

ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θωμάς Ζαμπέλης¹, Βασιλική Ζούβελλου¹, Ελισάβετ Χρόνη², Σωτήριος Παπαγιαννόπουλος³, Μιχάλης Ρέντζος¹

¹ Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1^η Νευρολογική κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

² Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

³ 3^η Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου

Περίληψη

Η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση είναι μία εκφυλιστική, ανίατη νόσος του περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα με επίπτωση περίπου 2:100.000 και επιπολασμό 8: 100.000. Η αιτιοπαθογένεση της νόσου παραμένει άγνωστη. Από διαγονιδιακά μοντέλλα της νόσου αλλά και από ιστοπαθολογικές αλληλώσεις, κυριότερες παθογενετικές θεωρίες-παθοφυσιολογικές διαταραχές είναι η διαταραχή του RNA, η διαταραχή της γλυουταμινοεργικής δραστηριότητας, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωση, η φλεγμονή και άλλες. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση της νόσου είναι 9-13 μήνες. Το 50% των ασθενών καταλήγει σε 2-3 χρόνια και μόνον το 20% επιβιώνει 5-10 χρόνια. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της νόσου, για την ανάδειξη υποκλινικής προσβολής του περιφερικού κυρίως κινητικού νευρώνα και για τη διαφορική διάγνωση από άλλα νοσήματα. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση και ο αιματολογικός-βιοχημικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητα, κυρίως στις άτυπες μορφές της νόσου. Η μοναδική μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπεία είναι η χορήγηση Ριλουζόλης, αναστολέα του γλυουταμινικού οξέος.

Απαιτείται εκπαίδευση των νευρολόγων και των ιατρών άλλων ειδικοτήτων για την έγκαιρη διάγνωση και πρώιμη έναρξη θεραπείας με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και για την αποφυγή άσκοπων φαρμακευτικών θεραπειών και χειρουργικών επεμβάσεων.

Λέξεις ευρετηρίου: Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση, διάγνωση, παθογένεση, Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. A SHORT REVIEW

T. Zambelis¹, Vasiliki Zouvelou¹, Elizabeth Chroni², Sotirios Papagiannopoulos³, Michael Rentzos¹

¹ 1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Aeghinition Hospital

² Neurology Clinic of the University of Patras

³ 3rd Department of Neurology, Aristotelian University of Thessaloniki, G. Papanikolaou Hospital

Abstract

Amyotrophic lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative, incurable disease involving the central and peripheral nervous system. Its incidence is 2:100.000 and its prevalence 8:100.000 subjects. Peak age at onset is 60 years for sporadic and 50 years for familial disease. The etiology and pathogenesis of the disease remain unclear. The main theories, resulting from genetic and pathological studies are glutaminergic excitotoxicity, RNA dysregulation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, etc. Mean time from symptoms onset to diagnosis is 9-12 months. Half of the patients die in 2-3 years and only 20% of them survive up to 5-10 years. Electrophysiological study confirms the clinical diagnosis. Other laboratory studies, including cerebrospinal fluid examination and haematological biochemical parameters assessment are indispensable in cases of atypical forms of the disease. The only approved treatment is riluzole, a glutaminergic antagonist, which delays the progression of the disease for 3-16 months.

Training of neurologists and of other medical specialties is indispensable for recognition of the disease in the early stages aiming the early onset of treatment and avoidance of unnecessary medical and inappropriate surgical treatments.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, diagnosis, pathogenesis, Electrophysiological study

Εισαγωγή

Η Πηλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ΠΜΣ) περιγράφηκε για πρώτη φορά από το JM Charcot στη Salpêtrière το 1874. Σημαντική ήταν επίσης η συμβολή του καθηγητού Ιωάννη Πατρίκιου με την περιγραφή της « ψευδοπολυνευριτικής μορφής» της νόσου το 1918. Είναι μία εκφυλιστική, ανίατη, συνεχώς επιδεινούμενη νόσος του περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα (ΠΚΝ, ΠΚΝ) με επίπτωση περίπου 2:100.000 και επιπολασμό 8:100.000 στην Ευρώπη [1]. Είναι πιο συχνή στους άνδρες (Α:Γ 1,5:1) με μέση ηλικία έναρξης περί τα 60 έτη στη σποραδική και περί τα 50 έτη στην οικογενή μορφή [2].

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της νόσου συνίστανται σε ατροφία της προκεντρικής έλικας, συρρίκνωση-λήπτυνση των φλοιονωτιαίων δεματίων και των πρόσθιων νωτιαίων ριζών και ατροφία των μυών των άκρων και των προμυϊκών μυών.

Όσον αφορά τις μικροσκοπικές αλλοιώσεις, παρατηρείται καταστροφή >50% των κινητικών νευρώνων, ατροφία και βασεόφιλη έγκλειστα εντός των ζώντων κυττάρων, παρουσία εγκλείστων υπό μορφήν νημάτων η κουβαριού (thread or skein like), διάχυτη αστροκυτταρική γλοιώση και ενεργοποίηση της μικρογλοίας.

Κλινική εικόνα

Κλινικώς διακρίνονται 4 μορφές της νόσου:

1. Έναρξη από τα άνω η κάτω άκρα (ΠΜΣ).
2. Προμυϊκή μορφή.
3. Πρωτοπαθής πηλαγία σκλήρυνση (ΠΠΣ) με προσβολή μόνον του κεντρικού κινητικού νευρώνα.
4. Προοδευτική μυϊκή ατροφία με προσβολή μόνον του περιφερικού κινητικού νευρώνα.

Η πρώτη είναι η κλασική και πιο συχνή μορφή και απαντάται στο 70% των ασθενών. Κλινικώς εμφανίζει σημεία προσβολής τόσο του ΚΚΝ όσο και του ΠΚΝ: Μυϊκή αδυναμία, υποτονία, μυϊκές ατροφίες, δεσμιώσεις, αλλήλα και διατήρηση ή και ζωνρότητα των τενοντίων αντανάκλαστικών και σπαστική, ψευδοπρομυϊκή ομιλία. Σημείο Babinski ανευρίσκεται στους μισούς περίπου ασθενείς.

Η προμυϊκή μορφή αντιπροσωπεύει το 20% των ασθενών και εμφανίζεται με ατροφία, δεσμιώσεις και μυοκυμίες της γλώσσας, δυσκαταποσία και προμυϊκή ομιλία. Η ΠΠΣ εκδηλώνεται με αμιγώς πυραμιδική συνδρομή, υπέρτονια, ζωνρά τενόντια αντανάκλαστικά και σημείο Babinski.

Η προοδευτική μυϊκή ατροφία εκδηλώνεται με μυϊκή αδυναμία, μυϊκές ατροφίες, δεσμιώσεις και κατάργηση τενοντίων αντανάκλαστικών.

Στο 20% των ασθενών η νόσος εκδηλώνεται με προσβολή των αναπνευστικών μυών.

Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι στην ΠΜΣ δεν προσβάλλεται η οθαλμοκινητικότητα, οι σφιγκτήρες, το Αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αισθητικότητα.

Αιτιολογία-παθογένεση

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή. Στο 90% των περιπτώσεων η νόσος είναι σποραδική και στο 10% είναι κληρονομική. Στο 60% οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD1), της TDP-43, TARDBP και της μετάλλαξης στο γονίδιο C9orf72 η οποία είναι η συχνότερη αιτία οικογενούς ΠΜΣ (40%) και συνύπαρξης ΠΜΣ και μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) με επέκταση περισσότερες από 30 φορές επαναλήψεων GGGGCC. Οι μεταλλάξεις της SOD1 ανευρίσκονται μόνο στο 2% των ασθενών με ΠΜΣ. Το 10% επίσης των σποραδικών περιπτώσεων οφείλονται σε μεταλλάξεις [3].

Σύμφωνα με τα ευρήματα σε διαγονιδιακά μοντέλλα της νόσου αλληλά και τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις σε θανόντες ασθενείς με ALS θεωρούνται πιθανές οι κάτωθι παθογενετικές θεωρίες-παθοφυσιολογικές διαταραχές:

1. Διαταραχή στην επεξεργασία του RNA (RNA processing)

Η ανακάλυψη της TDP-43 και της FUS πρωτεΐνης σε κυτταροπλασματικές συναθροίσεις ALS ασθενών και οι παθογενετικές TARDBP και FUS μεταλλάξεις αναδεικνύουν ένα ρόλο για μια παθολογική επεξεργασία του RNA στην ΠΜΣ [4].

Οι πρωτεΐνες αυτές σχετίζονται με τη ρύθμιση της μεταγραφής, της σύμπληξης και της Μεταφοράς του RNA. Η απώλεια η η διαταραχή της φυσιολογικής RNA επεξεργασίας επιδρά καταλυτικά στην επιβίωση των κινητικών νευρώνων.

Η TDP-43 πρωτεΐνη υπό φυσιολογικές συνθήκες ευρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου. Στην ΠΜΣ γίνεται παθολογική φωσφορυλίωση αυτής και παρατηρείται έλλειψη της στον πυρήνα και παθολογική συκέντρωσής της υπό μορφήν εγκλείστων στο κυτταρόπλασμα, στο περικάρυο και στους δυστροφικούς δένδριτες των νευρώνων. Το 98% των νευρώνων των σποραδικών μορφών της νόσου εμπεριέχουν την παθολογική TDP-43.

Η ανακάλυψη της TDP-43 και της FUS πρωτεΐνης σε κυτταροπλασματικές συναθροίσεις ασθενών με ΠΜΣ και οι παθογενετικές TARDBP και FUS μεταλλάξεις αναδεικνύουν ένα ρόλο για μια παθολογική επεξεργασία του RNA στην ΠΜΣ. Υπάρχει μάλιστα κοινός υποκείμενος μηχανισμός μεταξύ ALS/MND και μετωποκροταφικής δυσλειτουργίας και γι' αυτό σήμερα η ALS θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα του φάσματος FTD-ALS.

2. Γλουταμινεργική διεγερτοτοξικότητα-μειωμένη δράση των ανασταλτικών Κυκλωμάτων

Από δεδομένα που προέρχονται από ασθενείς με ALS καθώς και από ζωικά η κυτταρικά μοντέλλα έχουν διαπιστωθεί:

- α. Αυξημένες συγκεντρώσεις γλουταμινικού οξέος στον ορό.
- β. Μειωμένη επαναπρόσληψή του στις συνάψεις.
- γ. Μειωμένη έκφραση του EAT2 (Μεταφορέας του γλουταμινικού οξέος).
- δ. Διαταραχή της συνθέσεως της γλουταμίνης.
- ε. ENY από ασθενείς με ALS προκαλεί διεγερτοτοξικότητα σε καλλιέργειες νευρώνων που αναστρέφεται με ανταγωνιστές του γλουταμινικού [4, 5]. Σε αυτή τη θεωρία στηρίζεται η μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία με Ριλουζόλη.

3. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωσης

Ενδείξεις συμμετοχής των μιτοχονδρίων στην αιτιολογία-παθογένεια της νόσου προέρχονται από παρατηρήσεις μορφολογικών και λειτουργικών ανωμαλιών σε πειραματικά μοντέλλα (SOD-1, TDP-43) αλλά και δείγματα ασθενών με ΠΜΣ [4]. Παρατηρούνται λοιπόν συναθροίσεις οιδηματωδών και κενοδοπιωδών μιτοχονδρίων, ελαττωματική ανάδρομη και προσθιόδρομη μεταφορά τους στους άξονες, μειωμένη δυνατότητα παραγωγής ενέργειας καθώς και ενεργοποίηση της απόπτωσης μέσω BAX/BAK και caspase-3. Η συνυπάρχουσα αστροκυτταρική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αυξάνει την παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων (ROS) που σε συνδυασμό με την αύξηση του ενδομιτοχονδριακού ασβεστίου δυνατόν να προκαλέσει βλάβη των κινητικών νευρώνων. Τα ελαττωματικά μιτοχόνδρια που βρίσκονται στον σκελετικό μύ πληθύνουν της νευρομυϊκής σύναψης μπορεί και αυτά να βλάψουν τους πληθύνοντες ευρισκόμενους νευρώνες.

4. Οξειδωτική διαταραχή

Η θεωρία της οξειδωτικής βλάβης η του οξειδωτικού stress στην ALS προέρχεται κυρίως από την αυξημένη υπεροξείδωση των λιπιδίων, την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών καθώς και από την υπερέκφραση του NRF-2 μεταγραφικού παράγοντα. Ο τελευταίος προκαλεί μείωση του οξειδωτικού stress μέσω αύξησης της γλουταθειόνης, καθυστερεί την έναρξη της νόσου και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης στα πειραματικά μοντέλλα. Δεν έχει αποδειχθεί εάν οι οξειδωτικές διεργασίες επισυμβαίνουν πρωτοπαθώς ή είναι αποτέλεσμα τοξικότητας προερχόμενης από παραπλήσια κύτταρα [4]. Στη θεωρία αυτή στηρίζεται μια νέα θεραπεία με ένα αντι-οξειδωτικό σκεύασμα (endaravone) που έχει πάρει έγκριση σε ορισμένες χώρες.

5. Διαταραχή της αξονικής μεταφοράς

Ενδείξεις αυτού του παθογενετικού μηχανισμού προέρχονται από παθολογικές συναθροίσεις νευροινιδίων (NF) λόγω αναστολής της προσθιόδρομης μεταφοράς, από αναστολή της ανάδρομης ροής μέσω του συμπλόκου δυνείνης-δυνακτίνης, ελαττωματικής μεταφοράς των μιτοχονδρίων και επιβράδυνσης

της ανάδρομης μεταφοράς αυξητικών παραγόντων, όπως του NGF στους κινητικούς νευρώνες. Επίσης σε πειραματικά μοντέλλα παρατηρήθηκε αύξηση της ανάδρομης μεταφοράς stress-death πρωτεϊνών, όπως p75, caspase-8 και Jun N-terminal Kinase (JNK) και αντίστοιχα μείωση των προεπιβιωτικών πρωτεϊνών, όπως του φωσφορυλιωμένου υποδοχέα της τυροσίνης κινάσης (Trk) και της εξωκυττάριας signal-regulated κινάσης 1/2 (ERK1/2) [4].

6. Φλεγμονή - Ανοσολογική διαταραχή

Ενδείξεις από τα διαγονιδιακά πειραματικά μοντέλλα δεικνύουν ενεργοποίηση της μικρογλοίας, ένδειξη έμφυτης (innate) ανοσολογικής αντίδρασης.

Διαταραχές των κινητικών νευρώνων δυνατόν να προκαλέσουν έναρξη των παθογενετικών διεργασιών στην ΠΜΣ και να απελευθερώσουν επιδιορθωτικά μόρια, όπως CD200 και φρακταλκίνη που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα νευροπροστατευτικά M2 μικρογλοϊακά κύτταρα. Στην πρώιμη αυτή φάση ο ρόλος των αστροκυττάρων είναι επίσης νευροπροστατευτικός δια της έκκρισης νευροτροφικών παραγόντων και της μείωσης οξειδωτικής δραστηριότητας. Με την πάροδο του χρόνου και ιδιαίτερα στα όψιμα στάδια της νόσου αντίθετα κυριαρχούν τα νευροτοξικά M1 νευρογλοϊακά κύτταρα που από κοινού με τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ελεύθερες ρίζες και επιτείνουν την νευροεκφύλιση [4, 6-9]. Ανοσοιστοχημικές μελέτες σε νωτιαίους μυελούς από διαγονιδιακά μοντέλλα ALS ανέδειξαν συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας (CD4, CD8 T λεμφοκύτταρα). Επίσης παρατηρείται ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας όπως διαπιστώθηκε από την ανεύρεση αντισωμάτων έναντι καναλιών ιόντων Ca, αύξηση των επιπέδων IgG στον ορό, εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης και παραγόντων συμπληρώματος στο ΚΝΣ ασθενών με ALS καθώς και ανεύρεση αντι-LRP4 αντισωμάτων. Εύλογο καθίσταται το ερώτημα αν αντισώματα θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Σε παλαιότερες μελέτες ανοσοσφαιρίνες από ασθενείς με ALS αποδείχθηκαν τοξικές σε καλλιέργειες κινητικών νευρώνων δρώντας στα κανάλια των ιόντων Ca. Πρόσφατα η παθητική μεταφορά ανοσοσφαιρίνης προκάλεσε διαταραχές στις τελικές κινητικές πλάκες και εκφύλιση των κινητικών νευρώνων σε πειραματόζωα. Δυστυχώς όμως τα αποτελέσματα ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με ALS ήταν απογοητευτικά: δεν υπήρξε ανταπόκριση σε ανοσοτροποποιητική-ανοσοκατασταλτική αγωγή (κορτιζόνη, IVIg, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, βλαστοκύτταρα κ.ά.), σε δε θεραπεία με μινोकυκλίνη παρατηρήθηκε επιδείνωση.

Σήμερα ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι γενικά αποδεκτός. Το μεγάλο όμως ερώτημα αν είναι πρωτοπαθής η συμμετοχή του ανοσοποιητικού ή επιφααινόμενο παραμένει αναπάντητο.

Άλλες επίσης πιθανές αιτίες είναι η Παθολογική συσσώρευση πρωτεϊνών, η διαταραχή νευροτροφικών παραγόντων (Nogo-A) και ο πιθανός ρόλος της εξωκυττάριας μεταλλήλαγγμης πρωτεΐνης.

Συμπερασματικά, η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Η ΠΜΣ δεν είναι μιά κλινική οντότητα, αλλά ένα σύνδρομο και υπάρχουν πολλοί κλινικοί υπότυποι, ποικίλη πορεία και πρόγνωση (προσδόκιμο επιβίωσης από λίγους μήνες έως >10 ετη).

Τα ευρήματα σε πειραματικές μελέτες είναι πολλά, αλλά οι επιτυχημένες θεραπείες στα πειραματικά μοντέλλα αποτυγχάνουν στους ανθρώπους. Απομένει πολλός δρόμος για την κατανόηση της αιτιοπαθογένεσης της νόσου. Τα ερωτήματα που γεννώνται είναι πολλά:

1. Υπάρχουν πολλαπλά παθογενετικά μονοπάτια;
2. Προκαλούν τη νόσο;
3. Είναι ειδικά για κάποιες μορφές της νόσου;
4. Είναι κοινοί δρόμοι μίας αλυσίδας αντιδράσεων που η αρχική αιτία είναι η παθολογική συσσώρευση π.χ. της TDP-43;

Το ταξίδι του ασθενούς από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση

Η πρώιμη διάγνωση της ΠΜΣ είναι σημαντική για την πρώιμη πολυεπιστημονική (multidisciplinary) προσέγγιση των ασθενών η οποία έχει στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Επιπλέον, η πρώιμη διάγνωση επιτρέπει την έγκαιρη είσοδο των ασθενών σε κλινικές μελέτες και την παροχή του κατάλληλου χρόνου στον πάσχοντα και στην οικογένειά του για τον προγραμματισμό και τη ρύθμιση προσωπικών υποθέσεων. Στην κλινική πράξη είναι σαφές η καθυστέρηση μέχρι να τεθεί η σωστή διάγνωση [10]. Κατ' αρχήν, από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα περίπου 3 μηνών. Το διάστημα αυτό επηρεάζεται από διαφορές παραμέτρους [11], όπως η ηλικία του πάσχοντα και το είδος του εναρκτηρίου συμπτώματος (π.χ περιφερική μυϊκή αδυναμία άκρου, δυσαρθρία, αναπνευστική δυσχέρεια). Αλλά και σε επίπεδο ιατρικής συμβουλής, υπάρχει καθυστέρηση στη σωστή διάγνωση παρά την ύπαρξη κλινικών κριτηρίων διάγνωσης και την ευρεία διάδοση της πληροφορίας σε σχέση με την ΠΜΣ. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη σωστή διάγνωση μεσολαβεί χρονικό διάστημα περίπου 1 έτους (9-13 μήνες), δηλαδή περίπου το 1/3 της φυσικής ιστορίας της νόσου [12].

Ειδικότερα, η ιατρική ειδικότητα την οποίαν πρώτη αναζητά ο ασθενής με ΠΜΣ εξαρτάται από το σύμπτωμα. Έτσι, όταν πρόκειται για προμνηκική συμπτωματολογία (δυσαρθρία-δυσφαγία) συνήθως ο πρώτος γιατρός είναι ωτορινολαρυγγολόγος. Όταν πρόκειται για μυϊκή αδυναμία ενός άκρου, συχνά η πρώτη ειδικότητα ιατρού είναι ορθοπαιδικός ή νευρολόγος, ενώ

σε περίπτωση αναπνευστικής δυσπραγίας ο πρώτος ιατρός είναι πνευμονολόγος.

Όταν ο πρώτος ιατρός που εκτιμά τον ασθενή είναι νευρολόγος, πιθανά μειώνεται ο χρόνος της διαγνωστικής καθυστέρησης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι σε περίπου 30% των νευρολόγων ξεφεύγει η σωστή διάγνωση [13]. Η διάγνωση της ΠΜΣ ξεκινάει με την κλινική υποψία της νόσου και επιβεβαιώνεται με τον κατάλληλο παρακλινικό έλεγχο. Η κλινική υποψία τίθεται εύκολα στην προχωρημένη μορφή της νόσου, όπου είναι προφανής η σημειολογία προσβολής ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Ωστόσο, στα αρχικά στάδια της νόσου, σε περιορισμένες μορφές της νόσου (π.χ προμνηκική) ή σε μεμονωμένη παρουσία διαχύτων δεσμιδώσεων ή/και κραμπιών, υφίσταται διαγνωστική σύγχυση [14].

Οι συνθέστερες λανθασμένες διαγνώσεις είναι: σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ριζοπάθεια, αυχενική μυελοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειακής αιτιολογίας ψευδοπρομνηκική συνδρομή και μυασθένεια. Είναι προφανές ότι η λανθασμένη διάγνωση συχνά οδηγεί σε άστοχες και δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως χειρουργικές επεμβάσεις σε ποσοστό 8-13% [15,16] ή ανοσολογική θεραπεία.

Συμπερασματικά:

1. Η καθυστέρηση η διάγνωση της ΠΜΣ αφορά χρονικά περίπου το 1/3 της φυσικής πορείας της νόσου.
2. Περίπου 1 στους 3 ασθενείς λαμβάνει λανθασμένη διάγνωση και περίπου 30-40% των λανθασμένων διαγνώσεων γίνεται από νευρολόγους.
3. Είναι σημαντική η εκπαίδευση των νευρολόγων και των άλλων ιατρικών ειδικοτήτων, σχετικά με προειδοποιητικά συμπτώματα και σημεία.
4. Αν και η θανατηφόρος κατάληξη της ΠΜΣ είναι αναπόφευκτη, ωστόσο η πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική για την έγκαιρη εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου στην τυπική της μορφή με τα κλινικά σημεία προσβολής του κεντρικού και περιφερικού κινητικού νευρώνα είναι κλινική και εύκολη. Ο ηλεκτροφυσιολογικός, όπως επίσης και ο υπόλοιπος παρακλινικός έλεγχος (Οσφυονωτιαία παρακέντηση, απεικόνιση, διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος) είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά και για τη διαφορική διάγνωση στις άτυπες μορφές και για τη διαπίστωση υποκλινικής προσβολής του κινητικού νευρώνα. Διαφορική διάγνωση απαιτείται κυρίως με:

1. Σύνδρομο κραμπιών-δεσμιδώσεων: Το σύνδρομο αυτό δε συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία,

προσβάλλει κυρίως τους μεγάλους μυς, οι δεσμιδώσεις και οι κράμπες είναι συχνότερες μετά από αϋπνία και κόπωση και δεν επιδεινώνονται με το χρόνο.

2. Αυχενική ριζομυελόπαθεια: Συνοδεύεται από άλγη και αισθητικές διαταραχές, δεν υπάρχουν προμυκικά συμπτώματα και διαγιγνώσκεται με MRI.

3. Διπλή παθολογία: Αυχενική μυελόπαθεια και πολυνευροπάθεια: Πυραμδικά σημεία χωρίς υπερμυελικά και με αισθητικές διαταραχές με νωθρά η και καταργημένα αχίλλεια αντανάκλαστικά. Το ΗΜΓ και η MRI βοηθούν στη διάγνωση.

4. Πολυεστιακή κιν. νευροπάθεια με αποκλεισμό αγωγής: Συναντάται κυρίως σε νέους η μεσήλικες με εικόνα αδυναμίας ενός συνήθως άνω άκρου, χωρίς αισθητικές διαταραχές και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για τη διάγνωση.

5. Μυοσίτις μετ' εγκλείστων (IBM): Εμφανίζεται με Περιφερική κυρίως αδυναμία χωρίς αισθητικά συμπτώματα. Ιδιαίτερα προσβάλλονται οι καμπτήρες των δακτύλων. Με το ΗΜΓ διαπιστώνεται ενεργός απονεύρωση στους μυς των άκρων αλλήλ και στους κορμικούς.

Το ποσοτικό ΗΜΓ θα μας βοηθήσει στην υποψία του νοσήματος με τη διαπίστωση πολυφασικών και μυοπαθητικών δυναμικών. Είναι χρόνιο νόσημα και έχει επίσης καλύτερη πρόγνωση από την ΠΜΣ. Η βιοψία μυός θα δώσει τη διάγνωση.

Σπανιότερα μπορεί να χρειαστεί διαφορική διάγνωση με GB, MG, LEMS, HIV, CMT, Post-polio syndrome, όγκους του νωτιαίου μυελού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα, όγκους του στελέχους, Καρκινοματώδη μηνιγγίτιδα, νωτιαία μυϊκή ατροφία, μονομελική μυατροφία, ηλεγματοίτιδες, μετακινική μυελιοηλεγματοίτιδα [17].

Ηλεκτροφυσιολογική διερεύνηση της ΠΜΣ

Σκοπός της ηλεκτροφυσιολογικής διερεύνησης της ΠΜΣ είναι:

1. Η επιβεβαίωση της προσβολής του ΠΚΝ.
2. Η διαπίστωση προσβολής σε κλινικά μη προσβεβλημένες περιοχές.
3. Ο αποκλεισμός άλλων νοσημάτων που μπορεί να μιμούνται την ΠΜΣ.

Τα διεθνώς χρησιμοποιούμενα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου είναι τα El Escorial revised criteria [18] και Awaji-Shima κριτήρια [19].

Η διάγνωση βεβαίας ΠΜΣ απαιτεί κλινικά η ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα προσβολής περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα σε προμήκη και σε 2 άλλες περιοχές (άκρα-κορμό) η σε 3 επίπεδα (κορμό, άνω-κάτω άκρα). Στα Awaji κριτήρια η παρουσία δεσμιδικών δυναμικών σε μυς με στοιχεία χρόνιας απονεύρωσης θεωρούνται ισοδύναμα με τα ινιδικά και τα θετικά δυναμικά.

Τα δεσμιδικά αυτά, σε αντίθεση με τα καλοήθη,

είναι συχνά πολυφασικά, είναι πιο συχνά στα αρχικά στάδια της νόσου και συνήθως μειώνονται με την επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και ατροφίας και με την εμφάνιση άφθονων ινιδικών και θετικών δυναμικών. Αποτελούν ένδειξη αστάθειας και προέλευσης από ανανευρωμένες κινητικές μονάδες. Παράγονται κυρίως στους περιφερικούς άξονες και τελικά ινίδια και πιθανώς και στα πρόσθια κέρατα (εικόνα 1).

Σύμφωνα με τα Awaji κριτήρια, η προσβολή του ΚΚΝ διαπιστώνεται κλινικά και του ΠΚΝ με κλινικά, ηλεκτρομυογραφικά η παθολογοανατομικά στοιχεία. Απαιτείται επίσης η προοδευτική επιδείνωση με επέκταση της βλάβης σε άλλες περιοχές του σώματος και απουσία ηλεκτροφυσιολογικών, παθολογοανατομικών και ακτινολογικών στοιχείων ενδεικτικών άλλης νόσου [18].

Προσφάτως οι Shefner et al [20] πρότειναν πιο απλά διαγνωστικά κριτήρια και επίσης θεωρούν τα δεσμιδικά δυναμικά ισοδύναμα των ινιδικών.

Νευροφυσιολογικά κριτήρια ΠΚΝ

1. Μειωμένο διάγραμμα μεγίστης εκουσίας σύσπασης (ΔΜΕΣ) με αυξημένη (>10Hz) χρονική επιστράτευση, εκτός και αν συνυπάρχει προσβολή του ΚΚΝ.

2. Ενδείξεις χρόνιας απονεύρωσης: Ασταθή, μεγάλης διάρκειας, συχνά μεγάλου ύψους και αυξημένος αριθμός πολυφασικών δυναμικών κινητικών μονάδων (ΔΚΜ).

3. Ινιδικά και θετικά δυναμικά.

Πρώιμα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα είναι η αστάθεια των δυναμικών, το μεγάλο ύψος των ΔΚΜ, τα μειωμένα διαγράμματα μεγίστης εκουσίας σύσπασης και το αυξημένο jitter.

Οι κινητικές ταχύτητες αγωγής (ΚΤΑ) είναι φυσιολογικές στην ΠΜΣ. Μικρή μείωση (έως 30%), όπως επίσης και παράταση του τελικού κινητικού χρόνου, χαμηλό ύψος μυϊκών προκλητών δυναμικών και διάσπασις αυτών μπορεί να παρατηρηθεί με καταγραφή των δυναμικών από απονευρωμένους, ατροφικούς μυς.

F-κύμα: Το παθολογικά F κύματα αποτελούν ένα από τα πρώιμα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα στην ALS [21].

Οι παράμετροι των F κυμάτων τις οποίες αξιολογούμε είναι: 1. Παράταση του λανθάνοντος χρόνου. 2. Μειωμένη συχνότητα έκλυσης (persistence) 3. Αυξημένη χρονοδιακύμανση 4. Μειωμένη ταχύτητα αγωγής (εικόνα 2).

Οι αισθητικές ταχύτητες αγωγής (ΑΤΑ) είναι φυσιολογικές στην ALS [22]. Ιστολογικά διαπιστώνεται όμως προσβολή του Γαστροκνημιαίου νεύρου στο 70% έως 90% των ασθενών με ALS [23, 24] καθώς και προσβολή και των λεπτών ινών [25]. Οι Pougda et al [26] διαπίστωσαν μειωμένη αισθητική ταχύτητα αγωγής η χαμηλό ύψος αισθητικού προκλητού δυναμικού από το Γαστροκνημιαίο νεύρο στο 17% των

Εικόνα 1. Πολυφασικά δεσμιδικά δυναμικά σε ασθενή με ΠΜΣ

ΠΜΣ = Πηλαγία Μυατροφική σκλήρυνση

ασθενών με ALS. Όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι μικρές διαταραχές της αισθητικής αγωγής των περιφερικών νευρών μπορούν να παρατηρηθούν στους ασθενείς με ALS.

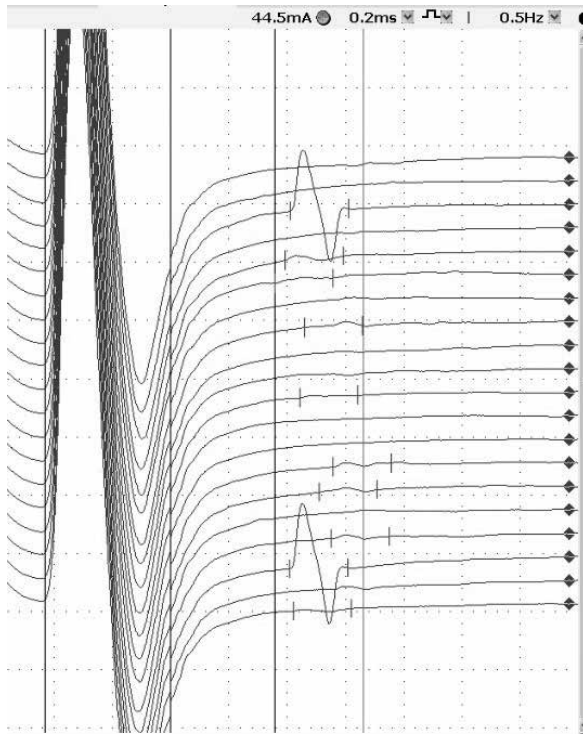
Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS): Η βλάβη του ΚΚΝ ελέγχεται κλινικά και με το TMS. Οι Eisen και Weber [27] βρήκαν χρήσιμο το TMS για τη διάγνωση βλάβης του ΚΚΝ, ενώ οι Rossini και Rossi [28,29] αναφέρουν ότι ο κεντρικός κινητικός χρόνος ανευρίσκεται συχνά παρατεταμένος με καταγραφή από ένα τουλάχιστον άκρο. Η σιωπηλή περίοδος (silent period (SP) ανευρίσκεται συχνά μειωμένη στη νόσο. Η παράταση του κεντρικού κινητικού χρόνου σε συνδυασμό με τη μικρή SP αποτελούν ισχυρή ένδειξη ΠΜΣ. Η μεγάλη SP θέτει σε αμφιβολία τη διάγνωση [30]. Μικρή SP και μειωμένη η απούσα διαμεσολοβιακή αναστολή διαπιστώθηκε επίσης από τους Zanette et al [31]. Οι Rouget et al [32] βρήκαν επίσης τη μικρή SP να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης στη διάγνωση της ALS.

Μέτρηση του αριθμού των κινητικών μονάδων (MUNE): Εκτίμηση σε ελάχιστα προσβεβλημένους η ασυμπτωματικούς μύς. Οι Felice et al [33] αναφέρουν

ότι η μελέτη του αριθμού των κινητικών μονάδων είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την τεκμηρίωση αλλαγών στην πορεία της νόσου. Η χρήση της μεθόδου δεν είναι όμως τεκμηριωμένη για την εκτίμηση της έκβασης της νόσου. Είναι επιπλέον εξέταση η οποία απαιτεί εμπειρία του εξεταστή και πολλές μετρήσεις και επίσης δεν είναι διαθέσιμη σε όλους τους ηλεκτρομυογράφους.

Πρόγνωση-Μελλοντικές επιδιώξεις: Το 50% των ασθενών με ΠΜΣ καταλήγει σε 2-3 χρόνια και μόνον το 20% επιβιώνει 5-10 χρόνια. Χειρότερη πρόγνωση έχει η προμνηκική μορφή. Ασθενείς με πρωτοπαθή πηλαγία σκλήρυνση έχουν καλύτερη πρόγνωση αλλιώς, όπως και οι άλλοι χρήζουν και αυτοί φροντίδας λόγω της έντονης σπαστικότητας η οποία καθιστά δυσχερή έως αδύνατη την αυτόνομη βάδιση και εξυπηρέτησή τους. Η πνευμονία από εισρόφηση και η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι οι κυριότερες αιτίες θανάτου. Σήμερα γίνεται προσπάθεια, για την καλύτερη διερεύνηση της νόσου να αναδειχθούν παρακλινικοί αντικειμενικοί δείκτες που να αντανakλούν τη λειτουργία διαφόρων παθολογικών διεργασιών της νόσου και να είναι εύκολα μετρήσιμοι. Αυτοί οι δείκτες καλούνται βιοδείκτες (biomarkers). Μπορεί να είναι διαγνωστικοί, προ-

Εικόνα 2. Μειωμένη συχνότητα έκλυσης και μειωμένη ποικιλομορφία κυμάτων F σε ασθενή με ΠΜΣ



γνωστικοί ή θεραπευτικοί. Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες πρέπει να εμφανίζουν ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση προ της εμφάνισης σημαντικής αδυναμίας ή σε προσυμπτωματικό στάδιο σε οικογενείς μορφές.

Οι προγνωστικοί-θεραπευτικοί βιοδείκτες πρέπει να βοηθούν στη διάκριση σε πρώιμα στάδια μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων (προιούσα νωτιαία μυϊκή ατροφία, πρωτοπαθής πηλαγία σκληρίνωση, μονομελική μυϊκή ατροφία ή ταχέως εξελισσόμενη ΠΜΣ), να προβλέπουν την εντόπιση και την περιοχική επέκταση της νόσου (προμνηκική μορφή, νωτιαία μορφή, προσβολή αναπνευστικών μυών, προσβολή ανωτέρων νοτικών λειτουργιών) αλλά και να μεταβάλλονται με την επιδείνωση της νόσου ή με την θεραπεία.

Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι γονίδια (genomics), πρωτεϊνικά μόρια (proteomics), διάφορα προϊόντα του μεταβολισμού (metabolomics) ή ειδικές απεικονιστικές ή νευροφυσιολογικές εξετάσεις (imaging-electrophysiological markers), όπως π.χ. έκφραση διαφόρων υποτύπων λεμφοκυττάρων (CD4 T cells, Tregs), γενετικών υποτύπων (C9ORF72), πρωτεϊνικών μορίων (νευροινίδια στον ορό και το ENY), ειδικών απεικονιστικών (MRI, fMRI, DTI, MRS, PET) και νευροφυσιολογικών (MUNE, MUNIX, axonal excitability, TMS) δεικτών [34].

Θεραπεία: Ένα σημαντικό ερώτημα είναι το γεγονός ότι οι επιτυχημένες θεραπείες στα πειραματικά μοντέλλα αποτυγχάνουν στους ανθρώπους. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι:

1. Οι SOD1 μεταλλάξεις αποτελούν μόνο το 2% των συνολικών ALS περιπτώσεων (μέχρι πρότινος τα περισσότερα διαγονιδιακά μοντέλλα είχαν την SOD1 μετάλλαξη).
2. Είναι διαφορετική η φαρμακοκινητική του φαρμάκου σε κάθε ασθενή.
3. Οι θεραπείες στα πειραματόζωα γίνονται σε προ-συμπτωματικό στάδιο.
4. Είναι μικρό το μέγεθος του δείγματος.
5. Υπάρχουν προβλήματα στην ποιότητα και το σχεδιασμό των κλινικών μελετών (φάση III, χωρίς επαρκή δεδομένα από φάση II. Π.χ. εκτίμηση δραστηριότητας στόχου, εύρους της δοσολογίας, παρενέργειες).

Η Ριλουζόλη έλαβε έγκριση από το FDA το 1995 και από την Ευρωπαϊκή ένωση το 1996 για τη θεραπεία της ΠΜΣ σαν η μοναδική κάπως αποτελεσματική αγωγή αναστέλλοντας τη δράση του Γλουταμικού. Κυκλοφορεί σε δισκία (Rilutek) και σε εναιώρημα (Teglutik). Το τελευταίο ενδείκνυται για τους ασθενείς με δυσκαταποσία, αλλά και από τα αρχικά στάδια αναλόγως με την προτίμηση του ασθενούς, όπως επίσης και για το ενδεχόμενο μελλοντικής άρνησης του ασθενούς στην αλλαγή θεραπείας. Η ένδειξη της είναι η προμνηκική, η βεβαία και η πιθανή ΠΜΣ. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα [35, 36] και φαίνεται να καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου από 3-16 μήνες [35, 37-39] με βραδύτερη επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και της αναπνευστικής λειτουργίας.

Η Ριλουζόλη απορροφάται ταχύτητα από το γαστρεντερικό, πιο γρήγορα με τη μορφή εναιωρήματος. Κατά 97% συνδέεται με πρωτεΐνες, και κυρίως με αλβουμίνη. Μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450. Οξειδώνεται και σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης της N-hydroxy-riluzole, ο οποίος ενώνεται με γλυκουρονικό οξύ σχηματίζοντας O- και N-γλυκουρονίδια. Χρόνος ημίσειας ζωής 9-15 ώρες. Απεκκρίνεται με τα ούρα. Λαμβάνεται με άδειο στομάχι 50mg/2 (10ml x2). Αντένδειξη σε ΧΝΑ και ηπατική ανεπάρκεια, στα παιδιά, στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό.

Η Eedaravone (αντι-οξειδωτικό σκεύασμα) χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 6+6μηνών και επιφέρει μείωση του ρυθμού επιδείνωσης κατά το 1/3. Έχει πάρει έγκριση σε 4 χώρες (Ιαπωνία, Καναδάς, ΗΠΑ, Ελβετία [40-41].

Σε μια τόσο ταχέως εξελισσόμενη θανατηφόρο νόσο πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η κατά το δυνατόν βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την ανακουφιστική-καταπραυντική φροντίδα (palliative treatment). Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και επιπτώσεων της νόσου στη σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών.

Τα συνήθη συμπτώματα είναι η μυϊκή αδυναμία, οι δεσμιδώσεις και κράμπες, η δυσαρθρία, η δυσφαγία, η σπαστικότητα, η δύσπνοια και η συναισθηματική ακράτεια.

Η μυϊκή αδυναμία αντιμετωπίζεται με την κίνηση, την κοιλύμνηση και την φυσικοθεραπεία. Η σπαστικότητα με τα μυοχαλαρωτικά σκευάσματα (baclofen, tizanidine hydrochloride, τοξίνη της αλβαντίας). Για τις κρίμπες συνιστώνται δρώντα στη μεμβράνη ή γκαμπαεργικά φάρμακα (θειική κινίνη, Γκαμπαπεντίνη, λεβατιρακετάμη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, διαζεπάμη). Για τη δυσαρθρία-δυσφαγία προτείνεται αλλαγή των διατροφικών συνθηκών, αντιοξειδωτικά σκευάσματα (πυριδοσιγγμίνη) και λογοθεραπεία και σε τελικό στάδιο γαστροστομία. Για τη συναισθηματική ακράτεια (κλάυσιγελος) συνιστώνται αντι-καταθλιπτικά σκευάσματα (π.χ. δουλδοξετίνη) [42]. Η δύσπνοια, σύμπτωμα αναπνευστικής ανεπάρκειας, αντιμετωπίζεται με χορήγηση οξυγόνου, μη επεμβατικό τεχνητό αερισμό (BiPAP) και σύνδεση με αναπνευστήρα σε τελικό στάδιο. Η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται με τα συνήθη κινητοποιητικά του εντέρου, την ενυδάτωση και την κινητοποίηση του ασθενούς, η σιελόρροια με τη λήψη αντιοξειδωτικών, έγχυση τοξίνης της αλβαντίας στους σιελογόνους αδένες και ακτινοβολία. Οι παχύρρευστες εκκρίσεις με βλεννολυτικά, αναπνευστική φυσικοθεραπεία, ενυδάτωση και αναρρόφηση με ειδικές αντλίες. Τα άλγη μπορεί να εμφανίζονται με μεγάλη ποικιλία στην εντόπιση, στην ένταση και την υφή και αντιμετωπίζονται με τα συνήθη απλά αναλγητικά. Κάποιες από τις επιπτώσεις της νόσου μπορεί να είναι οι ψυχικές διαταραχές και χρήζουν ψυχιατρικής παρακολούθησης και αντιμετώπισης. Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να οφείλονται σε ψυχολογική επιβάρυνση ή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα ανωτέρω, η παρακολούθηση και αντιμετώπιση αυτών των ασθενών απαιτεί μια ομάδα ειδικών επιστημόνων με εποπτεύοντα το θεράποντα νευρολόγο. Αυτοί μπορεί να είναι πνευμονολόγοι, γαστρεντερολόγοι, φυσικοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, ψυχολόγοι-ψυχίατροι, κοινωνικοί λειτουργοί, διαιτολόγοι, ειδικοί περί την ανακουφιστική ιατρική, ειδικοί περί την αποκατάσταση και εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό [2].

Βιβλιογραφία

- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swinger RJ, et al. EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385-90.
- The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 360-375.
- de Souza PV, Pinto WB, Chieia MAT, Oliveira AS. Clinical and genetic basis of familial amyotrophic lateral sclerosis, *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:1026-1037.
- Joyce PI, Fratta P, Fisher EMC, Acevedo-Arozana A. SOD1 and TDP-43 animal models of amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in understanding disease toward the development of clinical treatments *Mamm Genome* 2011; 22:420-448.
- Foran E, Trotti D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants & redox signaling* 2009; 11(7):1587-1602.
- Zhao W, Beers RD, Appel SH. Immune-mediated Mechanisms in the Pathoprogession of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8:888-899.
- Khalid S, Ampie L, Kelly R, Ladha S, Dardis C. Immune Modulation in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Clinical Trials, *Frontiers in Neurology* 2017;8(486):1-11.
- Phani S, Re DB, Przedborski S. The role of the innate immune system in ALS, *Frontiers in Pharmacology* 2012; 3:150(1-6).
- Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas M, Zouvelou V, Evangelakou P, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014;1: 80-87.
- Nzwalo H, de Abreu D, Swash M, Pinto S, de Carvalho M. Delayed diagnosis in ALS: The problem continues. *J Neurol Sci* 2014; 343:173-175
- Cellura E, Spataro R, Taiello AC, La Bella V. Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:550-554.
- Baeck WS, Desai NP. ALS: Pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007; 7:74-81.
- Kraemer M, Buerger M, Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:103-105.
- Quaracino C, Segamarchi MC, Rodriguez GE. Predictors of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndrome. *Acta Neurol Belg* 2019; 119:253-256.
- Shrinivasan J, Scala S, Hones HR, Saleh F, Russell JA. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 34:359-360.
- Bakola E, Kokotis P, Zambelis T, Karandreas N. Inappropriate surgeries in amyotrophic lateral sclerosis: A still considerable issue *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2014; 15: 315-317.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL.

- El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1:293-299. doi: 10.1080/146608200300079536.
19. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Review: Electrophysiological criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 497-503.
 20. Shefner JM, Al-Chalabi A, Mark R, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; 131:1975-1978.
 21. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Talelli P, Chroni E. F-wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of balance between upper and lower motor neuron involvement. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:1260-5.
 22. Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Sem Neurol* 2001; 21: 141-54.
 23. Luigetti M, Conte A, Del Grande A, Bisogni G, Romano A, Sabatelli M. Sural nerve pathology in ALS patients: a single-centre experience. *Neurol Sci* 2012; 33:1095-1099.
 24. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar M. Clinical, electrophysiologic and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007; 69:2236-2242.
 25. Weis J, Katona I, Muller-Newen G, Sommer C, Necula G, Hendrich C, et al. Small -fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology* 2011; 76: 2024-2029.
 26. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett P R.W, Labarre-Vila A, et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 1106-1110.
 27. Eisen A, Weber M. Neurophysiological evaluation of cortical function in the early diagnosis of ALS. *ALS* 2000; 1(Suppl. 1): S47-51.
 28. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Clin Neurophysiol* 1998; 106:180-194.
 29. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology* 2007; 68:484-488.
 30. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D, Verschueren A, Pouget. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *J Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35-42.
 31. Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgione A, Rizzuto N. Different mechanisms contribute to motor cortex hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1688-1697.
 32. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; suppl 2: S45-9.
 33. Felice KJ. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle nerve* 1997; 20: 179-85.
 34. Bakkar N, Boehringer A, Bowser R. Use of biomarkers in ALS drug development and clinical trials. *Brain Res* 2015; 1607: 94-107.
 35. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Group. N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
 36. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996; 347: 1425-1431.
 37. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:1361-1367.
 38. Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease. Degener Neurol Neuromusc Dis* 2017; 7: 61-70.
 39. Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole Oral Suspension: Bioavailability Following Percutaneous Gastrostomy Tube-modeled Administration Versus Direct Oral Administration. *Clin Ther* 2019; 41: 2490-2499.
 40. Writing Group: Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16:505-512.
 41. Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, Shefner JM, Agnese W. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy - a roundtable discussion. *Am J Manag Care* 2018; 24(9 Suppl): S175-S186.
 42. Ferentinos P, Paparrigopoulos T, Rentzos M, Evdokimidis I. Duloxetine for pathological laughing and crying. *Intern J Neuropsychopharmacology* 2009; 12: 1429-1430.