

AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Amyotrofická laterální skleróza, nemoc motoneuronu, je degenerativní onemocnění s progresivním zánikem motoneuronů předních rohů míšních, kortexu, jader motorických hlavových nervů v bulbární oblasti a degeneraci motorické kortikospinální dráhy. Vyskytuje se převážně ve formě sporadické, v 5–10% jako familiární dědičná forma. Typickým obrazem je smíšené postižení centrálního i periferního motoneuronu (svalové atrofie, fascikulace, současně zvýšené šlachhookosticové reflexy a spastické jevy) a neporušená citlivost. V článku jsou shrnuty hlavní uvažované patogenetické mechanismy, klinické projevy, diagnostická kritéria včetně elektrodiagnostiky, diferenciální diagnóza a terapie.

Klíčová slova: nemoc motoneuronu, neurodegenerace, elektrodiagnostika, elektromyografie.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 9–12

Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní neurodegenerativní onemocnění, které charakterizuje ztráta mozkových a spinálních motoneuronů (s ušetřením extraokulárních a sfinkterových svalů). Kromě termínu ALS se v poněkud širším slova smyslu (ale i jako synonymum) používá i název **nemoc motoneuronu** (motor neuron disease – MND) a časté je i používání současně obou názvů ve zkratce ALS/MND. Vyskytuje se převážně ve formě sporadické, 5–10% onemocnění je familiárních.

Obvykle se projevuje v šesté a sedmé dekádě, ale může se objevit i mnohem dříve. Manifestace v mladším věku je častěji pozorována u familiární ALS. Incidence se udává kolem 2/100 000 obyvatel/1 rok a prevalence 6/100 000 obyvatel. Je lehká převaha postižení u mužů v poměru 1,2–1,6:1. Předpokládá se ztráta až 40% motoneuronů předních rohů míšních před klinickou manifestací.

Onemocnění má několik klinických forem a Světová neurologická federace (WFN) klasifikuje ALS/MND do několika podskupin.

Klasická forma ALS s postižením centrálního i periferního motoneuronu se vyskytuje asi v 65%. **Progresivní bulbární** (případně i pseudobulbární) **paralýza** představuje 25%, **progresivní (spinální) svalová atrofie (PSA)** s pouze periferním postižením 8% a **primární laterální skleróza (PLS)** s pouze centrálním postižením asi 2%. Další variantou je ještě **monomelická spinální muskulární atrofie** (fokální amyotrofie), kde léze zůstává bez výraznějších progresů lokalizována jen v končetinách (1, 3, 4, 8).

Etiologie a patogenese

Přestože byly vysloveny různé hypotézy o možné etiologii ALS (virová infekce, porucha imunitního systému, vliv exotoxinů, hormonální porucha), nejsou přesvědčivé důkazy, že by některá byla hlavní příčinou ALS. Na základě základního i klinického

výzkumu je podporována teorie, že patogenese ALS se selektivně lézí motoneuronů je způsobena *komplexem řetězce různých mechanismů*, které zahrnují excitační toxiny, oxidativní stres, dysfunkci neurofilament, poruchu kalciové homeostázy, mitochondriální dysfunkci, zvýšenou apoptózu motoneuronů a prozánětlivé cytokiny (2).

Na neurodegeneraci se mohou podílet **specifické rysy motoneuronů**. Motorické neurony jsou postmitotické buňky, neschopné dalšího dělení, a proto postupně ubývají s věkem. Jsou největšími buňkami v nervovém systému (z motoneuronů pro dolní končetiny – DK – vycházejí axony až metr dlouhé) a mají značné energetické nároky zajišťované vysokým stupněm mitochondriální aktivity. Motorické neurony mají také vysoký obsah proteinů v neurofilamentech. Poškození mitochondrií a proteinů neurofilament se prokázalo u ALS a jejich relativní nadbytek může vysvětlit zvýšenou zranitelnost těchto buněk. Rovněž pro kalcium dostupné glutamátové receptory jsou odlišné u motoneuronů, což podmiňuje jejich vnímavost ke škodlivému vzestupu intracelulárního kalcia. To je znásobeno zřejmou nepřítomností určitých pro kalcium nárazníkových intracelulárních proteinů. Ne všechny motoneurony jsou však ovlivňovány stejným způsobem. Jádra kranálních nervů III., IV. a VI. a Onufovo jádro v sakrální míše se zdají být rezistentní k neurodegenerativnímu procesu.

Hlavní mechanismy poškození (2, 3, 8) Genetické faktory

Ačkoli ALS je obvykle sporadické onemocnění, 5–10% případů je familiárních. Mutace genu, který kóduje enzym měď/zinek superoxidová dismutáza 1 (SOD1) byla prokázána u 20% jedinců s familiární ALS. Normální protein SOD1 je ubikvitárně vyjádřen a hraje roli v ovládní superoxidových volných radikálů. Ty jsou vedlejším produktem normálního buněčného metabolismu, ale pokud je umožněna jejich akumulace, mohou způsobit poškození pro-

teinů, lipidových membrán a DNA. Genetický základ zbývajících 80% familiárních případů zůstává neznámý.

Excitotoxicita

Glutamát je nejhodnější excitační neurotransmitter v nervovém systému a je nezbytný pro normální funkci. Po jeho uvolnění je excitační signál zachycen na glutamátových transportních proteinech, které odstraní glutamát. Včasné odstranění je nezbytné. Defekt v metabolismu, transportu nebo uchovávání glutamátu má **excitotoxický účinek** na neurony. Vysoké koncentrace glutamátu mají za následek excesivní stimulaci a prolongovanou a excesivní depolarizaci membrány neuronu, zvýšení nitrobuňkové koncentrace Ca²⁺, poruchu iontové a energetické homeostázy, aktivaci lytických enzymů, produkci volných radikálů, lýzu buňky a buněčnou smrt (apoptózu).

U ALS je narušena exprese a funkce glutamátového transportního proteinu EAAT2, který může vést ke sníženému odstranění glutamátu a následně k poškození excitotoxické kaskády. Nicméně není jasné, zda ztráta EAAT2 glutamátového transportního proteinu je primárním patologickým mechanismem nebo sekundárním následkem ztráty motorických neuronů.

Autoimunitní mechanismus

Opírá se o existenci experimentálního zvířecího modelu autoimunitní ALS, náleží aktivovaných T lymfocytů, depozit Ig v šedé hmotě míšni a motorické kůře pacientů s ALS a přítomnost protilátek proti Ca²⁺ kanálům u většiny pacientů. Protilátky proti Ca²⁺ kanálům napadají u myši terminální zakončení a tím i funkci motorických neuronů. V klinických studiích byl sledován účinek cyklofosfamidu, azatioprinu, metotrexátu, kortikoidů, plazmaferézy i celotělového ozáření, ale příznivý vliv imunosupresivní léčby na průběh onemocnění nebyl prokázán.

Nedostatek růstových faktorů motoneuronů

Některé růstové faktory, jako je CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), IGF-1/II (*insuline-like growth factor I/II*) a *glial-derived factor*, mohou v případě buněčného poškození pomáhat přežití motoneuronů.

Mezi dalšími možnými patogenetickými mechanismy se uvádějí již zmíněné alterace metabolismu neurofilament, mitochondrií a vliv volných radikálů, které v buňkách způsobují oxidační stres.

Klinické projevy (1, 3, 8, 10)

ALS má často *fokální začátek* s postižením nejprve specifické skupiny svalů. Vyskytují se tři hlavní typy začátku onemocnění: končetinový, bulbární a respirační. **Nejčastější je začátek na končetinách**, na HK v 50–60%, na DK ve 25–30%. **Převaha motorického deficitu je většinou distální**, na HK postižení ruky (nemocní si stěžují na neobratnost, obtíže při odemykání, zapínání knoflíků apod.), na DK hlavně oslabení dorzální flexe nohy (foot drop). Fokální začátek může někdy imponovat jako mononeuropatie nebo radikulopatie, ale většinou jde o postižení větší, nežli jen z oblasti jednoho nervu nebo kořene. Někdy může být prvním příznakem i slabost šíjových svalů s přepadáváním hlavy do anteflexe (head drop), která však bývá častěji u myastenie nebo polymyozitidy. Viděli jsme i ALS s počáteční slabostí torakolumbálního svalstva. **Bulbární začátek** bývá asi ve 20–30% případů. Prvním příznakem je obvykle dysartrie, mohou být patrné atrofie a fascikulace jazyka a dalším projevem je dysfagie. Nejméně běžný typ počátečního stadia je *postižení respiračních svalů* (1–2%). U pacientů se může projevit dyspnoe nebo klinické příznaky vyplývající z noční hypoventilace, zahrnující časté probouzení, neosvěžující spánek, zvýšenou ospalost a ranní bolesti hlavy. Nemocní mohou mít někdy i výraznou respirační insuficienci a přitom mají dosud malé objektivní příznaky ALS.

Fascikulace sice nepatří do počátečních příznaků, ale poměrně brzy se vyvinou u většiny nemocných. Nepřítomnost fascikulací by měla být i jedním z důvodů znovu uvažovat o správnosti dg. Časté jsou **crampi** (svalové křeče), které mohou předcházet ostatní příznaky i o několik měsíců. Crampi u zdravých osob se vyskytují převážně v lýtkových svalech, u ALS i jinde (svaly stehna, břicha, HK, krku a dokonce i jazyka). Častá je **únava**, která může vést spíše k úvaze o myastenii. **Úbytek hmotnosti** je způsoben jednak svalovými atrofiemi, jednak zhoršením kalorického příjmu v důsledku dysfagie. Časté jsou i poruchy spánku, hlavně časně probouzení v důsledku hypopnoe a hypoxie. Nemocní s ALS někdy udávají *nespecifické senzitivní sympto-*

my jako pocit necitlivosti, dřevění, tupé bolesti, ale objektivní senzitivní nálezy jsou většinou normální.

Variabilita klinické symptomatiky při začátku onemocnění a chybění jakéhokoli markeru, který by potvrdil diagnózu, představují hlavní diagnostické obtíže. **Diagnostika ALS je pouze na základě klinických kritérií**, neexistuje žádný patognomický test a i EMG může jen potvrdit dg. v korelaci s klinikou.

Diagnostická kritéria ALS

Diagnostická kritéria ALS jsou jednak *pozitivní* (co má být přítomno):

- postižení periferního motoneuronu (klinicky, elektrofyziologicky event. i neuropatologicky)
- postižení centrálního motoneuronu (klinicky)
- progresse symptomatiky.

Progrese má kontinuální a regionální charakter, obvykle nejprve progredují příznaky postižené oblasti a šíření do sousedních krajin. Při začátku na jedné ruce se šíří projevy obvykle nejprve na kontralaterální stranu, pak ipsilaterální DK, kontralaterální DK a nakonec na bulbární krajinu. Při bulbárním začátku dochází k dalšímu postižení nejprve na HK a postupně na hrudní segmenty a DK. Mohou být i období symptomatické stabilizace, ale remise jsou vzácné.

Negativní diagnostická kritéria: nejsou elektrofyziologické, zobrazovací (CT, MR) nebo patologické známky jiné choroby, které by mohly daný proces vysvětlit. Mezi negativní projevy patří také *nepřítomnost sfinkterových poruch, poruch očních pohybů a kognitivního deficitu*.

Kognitivní poruchy sice nepatří k běžné symptomatice ALS, ale při prospektivních neuropsychologických studiích se zjistily poruchy frontálních exekutivních funkcí až u 50% pacientů. Demence se udává jen asi v 5%, bývá fronto-temporálního typu a tyto nemocní se často řadí do tzv. ALS-plus syndromů.

Podle jednoduchých kritérií se rozlišuje:

- **definitivní ALS**: progresivní onemocnění s objektivními příznaky léze centrálního a periferního motoneuronu v bulbární a dvou spinálních oblastech *nebo* ve třech spinálních oblastech
- **pravděpodobná ALS**: progresivní onemocnění s objektivními příznaky léze centrálního a periferního motoneuronu ve dvou spinálních oblastech a léze centrálního motoneuronu rostrálně od léze periferního motoneuronu.

V roce 1990 byla WFN vypracována nová podrobnější diagnostická kritéria, označovaná podle místa svého vzniku El Escorialská a tato byla dále modifikována konferencí v Airlie v roce 1998 (11).

Posuzují se 4 základní krajiny:

1. mozkový kmen
2. krční
3. hrudní a
4. lumbosakrální mícha.

Centrální příznaky zahrnují:

- zvýšené reflexy z oblasti mozku: maseterový, dávkový, labiální, pseudobulbární příznaky
- zvýšené šlachookosticové reflexy na končetinách včetně přítomnosti reflexů na atrofických končetinách
- Hoffmannův příznak, spastické příznaky (Babinski)
- vyhaslé břišní reflexy.

Periferní příznaky zahrnují svalové atrofie, fascikulace, snížené nebo vyhaslé reflexy.

Z laboratorních nálezů mohou být zvýšeny svalové enzymy (CK obvykle ne více než 10x nad horní limit, někdy i ALT, AST, LDH), sérový kreatinin (odpovídá ztrátám svalové hmoty). V likvoru může být hyperproteinorachie (obvykle ne více než 1 g/l). Degenerativní změny kortikospinální a kortikobulbární dráhy v důsledku Wallerovy degenerace lze někdy prokázat jako hyperintenzity na MR v sekvenci T2 nebo FLAIR.

Aktuální diagnostická kritéria ALS (El Escorial)

Definitivní ALS: objektivní klinické příznaky postižení PNS i CNS ve třech krajinách.

Pravděpodobná ALS: klinické známky postižení PNS i CNS alespoň ve dvou krajinách, některé známky CNS rostrálně od příznaků léze PNS.

Pravděpodobná, laboratorně podporovaná ALS: klinické známky léze PNS a CNS jen v jedné krajině nebo pouze známky CNS v jedné krajině a PNS léze podle EMG alespoň ve dvou svalech ve dvou krajinách. Zobrazovací a laboratorní vyšetření musí vyloučit jinou příčinu.

Možná ALS: klinické známky léze PNS a CNS společně pouze v jedné krajině nebo pouze CNS ve dvou nebo více krajinách nebo PNS léze lokalizovaná rostrálně od CNS a forma klinicky pravděpodobná, laboratorně podporovaná ALS nemůže být potvrzena. Ostatní možné dg musí být vyloučeny.

Pouhé periferní postižení ve formě **progresivní (spinální) svalové atrofie** se považuje podle současných kritérií jen za suspektní a tyto nemocní nejsou zařazováni do klinických studií. V praxi je *nutno tuto formu akceptovat jako variantu ALS* se stejným terapeutickým postupem i sledováním.

Úloha elektrofyziologie (EMG)

EMG by mělo potvrdit periferní lézi klinicky zjevnou, prokázat lézi klinicky dosud latentní a vyloučit

jinou etiologii. Neexistuje specifický EMG nález pro ALS a nálezy je vždy nutno interpretovat v korelaci s klinickým obrazem i dalšími vyšetřeními.

Původní EMG kritéria pro ALS podle Lamberta (1960):

- normální senzitivní nervové akční potenciály (SNAP)
- rychlost vedení motorickými vlákny ne nižší než 70% normy
- přítomnost aktivních denervačních a reinnervačních projevů (fibrilace, fascikulace, ztráta motorických jednotek – MJ, změny potenciálů MJ – MUP) ve třech krajínách (3 končetiny nebo 2 + bulbární oblast).

Konkrétní EMG nálezy:

- kondukční studie (neurografie) klasicky v mezích normy; motorická neurografie může být abnormní při nízké amplitudě sumačního svaluového akčního potenciálu (CMAP) v důsledku atrofie; senzitivní neurografie může být abnormní při koexistující polyneuropatii (diabetes, starší pacienti)
- při jehlové EMG by měly být přítomny projevy aktivní denervace (fibrilace a pozitivní ostré vlny) a projevy chronické denervace/kolaterální reinnervace (komplexní repetitivní výboje, ztráta MJ, simplifikace interferenční křivky s rychlou frekvencí pálení nad 10 Hz, zvětšení MUP, polyfázie a instabilita komplexních MUP). Při současném postižení centrálního motoneuronu však může být frekvence pálení nižší.

I v EMG se posuzují čtyři základní krajiny pro hodnocení:

- mozkový kmen – svaly jazyka, obličej, m. maseter (jeho postižení je však spíše pozdější)
- oblast hrudní míchy – paraspinální a břišní svaly; pro mozkový kmen a hrudní míchu se požaduje abnormní nález alespoň v jednom svalu
- oblast krční a lumbosakrální míchy – požadují se abnormní nálezy na končetinách ve dvou svaích různé inervace (kořenové i nervové); někdy při EMG se může zjistit těžší postižení na straně tenaru a relativní ušetření hypotenaru (split-hand fenomén).

Diagnosticky velmi významným nálezem jsou **fascikulace**. Je možné je prokázat klinicky, EMG, ale také sonograficky. Mají často multifokální výskyt a důležitá je současná přítomnost slabosti, atrofií a alterace reflexů. Při EMG registraci mají často abnormální morfologii (polyfázie, dlouhé trvání). Fascikulace bez dalších projevů motorické léze nemusí být výrazně abnormním nálezem. Vyskytují se např.

u chronických kořenových lézí (lokalizovány jen v příslušném myotomu).

Transkraniální magnetická stimulace může prokázat prodloužený centrální kondukční čas jako známku centrálního motorického postižení.

Prognóza

Podle několika epidemiologických studií průměrné trvání ALS je 2–4,3 let. Kolem 25% nemocných přežije 5 let a 8–16% 10 let (7). Rychlost progresu je značně variabilní a konkrétní progresu u jednotlivého nemocného hodně napovídá o jeho prognóze. Poněkud příznivější prognózu má PLS, PSA a pseudobulbární forma.

Diferenciální diagnóza

Cervikální myelopatie mívá často v anamnéze bolesti (lokální i kořenové), bývají poruchy čítí (hlavně propriocepce na DK), někdy sfinkterů, nejsou bulbární příznaky a známky léze periferního motoneuronu bývají jen na HK. Významný je radiologický nález (CT a MR).

Myastenien přichází v úvahu v dif. dg. hlavně u bulbární formy nebo respirační insuficience. Je třeba upozornit i na skutečnost, že dekrement při repetitivní stimulaci může být přítomen i u ALS. Diagnosticky důležitá bude proto přítomnost protilátek proti acetylcholinovým receptorům, okohybná porucha, někdy fluktuující průběh v anamnéze a chybění EMG známek denervace a reinnervace.

Polyneuropatie event. polyradikulopatie mají jen periferní postižení, většinou senzitivní i motorické, fascikulace jsou méně časté a nebývá postupná progresu.

Multifokální motorická neuropatie (MMN) se uvádí často v dif. dg. ALS. Charakteristická je však velmi pomalá progresu, pouze periferní postižení, slabost, ale poměrně malé atrofie. Časté jsou fascikulace i crampi. Významný je EMG nález, protože léze má demyelinizační charakter.

Polymyozitida má relativně symetrický nález, proximální převahu svalové slabosti, nejsou fascikulace ani centrální projevy. Je třeba pečlivě hodnotit EMG a při nejasnosti indikovat svalovou biopsii.

Syringomyelie má motorický deficit a atrofie především v oblasti pletencového svalstva HK spolu s disociovanou poruchou čítí, kyfoskoliózu v oblasti horní Th páteře a event. i spastické projevy na DK.

Myozitida s inkluzními tělisky (inclusion body myositis – IBM) má opět velmi pomalý rozvoj i progresu, pouze periferní postižení – svalovou slabost proximálně i distálně na HK i DK, hlavně postižení flexorů zápěstí a prstů a kvadricepsu. Důležité je opět EMG a svalová biopsie.

Syndrom podobný ALS může vzniknout *po úrazu elektrickým proudem*.

ALS může existovat i jako *paraneoplastický projev*, většinou jako forma spinální ALS, ale někdy PSA i PLS. Nejde o časté případy, ale základní screening na malignitu je vždy na místě.

Určitou podobnost může mít *paraneoplastická motorická neuropatie* po diagnostice tumoru (lymfomy a myeloproliferativní poruchy, vzácně malobuněčný ca plic). Vyskytuje se hlavně u mužů nad 50 let, bývá asymetrická slabost s větším postižením HK nežli DK, postižení opět jen periferní a nejsou bulbární projevy.

Kromě typických forem se odlišují ještě **ALS-plus syndromy a ALS imitující syndromy**.

Podle kritérií musí splňovat uvedená kritéria pro ALS – klinická, elektrofyziologická i zobrazovací, ale mají ještě další projevy jako endemický výskyt, extrapyramidové příznaky, cerebelární degeneraci, demenci, autonomní postižení, objektivní senzitivní poruchy nebo poruchy očních pohybů. Obdobně se vyčleňuje ještě *ALS s laboratorními abnormitami nejistého významu* při přítomnosti monoklonální gamapatie, autoprotilátek, nemaligních endokrinních abnormit, lymfomu, různých infekcí nebo exogenních toxinů.

Terapie

Před zahájením léčby je nezbytné, aby byl nemocný o své chorobě informován. Pokud není diagnóza definitivní, je vhodné i doporučit konzultaci na pracovišti, které má s ALS zkušenosti. Předjdeme tak opakování dalších zbytečných vyšetření, diagnostické tápání a prodloužování nejistoty u nemocného. Informace o nemoci by měla být věcná, pravdivá. Bohužel nemůžeme nemocnému slíbit uzdravení, ale ani zlepšení. Snažíme se vyzdvihnout určitá pozitiva, jako možnost zpomalení progresu, ovlivnění některých symptomů a i probíhající výzkum nemoci a studie nových léků. Je vhodné, když pohovoru je přítomen blízký člen rodiny.

Relativně specifickou léčbu ALS představuje **riluzol** (Rilutek). Riluzol je antagonist glutamátu, inhibuje uvolňování glutamátu z presynaptického zakončení a předpokládá se i blíže neurčený inhibiční efekt na postsynaptickou fázi přenosu. Podle metaanalýzy kontrolovaných studií sice prodlouží přežití v průměru o 2 měsíce, ale podle dalších nekontrolovaných studií až o 20 měsíců (5, 6, 8). Podle doporučení VZP je indikován u nemocných, kde nemoc trvá méně než 5 let a funkční vitální kapacita plic je vyšší než 60%. Není vhodný u nemocných s tracheostomií a nutností podpůrné ventilace. Podává se 2 x 50 mg, optimálně 90 min. před jídlem.

U ALS má velký význam i **symptomatická terapie**, kde u jednotlivých příznaků můžeme použít následující léčbu (6, 8, 9):

- zvýšení slinění – amitriptylin, atropin, botulotoxin nebo i iradiace ggl. parotis
- fascikulace – karbamazepin, fenytoin, gabapentin, pregabalin, diazepam, vitamin E
- spasticita, crampi – baklofen, sirdalud, tizanidin, diazepam
- hustá slizniční sekrece – mukolytika (karbocystein)
- zácpa – zvýšený příjem tekutin/vlákniny, objemová osmotická projímadla, glycerinové čípky
- močové poruchy – amitriptylin, oxybutylin
- anxieta – diazepam
- deprese – amitriptylin, SSRI
- dysfagie, ztráta hmotnosti – zlepšení kvality života i prodloužení přežití u perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG)
- respirační insuficience – neinvazivní pozitivní tlaková ventilační podpora (NIPPV), podpůrný ventilační režim v domácí péči – BiPAP (bilevel positive airway pressure)
- dušnost v terminálních stádiích – morfin.

Optimum je koordinovaný multidisciplinární tým, kde důležitou roli mají i specializované sestry seznámené s řešením neuromuskulárních problémů, fyzioterapeuti, ergoterapeuti, účast logopeda, dietetika, protože komunikace a polykací problémy se prohlubují s progresí nemoci, ale i sociálního pracovníka. Terminální stádium může být obvykle předvídáno. Můžeme napláňovat pomoc a podporu pacientovi

i rodině. Časté jsou obavy a strach a je důležité znovu ujistit pacienty a jejich rodiny, že je možné zvládat i terminální příznaky.

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni,
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ambler@fnplzen.cz

Literatura

1. Clem K, Morgenlander JC. Amyotrophic Lateral Sclerosis. E-Medicine. Last Updated: September 9, 2004. www.emedicine.com.
2. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: Deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 806–819.
3. CONTINUUM – Amyotrophic lateral sclerosis. *American Academy of Neurology*, Minneapolis, USA, 2002; 8: 227.
4. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000; 23: 336–343.
5. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M and Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. Oxford: Update Software.
6. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999 Apr 22; 52(7): 1311–23.
7. Mitsumoto H, Chad D, Pioro EP. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Contemporary Neurology Series*, FA Davis, Philadelphia 1997
8. Murray B, Mitsumoto H. Disorders of Upper and Lower Motor Neurons. *Neurology in Clinical Practice*, 4th ed., Ed. WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, J Jankovic. Butterworth-Heinemann, 2004: p. 2246–2260.
9. Oliver D, Borasio GD, Walsh D eds. Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Oxford, Oxford University Press; 2000.
10. Swash M. Clinical features and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: Brown RH, Meininger V, Swash M (eds). *Amyotrophic lateral sclerosis*. London: Martin Dunitz, 2000.
11. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Suppl): 96–107. www.wfnals.org/guidelines/index.html