6. Elmquist D, Lambert EH. Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo clin proc* 1968; 43: 689-713.
7. Vicent A, Lang B, Newsom-Davis J. autoimmunity to the voltage gated ca²⁺ channel underlies the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a paraneoplastic disorder. *Trends Neurosci* 1989; 12: 496-502.
8. Lambert EH, Elmquist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971; 183: 183-199.
9. Hewett Sj, Atchison WD. specificity of Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulin for nerve terminal calcium channels. *Brain Res* 1992; 599: 324-332.
10. Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, et al. Autoimmune etiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; 2: 224-226.
11. Lang B, Newsom-Davis J, Prior C, et al. antibodies to motor nerve terminals: an electrophysiological study of a human myasthenic syndrome transferred to mouse. *J Physiol* 1983; 344:335-345.
12. Leveque c, hoshito t, David P, et al. the synaptic vesicle protein synaptotagmin associates with calcium channels and is a putative Lambert Eaton myasthenic syndrome antigen. *Proc Natl Acad sci USA* 1992; 89:3625-3629
13. Leveque C, El Far O, Martin-Moutot N, et al. purification of the N-type calcium channel associated with syntaxin and synaptotagmin. *J Biol chem.* 1994; 269: 6306-6312.
14. David P, El Far O, El Far O, Martin-Moutot N, et al. expression of synaptotagmin and syntaxin associated with N-type calcium channels in small cell lung cancer. *FEBS Lett* 1993; 326: 135-139.
15. El Far O, Marqueze B, Leveque Ch, et al. Antigenes associated with N-and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome *J Neurochemy* 1995; 64: 1969-11702.
16. Hajela RK, Atchison WD. Synaptotagmin and syntaxin are not primary target of Lambert Eaton myasthenic syndrome autoantibodies. (Abstr.) *Biophys J* 1994; 66: A3800.
17. Hajela RK, Atchison WD. The proteins synaptotagmin and syntaxin are not general targets of Lambert -Eaton myasthenic syndrome autoantibody. *J Neurochem* 1995; 64 1245-1251.
18. Martin-Moutot N, Lang B, Newsom-Davis J, et al. binding of Lambert-Eaton myasthenic syndrome igC to synaptosomal proteins does not correlate with an inhibition of calcium uptake. *Neuroscience letters* 1995; 187:115-118.
19. Grassi C, Magnelli V, Carabelli V, et al. inhibition of low-and high-threshold Ca²⁺ channels of human neuroblastoma IMR32 cells by Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) igGs. *Neuroscience letters* 1994; 11181:50-56.
20. Blandino JKW, Viglione MP, Bradley WA, et al. Voltage-dependent sodium channels in human small-cell lung cancer cells: Role in action potentials and inhibition by Lambert-Eaton syndrome igG. *J Membrane boil* 1995; 143: 153-163.
21. Lennon VA, kryzer TJ, Griesmann GE, et al. calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1467.1474.