Managementul sclerozei laterale amiotrofice

Grupul de lucru EFNS pentru diagnosticul și managementul sclerozei laterale amiotrofice: P.M. Andersen (președinte)[1],S.Abrahams[2],G.D.Borasio[3],M.de Carvalho[4],A. Chio[5],P. VanDamme[6], O.Hardiman[7],K.Kollewe[8],K.E.Morrison[9],S. Petri[8],P.-F.Pradat[10],V.Silani[11],B.Tomik[12],M. Wasner[3], M.Weber[13]

[1]Universitatea Umeå, Umeå, Suedia;[2]UniversitateadinEdinburgh,Edinburgh,UK;[3]Spitalul Universitar din Munchen,Munchen,Germania;[4]SpitalulSantaMaria, Lisabona,Portugalia;[5]UniversitateadinTurin și SpitalulSanGiovanni,Turin,Italia;[6]Universitatea dinLeuven și VIB,Leuven,Belgia;[7]Colegiul Trinity și SpitalulBeaumont,Dublin,Irlanda;[8]Școala Superioară de MedicinăHannover,Germania;[9]Școala de Medicină Clinică și Experimentală Regina Elisabeta, Universitatea dinBirmingham,Birmingham,UK;[10]Spitalul dinSalpêtrière,Paris,Franta;[11]UniversitateaȘcolii Medicale dinMilano,Milano,Italia;[12]JagiellonianUniversity MedicalCollege,Cracovia, Polonia;[13]KantonsspitalStGallenBasel,Elvetia

Introducere

Scleroza laterală amiotrofică (SLA, de asemenea cunoscută ca boala neuronului motor/ BNM) este caracterizată prin simptome şi semne sugestive pentru degenerarea neuronilor motori centrali (NMC) şi periferici (NMP), ce conduce la scăderea progresivă a forţei musculare la nivelul musculaturii bulbare, a membrelor, toracale şi abdominale. Alte funcţii cerebrale incluzând oculomotricitatea şi funcţiile sfincteriene sunt relativ cruţate, deşi acestea pot fi afectate în unele cazuri. Deteriorarea cognitivă apare la 20-50% din cazuri şi 5-15% dintre pacienţi dezvoltă demenţă, de obicei, de tip fronto-temporal. Decesul datorat insuficienţei respiratorii survine în medie la 2-4 ani de la debutul simptomelor, dar un subgrup (aproximativ 10%) de pacienţi pot supravieţui pentru o decadă sau mai mult [1]. Vârsta medie de debut este de 47-52 de ani în cazurile familiale şi 58-63 ani în cazurile sporadice [2]. Riscul de a dezvolta SLA este de aproximativ 1:400-800, sexul masculin, vârsta înaintată şi predispoziţia ereditară fiind principalii factori de risc [2,3]. În diagnosticarea şi managementul pacienţilor cu SLA este important de luat în considerare că SLA este un sindrom heterogen care se suprapune cu o serie de alte boli, astfel încât diagnosticarea greşită nu este rară [4,5]. Această analiză sistematică reprezintă o evaluare obiectivă a dovezilor în ceea ce priveşte diagnosticul şi managementul clinic al pacienţilor cu SLA. Scopul primar a fost să stabilească ghiduri bazate pe dovezi, centrate pe pacient şi persoana care îl îngrijeşte, având ca ţintă secundară identificarea domeniilor unde este necesară o cercetare suplimentară.

Strategia de căutare

Din 2008 până în septembrie 2009, doi cercetători au selectat independent datele bibliografice potenţial relevante. Au fost studiate: Registrul Central Cochrane pentru

studii controlate (CENTRAL) (Biblioteca Cochrane până în prezent); MEDLINE-OVID (Ianuarie 1966 până în prezent); MEDLINE-ProQuest; MEDLINE-EIFL; EMBASE-OVID (Ianuarie 1990 până în prezent); The Science Citation Index (ISI); The National Research Register; Centrul Oxford pentru medicina bazată pe dovezi; The American Speech Language Hearing Association (ASHA); Pagina de review-uri ale cercetărilor publicate pentru SLA a Federației Mondiale de Neurologie; Tratatul Oxford de medicină paliativă și Registrul Național al Departamentului de Sănătate din Marea Britanie (http://www.update-software.com). Deasemenea au fost studiate bazele de date neurologice naţionale (http://www.alsa.org şi http://www.alsod.org) şi colecţiile bibliografice personale precum și lista datelor bibliografice ale articolelor. Nu au existat constrângeri în ceea ce privește limba sau statusul publicaţiilor. Orice neînţelegere, în orice stadiu al analizei, a fost rezolvată prin discuţii. O versiune mai recentă a acestui raport a fost deja publicat [6].

Rezultate

Grupul de lucru a abordat treisprezece obiective centrale în ceea ce privește managementul SLA. Ghidurile au fost redactate în conformitate cu criteriile EFNS [7], iar nivelul de evidenţă și de recomandare este în concordanţă cu Brainen și colaboratorii [7]. Acolo unde nu au existat dovezi suficiente dar s-a ajuns la un consens, recomandările au fost considerate Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP).*

Diagnosticul SLA/BNM

DiagnosticareaSLAeste de obiceisimplăîn cazul încare pacientul aresimptomeprogresive și generalizateîn regiunilebulbareşila nivelul membrelor(tabelul 17.1)[8]. Diagnosticul precoce al bolii în cazul în care pacientul prezintă simptome limitate la nivelul a una sau două regiuni (la nivel bulbar, membre superioare, trunchi, membre inferioare) poate fi dificil şi depinde de prezenţa altor semne în alte regiuni afectate precum şi de constatăriledin cadrul investigaţiilorauxiliarecare pot susţine diagnosticul[9,10]. Intervalul de timp mediu de la debutul simptomatologiei şi până la confirmarea diagnosticului de SLA este de 13-18 luni [11, 12]. Diagnosticul poate fi întârziat datorită faptului că simptomele precoce sau intermitente sunt nerecunoscute sau negate de către pacient sau atunci când căile deîndrumarecătre un neurolog sunt ineficiente. Există motive convingătoare pentru a diagnostica boala cât mai curând posibil.Psihologic, lipsa unuidiagnostic, chiar și în cazul unei afecțiuni cu prognostic prost, cauzeazăstres și anxietate. Diagnosticul precocepoateduce la evitarea unor circuiteîmpovărătoare,inutileși potenţialcostisitoarealesistemului de sănătateși le permite pacienților să-și planifice mai bine viitorul. Un alt argument pentru diagnosticul precoce este existenţa posibilității instituirii unei terapii de neuroprotecţieîntr-un stadiu precoce de evoluţie a bolii, cândmai

puține celule neuronale sunt afectate ireversibil. Deşi nu există dovezi solide în ceea ce priveşte cinetica pierderii neuronale în SLA, este rezonabil să admitem faptul că iniţierea cât mai precoce a tratamentului de neuroprotecţie determinăun efect mult mai bun [13]. Studiile experimentale pe modele animale şi umane cu mutaţia genei SOD1 indică faptul că pierderea neuronilor motori este precedată de o perioadă de disfuncţie celulară[14]. Atât pe modelele experimentale animale cât şi umane,efectul riluzolului pe creşterea supravieţuirii este cu atât mai mare, cu cât tratamentul este iniţiat mai precoce. Administrarea precoce a medicamentelor potențial modificatoare de boală poate avea şi un profund efect pozitiv psihologic [15].

Tabel 17.1 Criterii de diagnostic pentru SLA

Diagnosticul SLA necesită prezenţa următoarelor: (criterii pozitive)
Semnelor de NMP (inclusiv caracteristicile EMG la nivelul musculaturii neafectate)
Semnelor de NMC
Progresia simptomelor şi semnelor
Diagnosticul SLA necesită absenţa următoarelor: (diagnostic prin excludere)
Semnelor senzitive
Tulburărilor sfincteriene
Tulburărilor vizuale
Disfuncţiei autonome
Disfuncţiei ganglionilor bazali
Demenţei de tip Alzheimer
Sindroamelor ce ‘mimează’ SLA (tabel 17.3)
Diagnosticul SLA este sprijinit de:
Fasciculaţii într-una sau mai multe regiuni
Modificări neurogene la EMG
Viteze de conducere nervoasă senzitive şi motorii normale
Absenţa blocului de conducere

SLA, scleroză laterală amiotrofică; EMG, electromiografie.

Obiectivul acestei lucrări este să prezinte ghiduri pentru un diagnostic corect şi ca acesta să fie realizat cât mai curând posibil. Deoarece nici o investigaţie nu este specifică şi nu sunt încă biomarkeri sensibili pentru această boală, diagnosticul trebuie să fie făcut pe baza simptomatologiei, examenului clinic, rezultatelor studiilor electrofiziologice, neuroimagisticii şi analizelor de laborator (tabelele 17.1 și 17.2) [16]. Trebuie făcut cu grijă un diagnostic diferenţial cu boli care pot mima SLA (Tabel 17.3) [17,18]. În practica clinică, 5-8% din cazurile aparente de SLA au avut un alt diagnostic, o boală care poate fi tratată în peste jumătate din cazuri [18-20]. Evoluţia simptomelor atipice sau o lipsă a progresiei simptomelor tipice sunt cele mai importante “steguleţe roşii”, acestea sugerând un diagnostic incorect de SLA [18]. Diagnosticul trebuie revizuit cu regularitate în diferite stadii ale bolii [21]. Criteriile revizuite El Escorial (tabelul 17.4, adaptate după [22]) sunt prea restrictive pentru a fi utilizate în practica clinică de rutinăşi sunt

necorespunzătoare în cazul în care obiectivul este stabilirea diagnosticului cât mai precoce posibil[23].După cums-a raportat într-un studiu recent, noul algoritmAwaji poate îmbunătățisensibilitatea diagnosticului, fără pierdereaspecificității[24,32]. Nu este recomandat ca diagnosticul de SLA să fie comunicat pacientului ca fiind precis, probabil sau posibil.Experienţa sugerează căurmărirea unui diagnostic precoce al SLA depășeștecreșterea potențială a riscului de diagnostic incorect (RBP). Clinicianul trebuie să decidă dacă un pacient are sau nu SLA chiar şi în absenţa unor semne clare de NMC şi NMP [25] (RBP)

Tabelul 17.2 Investigații recomandate pentru diagnosticul SLA/bolii de neuron motor

Teste paraclinice	Testul	Clasa de evidenţă	Teste obligatorii recomandate	Teste suplimentare recomandate în cazuri selectate
Sânge	Viteză de sedimentare a hematiilor	IV	X	-
	Proteina C reactivă (PCR)	IV	X	-
	Profil hematologic	IV	X	-
	ASAT,ALAT,LDH	IV	X	-
	TSH, FT3, FT4	IV	X	-
	Vitamina B12 şi folat	IV	X	-
	Electroforeză proteinelor serice	IV	X	-
	Imunoelecroforeză serică	IV	X	-
	Creatin-kinaza (CK)	IV	X	-
	Creatinină	IV	X	-
	Electroliţi (Na, K, Cl,Ca,HPO4)	IV	X	-
	Glicemie	IV	X	-
	Angiotensin convertaza	IV	-	X
	Lactat	IV	-	X
	Hexoaminidaza A și B	IV	-	X
	Anticorpi anti-gangliozid GM-1	IV	-	X
	Anticorpi anti-Hu, anti-MAG	IV	-	X
	FR, ANA, anti-ADN	IV	-	X
	Anti-AChR, anti-MUSK	IV	-	X
	Serologie (Borrelia, virușI inclusiv HIV	IV	-	X
	Analiza ADN (pentru SOD1, SMN1/2, SBMA)	IV	-	X
LCR	Celularitate	IV	-	X
	Citologie	IV	-	X
	Proteinorahie	IV	-	X
	Glicorahie, lactat	IV	-	X
	Electroforeza proteinelor inclusiv Index IgG	IV	-	X
	Serologie (Borellia, virușI)	IV	-	X
	Anticorpi gangliozidici	IV	-	X
Urină	Cadmiu	IV	-	X

	Plumb (secreție pe 24 ore)	IV	-	X
	Mercur	IV	-	X
	Mangan	IV	-	X
	Imunoelectroforeză urinară	IV	-	X
Neurofiziologie	EMG	III	X	-
	Viteze de conducere nervoasă	III	X	-
	Potenţiale evocate motorii	IV	-	X
Radiologie	RMN,CT (cerebral, cervical, toracic, lombar)	IV	X	-
	Radiografie cord-pulmon	IV	X	-
	Mamografie	IV	-	X
Biopsie	Musculară	III	-	X
	De nerv	IV	-	X
	Măduva osoasă	IV	-	X
	Ganglioni limfatici	IV	-	X

Tabel 17.3 Boli care pot mima SLA/BNM

Modificări anatomice/sindroame de compresie	Miopatia cu corpi filiformi
Malformaţia Arnold-Chiari de tip 1 sau alte malformaţii ale rombencefalului	Polimiozita
	Miozita sarcoidotică
Tumori cervicale, la nivelul foramen magnum sau de fosă posterioară	
	Sindroame neoplazice
Hernie de disc cervicală cu osteocondroză	Leucemia limfocitară cronică
Meningiom cervical	Gliom intramedular
Tumoră retrofaringiană	Boli limfoproliferative cu paraproteinemii şi/sau benzi oligoclonale în LCR
Chist epidural spinal	Sindromul tumoral Pancoast
Mielopatie şi/sau radiculopatie motorie spondilotică	Encefalomielita paraneoplazică cu afectarea cornului medular anterior
Siringomielia	
	Sindroame „stiff person plus”
Deficite enzimatice dobândite	
Gangliozidoza adultului GM2 (deficit de hexozaminidaza A sau B)	**Leziuni fizice**
	Neuronopatia post-electrocutare
Boala cu corpi poliglucozani	Radiculoplexapatia şi/sau mielopatia indusa de radiaţii
Boala Pompe (boala de stocare a glicogenului tip II)	
	Boli vasculare
Sindroame autoimune	
Gamapatia monoclonală cu neuropatie motorie	Malformaţie arteriovenoasă
Neuropatia motorie multifocală cu/ fără bloc de conducere	Sindromul arterei bulbare anterioare Dejerine
Sindromul disimun de NMP (cu GM1, GD 1b şi Ac asialo-GM1)	Accident vascular cerebral
	Vasculite
Alte sindroame disimune de NMP, inclusiv polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică	**Alte condiţii neurologice**
Scleroza multiplă	SLA/BNM forme atipice din Pacificului de Vest

Miastenia gravis (în special forma cu Ac anti-Musk pozitivi) **Anomalii endocrinologice** Sindromul Allgrove „Amiotrofia" diabetică Insulinom cu neuropatie Hipertiroidism cu miopatie Hipotiroidism cu miopatie Hiperparatiroidism (primar) Hiperparatirodism (secundar deficitului de vitamina D) Hipopotasemie (sindrom Conn) **Toxine exogene** Plumb (?), mercur (?), cadmiu, aluminiu, arsenic, taliu, mangan, pesticide organice, neurolatirism, konzo **Infecții** Poliomielita acută Sindromul post-poliomielitic de atrofie musculară progresivă HIV-1 (cu mielopatie vacuolară) Mielopatia asociată cu infecţia HTLV-1 (paraplegia spastică tropicală) Neuroborelioza Pahimeningita hipertrofică sifilitică Encefalita letargică spinală, infecția cu Varicella zoster Trichineloza Bruceloza, boala zgârieturii de pisica Boli prionice **Miopatii** Miopatia cașectică Miopatia carcinoidă Miopatia secundară deficitului de distrofină Miozita cu corpi de incluziune Miopatii inflamatorii	(Guam, Noua Guinee, Peninsula Kii a Japoniei) SLA-demenţă-PSP forme atipice caraibiene (Guadeloupe) SLA/BNM cu debut juvenil forma Madras (India de Sud) Demenţa frontotemporală cu SLA/BNM (inclusiv Boala Pick cu amiotrofie) Atrofia multisistem Sindromul atrofic olivo-ponto-cerebelos Scleroza laterală primară (câteva subtipuri care nu sunt legate de SLA) Encefalomielita progresivă cu rigiditate PSP Paraplegia spastică ereditară (multe variante, câteva subtipuri cu amiotrofie distală) Atrofia musculară spinală progresivă (câteva subtipuri care nu sunt legate de SLA) Atrofia musculară spinobulbară cu/fără mutaţie a receptorilor pentru dinactina sau androgen Atrofia musculară spinală I-IV Sindromul Brown-Vialetto-van Laere (SLA spinală și bulbară cu debut precoce cu surditate neurosenzorială) Sindromul Fazio-Londe (paralizia bulbară progresivă infantilă) Sindromul Harper-Young (atrofia musculară spinală distală și laringiană) Atrofia musculară spinală sporadică monomelică (amiotrofia focală benignă, inclusiv sindromul Hirayama) Polineuropatii cu simptome motorii predominante (precum neuropatia ereditară motorie și senzitivă tip 2, neuropatia motorie ereditară tip 5) Polineuropatia amiloidă familială Fasciculaţii benigne Miokimia
SLA, scleroză laterală amiotrofică; BNM, boala neuronului motor; PSP, paralizie supranucleară progresivă	

Tabelul 17.4 Criteriile El Escorial revizuite, pentru diagnosticul SLA – sumar

SLA clinic definită
Semne de NMP şi NMC în trei regiuni.

SLA clinic definită - sprijinită pe date paraclinice
Semne de NMP şi/sau NMC într-o regiune şi pacientul este purtător a unei mutaţii genetice patogenice

SLA probabilă clinic
Semne NMP şi NMC în două regiuni, cu unele semne de NMC rostral de cele de NMP

SLA probabilă clinic- sprijinită pe date paraclinice
Semne de NMC în una sau mai multe regiuni şi semne de NMP definite prin EMG în cel puţin 2 regiuni

SLA posibilă clinic
Semne de NMP şi NMC într-o regiune,sau
Semne de NMC în cel puţin două regiuni, sau
Semne de NMP şi NMC în două regiuni, fără semne de NMC rostral de cele de NMP

SLA, scleroză laterală amiotrofică; EMG, electromiografie; NMP, neuron motor periferic; NMC, neuron motor central.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Diagnosticarea trebuie făcută cât mai precoce. Pacienţii la care se suspectează SLA trebuie îndrumaţi cu prioritate către un neurolog cu experienţă.
2. Toate cazurile noi în care se suspectează diagnosticul de SLA trebuie fie investigate prin examene clinice şi paraclinice detaliate (Tabelele 17.1 şi 17.2).
3. În unele cazuri pot fi necesare investigaţii suplimentare (Tabelul 17.2).
4. Repetarea investigaţiilor poate fi necesară în cazul în care testele iniţiale nu pun diagnosticul.
5. Este recomandată revizuirea diagnosticului în cazul în care nu există dovada progresiei tipice a bolii sau pacientul dezvoltă simptome atipice (Tabelul 17.1).

Comunicarea diagnosticului

Comunicarea diagnosticului atât pacientului cât şi familiei este o sarcină destul de grea pentru clinician. Dacă nu este îndeplinită adecvat poate avea efecte devastatoare, dându-i pacientului o senzaţie de abandon şi distrugând relaţia medic-pacient [26].Sondajele efectuate în cazul pacienţilor cu SLA şi a însoţitorilor acestora au demonstrat că modul în care este comunicat diagnosticul este mai puţin decât satisfăcător în jumătate din cazuri [27,28].Studiul altor boli fatale [29-31] a demonstrat clar avantajele utilizării unor tehnici speciale, precum cele schiţate în tabelul 17.5. O satisfacţie crescută a pacientului/însoţitorului a fost arătată dacă au fost utilizate strategii de comunicare

eficiente precum şi dacă este discutat mai mult timp diagnosticul [28]. Un sondaj efectuat în centrele medicale de SLA a arătat că medicii din 44% dintrecentrele de SLA petrec de obicei 30 de minute sau chiar mai puţin pentru a discuta diagnosticul [33]. O expunere insensibilă a diagnosticului poate afecta adaptarea psihologicăa pacientului/însoțitorilorla prognosticul fatal ulterior [34].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Diagnosticul trebuie comunicat de către un consilier care cunoaşte bine pacientul.
2. Medicul trebuie să înceapă consultaţia prin a întreba pacientul ceea ce ştie deja sau bănuieşte.
3. Medicul trebuie să comunice diagnosticul pacientului şi să discute treptat implicaţiile acestuia, să verifice dacă pacientul înţelege ceea ce i se spune. Diagnosticul trebuie întotdeauna comunicat personal, cu acordarea unui timp suficient pentru discuții fără graba(cel puțin 45-60 minute). Furnizați materiale imprimate despre boală, despre organizaţii care oferă suport şi susţinere şi despre site-uri informative pe internet, dacă sunt potrivite. Opţional o scrisoare sau bandă înregistrată audio care sintetizează ceea ce medicul a discutat cu pacientul poate fi foarte folositoare pentru pacient şi familie.
4. Asigurați pacientul că acesta precum şi familia acestuia, nu sunt ‚abandonaţi' de serviciile de sănătate şi vor fi sprijiniți de o echipă specializată în îngrijirea pacienţilor cu SLA (acolo unde este disponibilă) cu vizite periodice la neurolog. Înainte de sfârşitul consultaţiei programaţi vizitele ulterioare(ideal în 2-4 săptămâni).
5. Vor fi evitate următoarele: ascunderea diagnosticului; furnizarea unor informaţii insuficiente; impunerea unor informații nedorite, expunerea insensibilă a informaţiilor; neîncrederea în speranţa de mai bine.

Tabelul 17.5 Cum ar trebui medicul să aducă la cunoștință pacientului diagnosticul de SLA

Tema	Recomandări
Locaţia	Liniştită, confortabilă, intimă
Structura	În persoană, faţă în faţă Acordarea perioadei de timp necesare (45-60 minute) Timp suficient pentru a asigura pacientul că nu există grabă, fără întreruperi Medicul va avea contact vizual cu pacientul şi va sta aproape de pacient
Participanţi	Cunoasteţi pacientul înainte de întâlnire, inclusiv familia, situaţia socială şi emoţională, istoricul bolii şi toate rezultatele relevante ale investigaţiilor. Trebuie să fie prezentă toată reţeaua de îngrijire a pacientului (rude), deasemenea, trebuie să fie prezent un specialist în îngrijiri medicale (sau echivalentul lui).
Informarea pacientului	Aflaţi ceea ce pacientul ştie deja despre această boală Asigurați-vă cât de mult vrea să ştie pacientul despre SLAşi informaţi pacientul în concordanţă cu acest lucru. Avertizaţi pacientul că urmează o veste proastă. Tot adevărul ar putea fi necesar să fie comunicat în etape. Folosiţi termenii corecţi pentru a defini SLA, în nici un caz că reprezintă "uzură şi

	distrugere a neuronilor motori” Explicaţi anatomia bolii (scheme simple) Dacă pacienţii vor să afle cursul bolii, fiţi sinceri asupra progresiei bolii şi asupra prognosticului,dar acordaţi o perioadă mai lungă de timp şi recunoașteți limita oricărei predicţii Nu există tratament, simptomatologia tinde să se înrăutățească iar prognosticul este foarte variabil Unii pacienţi supraviețuiesc 5-10 ani sau mai mult Observaţi reacţia pacientului şi permiteţi-i exprimarea emoţiilor Sintetizaţi discuţia verbal, în scris sau/şi pe o bandă înregistrată Acordaţi timp suficient întrebărilor
Încurajarea	Luaţi în seamă că aceasta este o veste devastatoare şi redaţi pacientului speranţa că există cercetări în domeniu, studii clinice şi o variabilitate a bolii Explicaţi că există tratament pentru complicaţiile bolii Reasiguraţi pacientul că vor fi luate toate măsurile necesare pentru a-l menţine într-o stare cât mai bună,iar în ceea ce privește tratamentul decizia îi va fi respectată Reasiguraţi-vă că pacientul va fi îngrijit în continuare şi nu va fi abandonat Informaţi pacientul asupra grupurilor de sprijin pentru pacienţi (oferiţi detalii de contact şi pliante) Informaţi pacientul asupra tratamentului neuroprotector (riluzol) şi asupra cercetărilor în desfăşurare Discutaţi oportunitatea de a participa la tratamente care sunt în cercetare (dacă sunt disponibile) Luaţi în seama dorinţa pacientului de a mai avea şi o a doua opinie
Modalitatea de transmitere a informaţiei	Într-o manieră emoţională: caldă, grijulie, cu empatie, respect Fiţi onești, compătimitori dar nu sentimentali Daţi vestea treptat, permiteţi-i pacientului să dicteze ceea ce i se spune
Limbajul	Veţi alege cu grijă cuvinte simple, însă directe; fără eufemisme sau limbaj medical

SLA, scleroză laterală amiotrofică
Modificat după Miller și colaboratori [32].

Îngrijirea multidisciplinară

În cazul ideal, pacienții cu SLA trebuie urmăriți în clinici multidisciplinare specializate. Aceste clinici terțiareasigură servicii atât de diagnostic cât şi de management [25, 35, 36], cu accent pe autonomia și opțiunea pacientului. Comparaţia între cohortele de pacienţi bazate pe clinică şi cele bazate pe populaţie a confirmat diferenţele: pacienţii care apelează la îngrijiri în clinici multidisciplinare specializate sunt mai tineri şi au avut simptomatologie pentru o perioadă mai lungă de timp decât aceia care nu o fac [35, 37]. Un beneficiu independent asupra supraviețuirii a fost identificat în două studii, mai relevant în forma bulbară, în timp ce un alt studiu nu a dovedit niciun efect [39]. Este important faptul că pacienţii care apelează la o astfel de clinică multidisciplinară au mai puține internări în spital şi o perioada mai scurtă a spitalizării decât cei care apelează la

clinici nespecializate [36]. Centrele terțiare pot crește, de asemenea, starea de bine a pacientului [40], probabil legat de o furnizare mai bună a asistenței și a aparaturii adecvate [41]. Folosirea la o scară tot mai largă a riluzolului și a ventilaţiei non-invazive, o atenţie crescută asupra nutriţiei şi îndrumarea mai precoce a pacienţilor către servicii de îngrijire paliativă contribuie probabil la o creştere a supravieţuirii în cazul pacienţilor care se adresează clinicilor multidisciplinare specializate[35,42]. Clinicile multidisciplinare eficiente pot fi dezvoltate la un cost modest, utilizând structurile de îngrijiri medicale existente [43]. Este crucial să existe o comunicare și colaborare excelenteîntre clinicile specializate și sectorul de îngrijire primară.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Asistenţa medicală multidisciplinară ar trebui să fie disponibilă pentru pacienţii cu SLA deoarece îngrijirea într-o clinică multidisciplinară îmbunătăţeşte asistenţa medicală, promovează starea de bine a pacientului şi poate creşte supravieţuirea.
2.Următorii specialişti ar trebui să facă parte sau să fie disponibili imediat în echipa multidisciplinară: neurolog, pneumolog, gastroenterolog, medici de recuperare medicală, consilier social, terapeut ocupaţional, logoped, terapeut pentru mecanica respiratorie, asistent specializat, fizioterapeut, dietetician, psiholog, dentist și medic de îngrijire paliativă.
3. Pacienții ar trebui evaluați în general la 2-3 luni, deși ei pot necesita o evaluare mai frecventă în prima jumătate de an după diagnostic şi în stadiile mai avansate ale bolii și mai puțin frecventă dacă boala este doar lent progresivă. Echipa ce asigură sprijin medical pacientului trebuie să menţină legătura periodică cu pacientul sau rudele acestuia între vizite.
4. Ideal este, ca încă de la început, pacientul să fie urmărit de un singur neurolog sau de specialist în îngrijire paliativă, care să lucreze în strânsă legătură cu medicul de asistenţă primară (medic de familie).
5. Canalele eficiente de comunicare şi coordonare între echipa multidisciplinară intraspitalicească, echipa de asistenţă medicală primară, cea de îngrijire paliativă şi serviciile comunitare sunt esenţiale.

Responsabilii cu îngrijirea pacienților cu SLA și problemele survenite

SLA cauzează pierdereaprogresivă aindependenţei şio nevoiecrescută pentruajutor în activităţilevieţii cotidiene. Prin urmare, îngrijitorii au nevoie de un timp progresiv mai lung pentru acordarea îngrijirilor [44], cu efecte secundare asupra stării fizice, psihologice și emoționale. Împovărareaîngrijitoriloreste legată de restricţiipersonale şisociale şi de problemelepsihologice şiemoţionale [45, 46]. Îngrijitoriicăutăfrecventinformaţii despreSLAşi mulţiparticipăactiv lainteracţiuniledintrepacient și medic, dinmomentul diagnosticuluipână laluarea deciziilorreferitoare la preferinţele ulterioare ale pacientuluişiîngrijirile de faza terminală.

Anumite simptomedin SLAprovoacă otensiune deosebită asupra îngrijitorilor. Dacă pacientulpierde comunicarea eficientă, îngrijitoriipot deveni izolați din puncte de vedere intelectual şiemoţional.Utilizarea dispozitivelorde comunicareaugmentativalternativă potajuta larestabilireacomunicării. Mai multe studiiau arătat că problemele respiratorii, în special ventilația mecanicăa pacienţilorprovoacă o

tensiune deosebitățpentru îngrijitori, ducând la scădereacalității vieții acestora și creșterea responsabilităților legate de manevrarea ventilatorului și furnizează costuri de îngrijire mai mari [47-49]. Deși puțin studiată, datele arată că sexualitatea este o trăsătură importantă și problematică pentru mai multe cupluri îngrijitor-pacient cu SLA. Problemele raportate au fost, în principal, scăderea libido-ului, pasivitatea parteneruluidar și a îngrijitorului. Celemai frecvente motiveinvocateau fostslăbiciune fizică, precum și modificări ale aspectului fizic generaldin cauzaSLA [50].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu SLA dintr-o cohortă din Marea Britanie și Germania au decedat la domiciliu [51]. Anticiparea deceselor iminente a pacienților, poate crește stresul și anxietatea persoanelor ce acordăîngrijirile. Cu toate acestea, Neudert și colab. raportează ca majoritatea pacienților au avut o atitudineliniștită în fața morții și a nu a fost niciun pacient „sufocat de moarte", dacă măsurile de îngrijire paliativă au fost adecvate. Posibilitatea unui deces liniștit trebuie comunicat pacienților și îngrijitorilor/rudelor lor (RBP).

Unele persoane care îi îngrijescpe pacienții cu SLA trec printr-un proces de doliu de la momentul în care este dat diagnosticul [52,53]. Se pare că,din punct de vedere psihologic, anticiparea viitoarei pierderi este la fel de importantă ca și pierderea în sine. Problemele îngrijitorilor sunt, în particular, sentimentul de împovărare în acordarea îngrijirilor, repercusiunile ce rezultă dinschimbările forțate în amenajare la domiciliu, adaptate la scăderea de forța musculară a pacientului, și dificultățile financiare [54].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Îngrijitoriitrebuie să fierecunoscuțiîn rolullor dubluînprocesul deboala: ei sunt una dintre cele mai importanteresursepentrupacient, dar aceștiasunt ei înșișiafectațișitrebuiesă fie luate în seamă propriile lor nevoi.
2. În mod ideal, persoanele care îi îngrijescar trebui să seimplicecând diagnosticul este pus,precum și în toate deciziile clinice, menținând totodatăautonomia pacienților.
3. Trebuie luate în considerare nevoile proprii legate de sănătate ale îngrijitorilor. Trebuie acordat suportul fizic, psihologic și spiritual, dacă este adecvat.
4. Este extrem de importantă menținereacomunicării dintre pacienți și îngrijitori.
5. Trebuie furnizate îngrijitorilor informații detaliate despre procesul obișnuit de deces la pacienții cu SLA, dacă acestea sunt cerute.
6. Trebuie oferit tuturor îngrijitorilor consiliere și suport în cazul pierderii unei persoane.

Tratamentul neuroprotector/modificator de boală

În prezent doar riluzolul a arătat săîncetinească cursul SLAîn patrustudii de clasa I, probabil datorită proprietăților lui antiglutamatergice [55,56]; o revizuire Cochrane a fost, de asemenea, publicată [57].Pacienții cu stadii incipiente de boală (cu suspiciune sau posibilitate de SLA conform cu criteriile El Escorial) nu au fost incluși în aceste studii. Administrarea orală de 100 mg riluzol pe zi îmbunătățeștesupraviețuirea la un an cu

15%și a prelungit-o cu aproximativ 3 luni după 18 luni de tratament. A existat clar un efect de doză. În practica clinică, studiile retrospective de fază IV din 4 baze de date clinice arată că beneficiul global asupra supraviețuirii (pe tot parcursul bolii) se poate extinde de la aproximativ 6 luni până la 20 de luni, însă aceste estimări sunt aproape sigur supuse variatelor controverse statistice[58-61]. Acest medicament nu este riscant,însă are câteva efecte secundare serioase. Institutul Naţional de Sănătate și Excelenţă Clinică a publicat ghiduri pentru monitorizare.Deşi pacienţii cu atrofie musculară spinală progresivă (AMP) sau scleroză laterală primară(SLP) nu au fost incluşi în studiile clinice cu riluzol, studiile legate de patologie şi genetică arată că unele cazuri de AMP şi SLP se încadreazăîn sindromul SLA, deci ar putea beneficia de acest medicament [5,62]. Riluzolul are efect redus în stadiile avansate ale SLAşi încă nu este clar dacă și cândar trebui oprit tratamentul. Un număr mare de alte medicamente au fost testate în SLA,însă, din nefericire, cu rezultate negative (Tabelul 17.6).

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Pacienţilor cu SLA trebuie să li se ofere tratamentul cu riluzol 50 mg de două ori pe zi (Clasa IA).
2. Pacienţii aflaţi în tratament cu riluzol necesită monitorizare regulată pentru siguranţă (Clasa IA).
3. Tratamentul cu riluzol trebuie inițiat cât mai precoce după ce pacientul a fost informat de diagnostic luând în considerare beneficiile terapeutice aşteptate şi potenţialele probleme de siguranţă (Clasa IA). Așteptările realiste pentru efectele terapeutice, precum şi potenţialele efecte secundare trebuie discutate cu pacientul şi cu cei care îi asigură îngrijirea.
4. Tratamentul cu riluzol trebuie luat în considerare la pacienţii cu AMP şi SLP care au o rudă de gradul I cu SLA.
5. Ca regulă generală, pacienţii cu AMP sporadică, SLP sporadică sau paraplegie spastică ereditară (PSH), nu trebuie trataţi cu riluzol, dar tratamentul trebuie luat în considerare la pacienții cu AMP sau SLP ‚SLA-like'.
6. Indiferent de predispoziţia familială, tuturor pacienţilor cu boală de neuron motor simptomatică, care prezintă mutaţia genei SOD1 trebuie să li se recomande tratamentul cu riluzol.
7. În prezent există dovezi insuficiente pentru a recomanda tratamentul cu vitamine, testosteron, antioxidanţi, precum coenzima Q10, gingko biloba, terapie intravenoasă cu imunoglobuline, ciclosporină, interferoni, copaxone, tripeptid KDI, factori neurotrofici (inclusiv factor de creştere a endoteliului vascular VEGF, factor de creştere insulin-like 1, rinfabat mecasermin), ceftriaxonă, creatină, minociclină, gabapentin, celule stem sau litiu.

Tabelul 17.6 Rezumatul celor mai importante studii terapeutice controlate în SLA

Studii complete	**Studii de faza II/III îndesfăşurare (2006-2010)**
N-acetylcysteina*	Arimoclomol
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*	Ceftriaxona
Aminoacizi cu lanț ramificat*	Cistanche total glicozide
Buspirona *	Terapie combinata (celecoxib, creatina,
Celecoxib*	minociclină)
Ciclosporina*	Copaxone

Ciliary neurotrophic factor (CNTF)* (două studii)	Edaravone
Co-enzima Q10 *	Factorul stimulator al coloniilor granulocitare
Creatina* (trei studii)	Hormon de creştere
Dextromethorphan*	Litiu
Gabapentin*	Mecobalamina
Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)*	Olanzapina
Indinavir*	Olesoxima
Interferon beta-1a*	Pioglitazona
Insulin-like growth factor (IGF-1)* (trei studii)	Pyrimetamina
Indinavir *	Oligonucleotide antisens ADN SOD1
Interferon beta-1a *	Talampanel
Lamotrigina* (doua studii)	Acid tauroursodeoxicolic
Iradierea limfatica*	
Memantina *	**Studii de fază III ce sunt planificate sau luate în considerare**
Minociclina *	
Nimodipina*	AEOL 10150
ONO-2506*	Celastrol
Oxandroloen *	IGF-1 – viral delivery
Pentoxifillin*	KNS-760704
	Inhibitori de NAALADaza
Riluzol·	Nimesulid
Selegilina*	Ritonavir şi hidroxiuree
TCH-346*	Fenilbutirat de sodiu
Thalidomida *	Scriptaid
Topiramat*	VEGF
Acid valproic	
Verapamil*	
Vitamina E* (doua studii)	
Xaliproden*	

IGF-1, insulin-like growth factor
*Nu au fost observate beneficii terapeutice.
·Riluzolul a fost singurul medicament testat care a arătat a avea un efect asupra SLA

Tratamentul simptomatic

Scopul tratamentului simptomatic este săîmbunătăţească calitatea vieţii pacienţilor şi a celor care îi îngrijesc. Simptomele trebuie tratate pe măsură ce ele devin evidente şi invalidante.

Sialoreea

Sialoreea (salivația, secreţia excesivă de salivă) este un simptom frecvent și invalidant din punct de vedere social. Aceasta rezultă din faptul că există o tulburare dedeglutiție și poate fi tratabilă.

De obicei este folosită amitriptilina cu o eficienţă rezonabilă şi cost scăzut [63]. Dozeadministrateper osde nu mai mult de 25-50 mg de 2-3 ori pe zi sunt de obicei

suficiente. Beneficii pot și obținute și cu picături de atropină, 0.5% sau 1%, administrate sublingual de trei sau patru ori pe zi, aceasta având avantajul de a avea o durată de acțiune destul de scurtă – fiind valoroasă la pacienții care suferă de sialoree alternând cu senzațieneplăcută de gură uscată. Într-un studiu de clasa I, glicopirolat-ul(în forma nebulizată sau iv.) s-a dovedit a fi eficientîn cazul pacienţilor cu paralizie cerebrală sau anomalii de dezvoltare [64], însă nu existăstudiiîn ceea ce priveşte pacienţii cu SLA.Hioscina (scopolamina) poate fi de asemenea eficientă dacă este administrată oral sau sub formă de plasturi transdermici. Două studii de clasa IV [65,66] au arătat reducerea fluxului salivar cu scopolamină transdermic (1,5 mg la 3 zile). Se va administra cu precauţie la pacienții vârstnici, din cauza efectului advers nu tocmai rar precum confuzia. Pacienţii cu scurgere de salivă excesivă pot necesita doi plasturi transdermici (RBP). Injectarea toxinei botulinice (de tip A și B) la nivelul glandelor salivare poate fi benefică [67-69]. Injectarea este, în general, bine tolerată și poate îmbunătăți calitatea vieții, dar este se recomandă precauţie la pacienții cu paralizie bulbară semnificativă, datoritășposibilității de accentuare a disfagiei (RBP). În cazuri rare, au fost raportate efecte secundare serioase [70]. O altă alternativă o reprezintă iradierea externă a glandelor salivare, cu rezultate satisfăcătoare în patru studii de clasă IV [71-74].

Intervenţiile chirurgicale cum ar fi neurectomia transtimpanică, ligaturarea şi reimplantareaductelor parotide şi excizia glandei submandibulare au avut rezultate satisfăcătoarepe termen lungla copii cu hipersalivaţie[75,76]. Totuși, studii de caz sugerează că aceste proceduri sunt mai puținsatisfăcătoare la pacienţii cu SLA și pot avea consecinţe ce pun probleme precumsecreţia crescutăde mucus gros; de aceea, nu sunt recomandate [77].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1.Tratați sialoreea în SLA cu amitriptilină, hioscina administrată oral sau transdermic, glicopirolat sau picături de atropină sublingual.
2. Injectarea toxinei botulinice la nivelul glandei parotide și/sau submandibulare poate fi eficientă și, în general, bine tolerată.
3. Iradierea glandelor salivare poate fi încercată atunci când eşuează tratamentul farmacologic.
4. Pacienţilor li se va asigura un dispozitiv mecanic portabil de sucţiune.
5. Intervenţiile chirurgicale nu sunt recomandate.

Secreţiile bronşice

Pacienții cu insuficiență respiratorie sau bulbară descriu adesea dificultăți în eliminarea secreţiilor trenante și , în mod cert, acumularea de mucus este un factor de prognostic negativ la pacienții cu SLA tratați cu ventilație non-invazivă [78]. Mucoasa cavităţii nazale, laringele, traheea, căile aeriene bronhice şi plămânii contribuie la existenţa unui flux constant de fluide seroase şi mucoase. Deși nu există studii, este probabil ca

deshidratarea să contribuie la creșterea vâscozității mucusului. Un dispozitiv portabil de sucţiune al secreţiilor poate fi folositor pentru a îndepărta secreţiile din căile aeriene superioare (şi excesul de saliva de la nivelul cavității bucale). Însă îndepărtarea secreţiilor din căile aeriene inferioare este greu de realizat, şi folosirea repetitivă a unui cateter poate stimula secreția. Tratamentul cu mucolitice cum ar fi guaifenesina sau N-acetilcisteina, un antagonist al receptorilor beta (cum ar fi metoprololul sau propranololul) şi/sau un bronhodilatator anticolinergic, precum ipatropiumul şi/sau teofilina sau chiar furosemidul pot fi de valoare însă nu există studii controlate în SLA [79].Într-un studiu de clasă I, la pacienții bolnavi critici cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, dicromatul de potasiu administrat sublingual a scăzut semnificativ cantitatea secreţiilor traheale vâscoase [80]. Dispozitivele mecanice de asistare a tusei (insuflator/exuflator) cumăști faciale, au fost foarte eficiente la pacienţii cu SLA, în studii necontrolate [81,82].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Luaţi în considerare folosirea unui agent mucolitic precum N-acetilcisteina 200-400 mg de trei ori pe zi.
2.Încercați cu un nebulizator cu soluție salină și antagonist de receptori beta și/sau un bronhodilatator anticolinergic şi/sau mucolitic şi/sau furosemid în combinație. Mucoliticele pot fi folosite numai dacă există expectoraţie eficientă.
3. Dicromatul de potasiu administrat sublingual poate fi de folos.
4. Învăţaţi pacientul şi pe cei care îl îngrijesc tehnica asistării mişcărilor expiratorii folosind o tehnică manuală de asistenţă a actului de tuse (poate fi făcuta şi de un terapeut).
5. Folosirea unui insuflator/exuflator mecanic poate fi folositor mai ales în cazul în care există o infecţie acută de căi aeriene.
6. Asiguraţi-i pacientului un dispozitiv portabil de sucţiune a secreţiilor precum şi un umidificator de cameră.
7. Miotomia cricofaringiană poate fi de ajutor în cazuri rare în care există episoade frecvente de spasme cricofaringiene şi secreţii bronşice severe.

Labilitatea emoţională pseudobulbară

Labilitatea emoţională apare în cel puţin 50% dintre pacienţii cu SLA indiferent de prezenţa sau absența simptomelor motorii bulbare [83]. Labilitatea emoțională nu este corelată cu deficitul cognitiv [84].Semnele pseudobulbare remarcabile, cum ar fi plânsul patologic, râsul sau căscatul pot invalida pacientul din punct de vedere social și pot afecta calitatea vieții. În prezent, nu există tratament aprobat pentru labilitatea emoțională pseudobulbară. Medicamentele cel mai frecvent folosite sunt antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), care au fost eficiente în mici studii placebo controlate și studii de caz [85]. Dopamina şi litiul au fost testate, cu efecte satisfăcătoare în alte boli neurologice [86,87]. Un studiu randomizat, controlat cu o combinaţie de dextrometorphan şi chinidină a arătat că aceasta este eficientăîn ameliorarea labilităţii emoţionale şi a calităţii vieţii [88]. Efectele secundare au apărut la 89% dintre pacienţi şi 24% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Informaţi pacientul şi rudele acestuia despre faptul că labilitatea emoţională nu este un semn al unei tulburări suplimentare a dispoziţiei ci este datorată efectului bolii la nivel cerebral.
2. Va fi tratată numai labilitatea emoţională supărătoare. De obicei, este suficientă administrarea unui antidepresiv precum amitriptilina (în special, la pacienţii cu sialoree), fluvoxamina sau citalopram.
3. O combinaţie de dextrometorphan şi chinidina s-a arătat a fi eficientă într-un studiu de clasa IA, dar trebuie acumulată experienţă asupra efectelor adverse pe termen lung şi tolerabilităţii.

Crampele

Crampele pot fi un simptom precoce şi supărător în SLA, în special noaptea. Studiile de clasă I cu chinină sulfat şi vitamina E la pacienţii cu crampe la nivelul membrelor inferioare, dar fără SLA, au arătat un efect pozitiv doar pentru chinină [89,90]. În mod empiric masajul, exerciţiul fizic, hidroterapia în bazine încălzite, carbamazepina, diazepamul, fenitoinul, verapamilul,au fostîncercate, dar dovezile eficacităţii lipsesc.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1.Trataţi crampele supărătoare din SLA cu chinină sulfat (200mg de două ori pe zi).
2.Fizioterapia, exerciţiul fizic şi/sau hidroterapia pot fi utile.

Spasticitatea

Terapia fizică este principalul sprijin al tratamentului spasticităţii din SLA şi a fost dovedită eficientăconform unui studiu de clasă IIB [91]. Alte modalităţi precum hidroterapia, căldura, frigul, ultrasunetele, stimularea electrică, chimiodenervareaşi în cazuri rare chirurgia, pot fi folosite deşi nu există studii controlate în ceea ce priveşte folosirea acestor metode în SLA. Într-un studiu de clasă III în care au fost înrolaţi 20 de pacienţi cu leziuni medulare, folosirea hidroterapiei în bazineîncălzite, de trei ori pe săptămână a determinat o scădere semnificativă a severităţii spasmelorşi o reducere a dozei zilnice de baclofen [92]. Crioterapia muşchilor faciali a redus spasticitatea şi a facilitat îngrijirea dentară în cazul a 24 de pacienţi cu paralizie cerebrală[93].Baclofenul administrat intratecal în cazul pacienţilor cu SLA ce prezentau spasticitate refractară la tratament asociată cu durere a fost mult mai eficient decât administrat oral şi a îmbunătăţit cu mult calitatea vieţii pacientului [94,95]. Baclofenul administrat intratecal în cazul pacienţilor cu SLA ce prezentau spasticitate refractară la tratament asociată cu durere a fost mult mai eficient decât administrat oral şi a îmbunătăţit cu mult calitatea vieţii pacientului [94,95]. Alte tratamente nu au fost testate oficial în SLA, dar în practica clinică gabapentinul (900-2400 mg/zi), tizanidina (6-24 mg/zi), memantina (10-60 mg/zi), dantrolenul (25-100 mg/zi), tetrazepamul (100-200mg/zi)şi diazepamul (10-30 mg/zi) au fost folosite.

În studii de caz toxina botulinică de tip A a fost folosită cu succes în tratamentul trismusului şi al stridorului [96].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Terapia fizică aplicată în mod regulat poate ameliora spasticitatea semnificativă.
2. Hidroterapia cu exerciţii în bazine încălzite cu apă caldă până la 32-34 grade şi crioterapia trebuie luate în considerare.
3. Se poate încerca medicaţie antispastică precum baclofenul şi tizanidina.
4. Dacă spasticitatea este severă, în ciuda medicaţiei orale, baclofenul intratecal poate fi de ajutor.

Depresiaşi anxietatea

Depresia şi anxietatea apar frecvent la pacienţii cu SLA și la persoanele care îi îngrijesc [97,98]. Anxietatea apare mai frecvent în faza de diagnostic și în faza terminală [97,99]. Nu există studii oficiale cu antidepresive care să fi fost administrate la pacienții cu SLA, dar , în mod empiric, sunt eficiente antidepresive triciclice (precum amitriptilina) și SSRI-urile precum escitalopramul. O nouă alternativă este mirtazapina, care este bine tolerată în stadiile tardive, când SSRI și amitriptilina pot să nu mai fie tolerate. Alegerea poate fi ghidată de simptomele suplimentare (precum sialoreea, insomnia, apatia, pierderea apetitului), care sunt influenţate diferit de diverse antidepresive. Nu există studii sistematice în ceea ce priveşte anxioliticele în SLA. Unele antidepresive, precum escitalopramul, au efecte anxiolitice, dar diazepamul oral şi lorazepamul sublingual pot fi folositoare.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Tratați depresia la pacienții cu SLA cu un antidepresiv adecvat, ex. amitriptilină (mai ales la pacienții cu sialoree) sau un SSRI sau mirtazapină. Un SSRI poate fi încercat de primă intenție, dacă pacientul este vârstnic sau are semne de deteriorare cognitivă sau demență.
2. Tratați anxietatea cu bupropion sau benzodiazepine cum ar fi diazepamul tablete sau supozitoare, temesta tablete de 0,5 mg de 2-3 ori pe zi sau lorazepam sublingual.

Insomnia și oboseala

Insomnia este frecventă în ultimele luni de viață la pacienții cu SLA [100]. Pot fi mai multe cauze, inclusiv depresia, crampele, durerea, afectarea respiratorie, care, odată identificate, trebuie tratate. Pentru tratamentul insomniei din SLA, medicamente folosite cel mai frecvent sunt amitriptilina și zolpidemul [63]. Oboseala este un simptom frecvent și potenţial dizabilitant. Este multifactorială și poate avea origine centralăși/sau periferică [101]. Un studiu deschis și unul de clasă I cu modafinil a relevat o reducere semnificativă anumărului de pacienți ce trebuie tratați (NNT) de 1,6 [102,103]. Totuși, nu au fost studiate încă efectele de lungă durată.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1.Tratați insomnia cu amitriptilină, mirtazapină sau un hipnotice adecvate (ex. zolpidem).
2. Se va lua în considerare modafinilul pentru oboseală invalidantă.

Durerea

Durerea apare frecvent în SLA, mai ales în stadiile avansate ale bolii şi este datorată, în principal, imobilității [51,104] sau insuficienței respiratorii cu cefalee matinală. Nu există tratament specific şi trebuie urmate principiile acceptate. Pot fi folosite opioidele în conformitate cu ghidurile de analgezie aleOrganizațieiMondiale a Sănătății din 1990, atunci când medicaţia non-narcotică eşuează [105]: seîncepe cu antiinflamatoare nesteroidiene, urmat de opioide simple precum tramadolul, apoi opioide puternice precum morfina sau ketobemidon. Folosirea liberă a opioidelor poate fi adecvată când non-narcoticele eşuează şi are avantajul că diminuează dispneea şi anxietatea.

Recomandări de Bună Practică Medicală

Tratați durerea din SLA conform ghidurilor acceptate.

Tromboza venoasă

Pacienţii cu SLA au un risc crescut de a dezvolta tromboză venoasă profundă (TVP), cu o rată de incidenţă anuală de 2,7% [106,107]. Riscul crescut este corelat cu un grad mai mare de imobilizare și disfuncție respiratorie, dar este independent de vârsta pacientului. Cum TVP poate fi asimptomatică, incidența trombozei venoase este probabil subestimată. Nu există studii cu privire la managementul TVP la pacienții cu SLA.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1.TVP trebuie tratată cu anticoagulante.
2.Trebuie urmărit managementul optim al factorilor de risc pentru tromboza venoasă. Sunt recomandate fizioterapia, ridicarea membrelor și/sau şosetele compresive.
3.În prezent, nu sunt dovezi suficiente pentru tratamentul profilactic cu anticoagulante.

Terapii cu efecte nedovedite

Utilizarea medicinii complementare și alternative (CAM) este frecventă în SLA. Wasner și colaboratorii au arătat că 54% din 350 de pacienți au raportat folosirea CAM, în celemai multe cazuri (60%) practicată decătre un medic [108]. Într-un sondaj cu un număr de 53 pacienți, cel mai frecvent folosite tipuri de CAM au fost vitaminele, suplimentele din plante sau terapii alternative, precum homeopatia și acupunctura [109].

Terapia cu celule stem este încă în studiu experimental de fază precoce în SLA. Totuși, natura acestei boli poate determinapacienții să caute procedee de transplant. Celulele stem hematopoietice derivate din sângele periferic sau măduva osoasă cu administrare intravenoasă, intratecală sau intraparenchimatoasă au fost testate pe loturi mici de pacienți [101-114].Chiar dacă, în aceste studii necontrolate au fost susținute siguranța și lipsa efectelor adverse, majoritatea acestor studii nu au obținut dovezi științifice adecvate pentru acesta metodă, înainte de trecerea la aplicarea clinică [115,116]. Eficienţa clinică este nedovedită și este necesară demonstrarea siguranței pe termen lung.

A fost raportat transplantul intracerebral de celule Schwann olfactive (olfactory ensheathing cells)[117,118] la un număr de pacienți cu SLA, în unele cazuri cu reacții adverse severe [119]. Nu au fost documentate operațiuni false iarbazele științifice pentru uzul acestor celule pentru tratarea SLA sunt puține. În mod frecvent, aceste studii nu fost realizate în conformitate cu practica științifică corectă din studii clinice bine concepute.
Administrarea intratecală de agenți neuroprotectori a fost încercată pentru ca aceştia să treacă bariera hematoencefalică. Studii experimentale au folosit hormon de eliberare a tirotropinei (TRH) [120], alfa-interferon [121], SOD1 umană recombinată [122], factor neurotrofic ciliar și factor neurotrofic derivat cerebral (BDNF) [123-125], toate fără dovezi ale beneficiului clinic. Recent, factorul de creștere insulin-like-1 (IGF1) a fost injectat intratecal la nouăpacienți cu SLA, în siguranță, obținându-se un efect clinic modest [126].

În studii randomizate, controlate și studii deschise, afereza lichidului cefalorahidian (filtrarea lichidului cefalorahidian) a fost realizată la un pacient cu SLA familială și nouăpacienţi cu SLA sporadică, fără efecte clinice [127,128].

Un studiu de fază I legat de siguranțaterapiei cu oxigen hiperbar la cinci pacienți cu SLA a arătat o ușoară eficacitate asupra oboselii la patru dintre pacienți [29].

Stimularea magnetică transcranianărepetitivăa cortexului motor a avut efect benefic într-un studiu pilot, dar se recomandă efectuarea unui studiu dublu-orb [130].

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Pentru ca terapia celulară să devină o realitate, sunt mandatare mai multe evaluări preclinice și elucidări amănunțite a unor chestiuni discutabile.
2. Chiar dacă transplantul de celule poate fi o posibilă abordare pe viitor, nu au fost efectuate studii clinice cu un design bun care să testeze terapiile celulare și să demonstreze siguranța și eficacitatea lor clinică pe baza unor dovezi patologice la număr suficient de pacienți.
3. Pacienții cu SLA trebuie informați cu precauție despre datele sigure, deja existente despre terapia celulară. Pacientul trebuie avertizat că toate tratamentele cu transplant de celule sunt experimentale și că nu există un efect dovedit științific asupra evoluției bolii. Dacă ei decid să încerce transplantul, trebuie efectuat un examen amănunțit înainte și după transplantul de celule stem pentru a îmbunătății cunoștințele noastre referitoare la beneficii și/sau efecte adverse.
4. Informații adecvate, actualizate și imparțiale despre terapia celulară și alte terapii nedovedite/alternative trebuie oferite comunității pacienților.

5. Toate studiile, inclusiv transplantele de celule stem în SLA, trebuie realizate în conformitate totală cu Declarația de la Helsinki (WMA, 1964).
6.Sunt necesare studii mari pentru a evalua utilizarea terapiilor alternative/complementare de către pacienții cu SLA.

Testarea geneticăşi consilierea

În diferite populaţii frecvenţa formei familiale de SLA este raportată cafiind de 5-10% din toate cazurile de SLA (Tabelul 17.7) dar poate fi subestimată dintr-o serie de motive (Tabel 17.8). În prezent au fost descoperiteca fiind implicateîn apariţia SLA (Fig. 1 și 2), mutaţiilea opt gene- SOD1, VAPB, SETX, ALSIN, ANG, FUS, OPTN și TDP43. În prezent mutaţiile la nivelul ultimelor șapte gene menţionate sunt foarte rare și analizarea acestora se face în scopuri pur ştiinţifice. La un număr mic de pacienți (adesea diagnosticați cu SLA sporadică), au fost raportate mutații ADN izolate ale genelor NF-H, EAAT2, NAIP, periferin, HFE, PON1, PON2, SPG4, cromogranina și dinactina, a căror relație de cauzalitaterămâne de dovedit.

Începând cu anul 1993 s-au descoperit 155 mutaţii ale genei SOD1 [62]. Cea mai frecventă mutaţie este D90A, care în cele mai multe ţări europene este cu transmitere recesivă, cu un fenotip cu caracter lent progresiv, deși au fost raportate genealogii cu transmitere dominantă (heterozigotă) și un fenotip agresiv [62,142]. Aproximativ 12 până la 23% dintre formele familiale de SLA prezintă o mutație SOD1. Mutații SOD1 au fost descrise şi în 2-7% dintre formele aparent sporadice de SLA, sugerând că unele din mutaţiile SOD1 sunt frecvent non-penetrante (tabele 17.9 și 17.10) [143]. Un test diagnostic pentru ADN-SOD1 grăbește procesul de diagnostic şi poate fi de ajutor pacienţilor cu caracteristici atipice [62] precum și pentru furnizarea unor informaţii despre prognosticul bolii (Tabelele17.11 si17.12) [142] (RBP).Nu există terapie specifică pentru pacienții cu mutații ale genei SOD1, dar sunt în curs de desfășurare studii clinice care vizează în mod specific SOD1. Testarea genetică pre-simptomatică (predictivă) trebuie făcută numai rudelor de sânge de gradul I ale pacienţilor ce prezintă mutaţia genei SOD1, testarea fiind făcută strict voluntarilor (tabelul 17.13). Sunt necesare precauţii suplimentare înainte de a efectua testarea pre-simptomatică în cazul formei familiale de SLA unde mutaţia este asociată cu o penetranţă scăzută a bolii (Tabel 17.9) sau cu un prognostic variabil (Tabel 17.11).

Tabel 17.7 Frecvenţa formei familiale de SLA în câteva studii epidemiologice

Zona de studiu	% formă familială de SLA	N	Anul	Bibliografie
Columbia britanică, Canada	18.5	254	2008	Eisen et al. [131]
Germania	13,5	251	1959	Haberlandt [132]
Finlanda centrală	11.6	36	1983	Murros and Fogelholm [133]
SUA	9.5	1200	1995	Haverkamp et al. [2]
Belgia	8.6	140	2000	Thijs et al. [134]
Nova Scotia, Canada	5.8	52	1974	Murray et al. [135]
Wärmland, Suedia	5.6	89	1984	Gunnarsson, Palm [136]
Anglia	5.0	580	1988	Li et al. [137]
SUA	4.9	668	1978	Rosen AD [11]
Suedia de nord	4.7	128	1983	Forsgren et al. [1]
Sardinia, Italia	4.4	182	1983	Giagheddu et al. [138]
Jutland, Danemarca	2.7	186	1989	Højer-Pedersen et al. [139]
Hong Kong	1.2	84	1996	Fong et al. [140]
Finlanda	0.8	255	1977	Jokelainen [141]

Tabelul 17.8 Factori care pot duce la subreprezentarea formelor familiale de SLA

1. Au fost utilizate criterii SLA de diagnostic diferențial
2. Înregistrarea inadecvată a istoricului familial în foile de observație ale pacienților
3. Boala SLA se poate exprima sub diferite subtipuri de SLA (de exemplu, paralizia bulbară progresivă, atrofia musculară spinală progresivă) la diferiți membrii ai familiei, prin urmare nu au fost recunoscute ca fiind o singură entitate
4. Repulsia pacientului de a raporta o boală ereditară
5. Pierderea contactului cu diferiţi membri ai familiei
6. Decesul precoce de alte cauze ai indivizilor din familie, care transmit defectul genetic
7. Copilul dezvoltă SLA înainte de părintele care a transmis defectul genetic
8. Penetranţa incompletă a bolii
9. Membri ai familiei care au fost diagnosticațigreșit
10. Ilegitimitate
11. Nu au fost efectuate investigaţii genealogice

SLA, scleroză laterală amiotrofică

Tabelul 17.9 Penetranţa bolii în scleroza laterală amiotrofică asociată cu mutaţia genei SOD1

Penetranţă completă (boală simptomatică în peste 90% cazuri până la vârsta de 70 de ani)
A4V, G37R, L38V, G41S, H43R, H46R, D76V, L84F, L84V, N86K, forma homozigotă D90A, E100G, D101H, I104F, G108V, C111Y, I112M, G114A, L126GQRWKX, G127GGQRWKX, G141E, L144F, V148G, V148I

Penetranţă incompletă
A4T, L8Q, N195, E21G, N65S, G72S, D76Y, N86S, A89V, forma heterozigota D90A, G93D, A95T, G93S, S105L, D109Y, I113T, L117V, L126S, N139H

Tabelul 17.10 Mutaţii ale genei SOD1 raportate la pacienții cu SLA aparent sporadică

A4V, L8V, G12R, V14G, G16S, N19S, E21K, V29A, H48Q, C57R, N65S, G72S, D76Y, H80R (confirmată numai ca mutaţie de novo), L84F, N86I, N86S, N86D, A89V, D90A, G93S, A95T, V97L, I99V, D101N, S105deISL, L106P, D109Y, I113T, T116R, L117V, V118L, V118KTGPX, D124G, G127R, E133ΔE,, K136X, L144F

Tabelul 17.11 Supravieţuirea în SLA asociată cu mutaţii ale genei SOD1 (fără ventilaţie artificială)

Scurtă (<3 ani)	**Intermediară (3-10 ani)**	**Lungă (>10 ani)**	**Variabilă**
A4T	G12R	G41D	E21G
A4V	G93V	H46R	G37R
C6F	E100G	N65S	L38V
C6G	D101G	D76V	D76Y
V7E	D101N	A89V	L84F
L8Q	S105L	D90A hom	L84V
G10V	G108V	G93C	N86S
G41S	C111Y	G93D	D90A het
H43R	N139H	G93S	G93R
H48Q	G141E	E100K	I104F
D90V		I113F	I113I
G93A			L144F
D101H			L144S
D101Y			
L106V			
I112M			
I112T			
R115G			
L126X			
G127X			
A145T			
V148G			
V148I			

het, heterozigot; hom, homozigot

Tabelul 17.12 Mutații ale genei SOD1 asociate cu caracteristici atipice ale SLA (precum sindromul dureros nevralgic, senzații de căldură, disfuncții vezicale, disfuncție cognitivă severă)

A4V, V14G, G41S, H46R, H48Q, L84F, D90A, G93S, E100G, D101Y, I104F, I113T, L117V, V118L, L144F, I151T.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. La toți pacienții cu suspiciune sau care prezintă SLA, atrofie musculară spinală progresivă, scleroză laterală primară sau demență frontotemporală, trebuie obținut un istoric detaliat al pacientului, fraților, părinților, bunicilor şi fraților acestora pentru a descoperi o boala familială cu penetranță redusă.
2. Analiza clinică a ADN pentru mutaţia genei SOD 1 trebuie efectuată în cazurile în care există istoric clar de SLA sau în cazurile sporadice de SLA cu fenotipul caracteristic al mutaţiei D90A.
3. Analiza clinică a ADN pentru mutaţia genei SOD1 nu trebuie efectuată în cazurile de SLA sporadică cu un fenotip clasic tipic.
4. În cazurile familiale sau sporadice, în care diagnosticul este nesigur, o analiză SMN, receptor pentru androgen sau ADN a SOD1 poate accelera stabilirea diagnosticului.
5. Înainte de recoltarea sângelui pentru analiza ADN, pacientul trebuie să primească consiliere genetică. Acordați pacientului timp de gândire. Analiza ADN nu trebuie făcută fără consimţământul pacientului.
6. Testarea genetică pre-simptomatică trebuie efectuată numai la rudele adulte de sânge de gradul I ale pacienţilor cu o mutaţie a genei SOD1 cunoscută. Testarea trebuie făcută numai pe baza voluntariatului şi conform principiilor etice acceptate (Tabelul 17.13).
7. Rezultatul analizei ADN efectuate pacienţilor şi rudelor acestora ca parte a unui proiect de cercetare nu trebuie folosite în practica clinică sau relatate unei rude neafectate. De asemenea rezultatele trebuie ţinute într-un dosar separat, nu în fişa medicală a pacientului.

Tabelul 17.13 Ghid pentru testarea genetică pre-simptomatică în scleroza laterală amiotrofică

1. Subiectul testat trebuie să provină dintr-o familie cu o mutație cunoscută a genei SOD1.
2. Subiectul testat trebuie să fie rudă de gradul întâi cu persoana afectată, sau o rudă de gradul doi al unui caz afectat, dacă ruda de gradul întâi este decedată din altă cauză.
3. Subiectul testat trebuie să fie în vârstă de18 ani sau mai mare.
4. Subiectul testat trebuie să fie sănătos mental şi fizic.
5. Subiectul testat nu trebuie să fie sub stres emoţional (de exemplu, recent căsătorit sau divorţat, proaspăt şomer, gravidă, etc.).
6. Subiectul testat trebuie să participe în calitate de voluntar, fără influenţă din partea unei persoane terţe.
7. Subiectul testat trebuie să primească un minim de două sesiuni de consiliere genetică înainte de recoltarea sângelui.
8. Subiectul testat poate solicita mai mult de două sesiuni de consiliere genetică.
9. Consilierea genetică ar trebui să fie oferită de către profesionişti, cu cunoştinţe specifice despre scleroza laterală amiotrofică şi genetică.
10. După recoltarea probei de sânge, analiza de mutaţie trebuie să fie efectuată cât mai repede posibil pentru a micşora disconfortul emoţional al procedurii.

11. Subiectul testat trebuie să fie informat cu privire la rezultatul testului, la o întâlnire personală cu un consilier genetic. Rezultatul testului nu trebuie acordat prin scrisoare sau comunicare electronică.
12. Este recomandat ca subiectul testat să fie însoţit de un prieten apropiat la sesiunile de consiliere genetică şi atunci când este anunţat rezultatul testului.
13. Subiectul testat poate cere, în orice moment, ca proba de sânge şi rezultatele testului să fie distruse.
14. Subiectul testat se poate retrage din procedura de testare şi poate alege să nu fie informat cu privire la rezultatul testului, în orice moment şi fără explicaţii.
15. Resursele profesionale şi comunitare trebuie să fie disponibile pentru a face faţă impactului rezultatului testului asupra subiectului testat și rudelor acestuia.
16. Rezultatul testului este privat şi ar trebui să fie păstrat într-un dosar separat de fişa medicală a pacientului.
17. Rezultatul testului este privat, şi nicio terţă parte nu poate solicita participarea la rezultat (cu excepţia cazului în care este altfel reglementată de legislația națională).

Managementul funcției respiratorii la pacienţii cu SLA

Complicațiile respiratorii sunt principala cauză de deces în SLA. Este determinată, în principal, de slăbiciunea musculaturiidiafragmului şi poate fi precipitată de aspiraţie şi infecție[144]. Unii pacienţi se prezintă cu paralizie toracică şi insuficienţă respiratorie (Tabel 8). Capacitatea vitalăforțată(CVF) și capacitatea vitală (CV) sunt testele cele mai larg folosite pentru evaluarea funcţiei respiratoriişi trebuie realizate în mod regulat în paralel cu evaluarea simptomelor sugestive pentru insuficienţa respiratorie (tabelul 17.14). Presiunea de aspiraţie nazală (PAN) poate fi un parametru mai precis la pacienții cu slăbiciune a musculaturii periorale, dar nici CVF nici PAN nu sunt factori de predicţie sensibili pentru insuficienţă respiratorie cu implicare bulbară severă[145]. Oximetria nocturnăpercutană este o metodă ușoară pentru evaluareapacienților și poate fi utilă pentru a determina necesitatea ventilaţiei noninvazive cu presiune pozitivă (VNIPP)[146]. Răspunsul nervului frenic poate indica apariţiahipoventilației din SLA [147]. Anomaliile la nivelul schimburilor gazoase sanguine sunt în general depistate în stadiu avansat. Debitul maxim al tusei poate evalua eficacitatea tusei [148].

Ventilaţia noninvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP) şi,mai puțin, ventilaţia mecanică invazivă (VMI), sunt folosite pentru a uşura simptomele insuficientei respiratorii şi a prelungi supravieţuirea. Nu există dovezi clare în ceea ce priveşte momentul sau criteriile de folosire a VNIPP sau VMI la pacienţii cu SLA (Tabelul 17.15). Folosirea ventilaţiei mecanice variază de la o ţară la alta în funcţie de diferenţele culturale şi economice [32,149]. În mod ideal, preferințelepacientului și managementul insuficientei respiratorii trebuie stabiliteînaintea apariției complicațiilor respiratorii [25,32,149].

VNIPP îmbunătățește supravieţuirea şi calitatea vieţii (evidenta clasă I) și este terapia de preferat pentru ameliorarea insuficienţeirespiratorii [49,151-154]. Inițial este, de obicei, folosită pe parcursul nopții pentru a diminua simptomele hipoventilației

nocturne (tabel 17.14). VNIPP nu s-a dovedit a prelungi supraviețuirea la pacienții cu debut bulbar, dar , chiar și așa, îmbunătățește calitatea vieții și laacest subgrup [152]. Pacienții cu debut bulbar tind să fie mai puțin complianţi la VNIPP, datorită, în parte, secrețiilorcrescute [78]. De asemenea, VNIPP prelungește supraviețuirea la pacienții ce prezintă insuficiență respiratorie, subgrup ce reprezintă aproximativ 3% dintre totalul pacienților cu SLA [155]. Utilitatea unui stimulator diafragmatic sau a exercițiilor respiratorii nu a fost stabilită [156,157].

VMI poate prelungi supraviețuirea cu mulți ani în câteva cazuri de SLA. Totuși nu este documentat căîmbunătățește calitatea vieții și există riscul ca acești pacienți să devină total incapabili de a comunica, și să dezvolteun status 'locked-in'. Disponibilitatea și acceptabilitatea culturală a VMI la pacienții cu SLA variază foarte mult de la o țarăla alta și de la o cultură la alta. VMI este costisitoare şi are un impact semnificativ emoţional şi social asupra pacienţilor şi a persoanelor care îi îngrijesc (tabel 17.16) [32,48,158].

O problemă dificilă este oprirea suportului ventilator. Morfina administrată parenteral, o benzodiazepină şi un antiemetic trebuie folosite când pacientul decide îndepărtarea suportului ventilator [32]. Există dovezifavorabile(clasa I) pentru tratamentul simptomatic al dispneei, cu opioide şi/sau oxigen, în cazul cancerului în stadiu terminal sau bolii pulmonare obstructive cronice [159, 160], însă nu există studii controlate în cazul SLA.

Îmbunătățirea clearance-ul secreţiilor bronşice este importantă în cazul pacienţilor cu SLA, pentru a ameliora calitatea vieții, toleranta VNIPP; și scade riscul infecției. Tehnici, precum dispozitive de asistenţă a tusei și excursia peretelui toracic pot fi de mare valoare (a se vedea mai sus) [82,161,162].

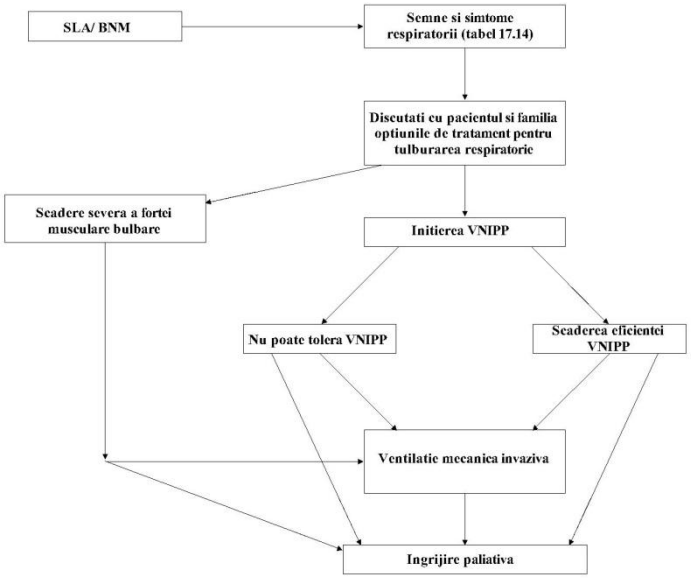


Fig. 17.1 Managementul tulburărilor respiratorii în SLA/BNM.

Tabelul 17.14 Semne şi simptome de insuficienţă respiratorie la pacienţii cu SLA

Simptome	Semne
Dispnee la încercarea de a vorbi	Tahipnee
Ortopneea	Folosirea musculaturii respiratorii accesorii
Trezirile nocturne frecvente	Mişcări paroxistice ale abdomenului
Somnolenţa diurnă excesivă	Scăderea mişcărilor toracice
Fatigabilitate diurnă	Tuse ineficientă
Cefalee matinală	Transpiraţie
Dificultatea de a elimina secreţiile	Tahicardie
Apatie	Confuzie matinală, halucinaţii
Apetit scăzut	Scădere în greutate
Deficit de concentrare și/sau memorie	Uscăciunea gurii

Modificat după Leigh și colab.[25]

Tabelul 17.15 Criteriile propuse pentru VNIPP [25,146,150]

Simptome legate de epuizarea musculaturii respiratorii, cel puţin unul dintre următoarele:

- Dispnee
- Tahipnee
- Ortopnee
- Tulburări de somn din cauza desaturării/trezirilor nocturne
- Cefalee matinală
- Folosirea musculaturii respiratorii accesorii
- Respirație paradoxală
- Fatigabilitate diurnă
- Somnolenţa diurnă excesivă (ESS>9)

și

Teste funcționale respiratorii modificate. Existenţa cel puțin a unui criteriu dintre următoarele:

- CV forțată<80% din valoarea prezisă
- PAN <40 cm H2O)
- PI max.<60mmH2O
- Desaturare nocturnă semnificativă evidenţiată prin oximetrie nocturnă
- Gazele sanguine în cursul dimineţii pCO_2 > 45 mmHg

ESS, Epworth Sleepiness Score

Tabelul 17.16 Avantajele şi dezavantajele ventilaţiei mecanice invazive

Avantaje
Previne aspiraţia
Capacitatea de a asigura presiuni de ventilaţie mai eficiente şi schimb gazos mai bun
Dezavantaje
Generează mai multe secreţii bronşice
Creşte riscul de infecţii
Prezintă risc de fistula traheoesofagiană, stenoza traheală sau traheomalacie
Costuriridicate, în general
Responsabilitatea crescută a familiei şi a îngrijitorilor, inclusiv necesitatea asistenţei medicale pe 24 ore
Probleme etice cu privire la întrerupere

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Simptomele şi semnele de insuficienţă respiratorie (inclusiv simptomele de hipoventilaţie nocturnă) trebuie evaluate la fiecare vizită medicală.
2. Capacitatea vitală forţată şi capacitatea vitală sunt testele cele mai disponibile şi practice pentru monitorizarea funcţiei respiratorii.
3. PAN poate fi folosită pentru monitorizarea forţei musculaturii respiratorii, mai ales în cazul pacienţilor cu afectare bulbară cu afectarea musculaturii periorale.
4. Oximetria nocturnă percutană este recomandată ca test de screening şi pentru monitorizarea funcţiei respiratorii.
5. Semnele şi simptomele de insuficienţă respiratorie ar trebui să grăbească discuţia cu pacientul şi persoanele care îlîngrijesc despre opţiunile de tratament şi despre faza terminală a bolii. Sunt necesare discuţii într-un stadiu precoce al bolii pentru a permite o planificare şi indicații privind intervenţiile terapeutice în avans.
6.VNIPP trebuie luată în considerare înaintea VMI la pacienţii cu semne şi simptome de insuficienţă respiratorie.
7.Managementul activ al secreţiilor şi asigurarea dispozitivelor de asistenţă a tusei pot creşte eficacitatea ventilaţiei asistate în SLA.
8.VNIPP poate să prelungească supravieţuirea cu mai multe luni şi poate să îmbunătăţească calitatea vieţii pacientului.
9. VNIPP şi VMI au un impact major asupra însoţitorilor, şi trebuie iniţiată după o discuţie cu rol informativ.
10. VMI neplanificată (de urgenţă) trebuie evitată până la discutarea în prealabil a problemelor ce ţin de faza terminală a bolii, coordonarea cu echipele de îngrijire paliativă şi stabilirea preferinţelor adecvate.
11. Oxigenoterapia trebuie evitată deoarece poate exacerba retenţia de CO2 şi uscăciunea gurii. Se va utiliza oxigen numai dacă hipoxia este simptomatică.
12. Tratamentul medicamentos al dispneei intermitente trebuie să implice:
-în cazul episoadelor scurte de dispnee: calmarea anxietăţii şi tratament cu lorazepam 0,5-2,5 mg sublingual
-în cazul episoadelor lungi de dispnee (>30 minute): se va administra morfină 2,5 mg oral sau subcutanat.
13. Tratamentul medical al dispneei cronice: se începe cu morfină 2,5 mg administrată oral de 4-6 ori pe zi. În cazul dispneei severe se va administra morfină subcutanat sau intravenos. Se începe cu 0,5 mg/h şi se titrează. dacă este necesar, se adaugă midazolam (2,5-5 mg) sau diazepam pentru controlul simptomatic nocturn şi ameliorarea anxietății (figura 17.1)

Nutriţia enterală la pacienţii cu SLA

Scăderea în greutate şi modificările în analiza impedanței corporale [163] sunt factori de prognostic independenți ai supraviețuirii în SLA. Datele încep să apară şi indică faptul căpacienții cu SLA au un consum crescut de energie în repaus [164,165]. Managementul iniţial al disfagiei la pacienţii cu SLA presupune consiliere asupra dietei, modificarea consistenţei alimentelor şi lichidelor (amestecarea alimentelor, adăugarea de agenţi care cresc consistenţa lichidelor), prescrierea suplimentelor alimentare bogate în proteine şi calorii precum şi educarea pacientului şi acelor care îi oferăîngrijire în ceea ce priveşte tehnicile de deglutiţieşi hrănire, cum ar fi deglutiţia supragloticăşi modificările posturale [166, 167]. Flectarea gâtului înainte şi înghițitulîn acest timp pentru a proteja căile aeriene (manevra de ascundere a bărbiei) poate fi folositoare. Unii pacienţi care au dificultăți la înghiţirea apei plate pot folosi lichide ce conțin apa carbogazoasăși/sau citrați și/sau lichide reci-gheață. Pe măsură ce disfagia progresează aceste măsuri devin ineficiente şi este necesară introducerea unui tub pentru hrănire. Trei proceduri preîntâmpină necesitatea pentru intervenţii chirurgicale majore şi anestezie generală: gastrostomă percutană montată endoscopic (GEP), gastrostomă percutană sub ghidaj radiologic (GRP sau GIR, gastrostomă introdusă radiologic) şi sonda nazo-gastrică.

GEP este procedura standard pentru nutriţie enterală în SLA şi este disponibilă la scară largă [166, 167]. GEP îmbunătăţeşte nutriţia, dar nu sunt dovezi convingătoare că previne aspiraţia sau că îmbunătăţeşte calitatea vieții sau supraviețuirea [167]. Procedura necesită sedare uşoară şi este, din această cauză, mai primejdioasă la pacienţii cu disfuncţie respiratorie şi/sau într-un stadiu avansat al bolii [166, 167]. Ventilaţia non-invazivă pe parcursul procedurii PEG poate fi fezabilă în cazul pacienţilor cu SLA, care prezintă şi tulburare respiratorie. Momentul în care se practică GEP, este în principal bazat pe simptomatologie, statusul nutriţional şi funcţia respiratorie [167]. Pentru a scădea riscurile, GEP trebuie să fie efectuată înainte că CV să scadă sub 50% din valoarea prezisă [168,169].

GRP este o alternativă nouă la GEP pentru pacienţii cu SLA și are avantajul major că nu necesită sedare pentru introducere [167,170,171]. Rata de succes a procedurii este mai mare decât în cazul GEP [170,172], dar GRP nu estedisponibilă la scară largă. Introducerea SNG este o procedură minoră şi non-invazivă care poate fi efectuată în cazul tuturor pacienţilor cu SLA însă prezintă câteva dezavantaje [167, 173]. Prezenţa SNG duce la creşterea secreţiilor orofaringiene şi este asociată cu disconfort nazofaringian, durere şi chiar ulceraţie .

Un studiu recent observaţional a sugerat că nutriția parenterală la domiciliu este posibilă la pacienții cu SLA formă avansată și funcție respiratorie precară ca alternativă la nutriția enterală [174]. Totuși, sunt necesare studii ulterioare pentru evaluarea siguranței și eficienței acestei metode.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Disfuncţia bulbară şi statusul nutriţional, sau cel puţin greutatea corporală trebuie evaluate la fiecare vizită. Dificultatea la înghiţirea apei plate este frecvent primul semn al disfagiei semnificative.
2. Pacienţii ar trebui îndrumaţi către un dietetician îndată ce a apărut disfagia. Un logoped poate sfătui pacientul în ceea ce priveşte tehnicile de înghiţire .
3. Momentul potrivit pentru instituirea GEP/GRP depinde de o abordare individuală luându-se în considerare simptomatologia bulbară, malnutriţia (scădere în greutate mai mult de 10%), funcţia respiratorie şi starea generală a pacientului. Totuşi inserţia precoce a unui tub de hrănire este înalt recomandată.
4. Când GEP este indicată, pacientul şi însoţitorii acestuia trebuie informaţi despre: (i) beneficiile şi riscurile procedurii; (ii) faptul că poate continua să se hrănească pe cale bucală atâta timp cât este posibil; (iii) faptul că GEP efectuată în stadii avansate ale bolii poate creşte riscul procedurii.
5. Gastrostoma percutană sub ghidaj radiologic (GRP) este o alternativă corespunzătoare la GEP. Aceasta procedură poate fi folosită că alternativă la GEP în cazul în care aceasta este considerată primejdioasă.
6. Tuburile cu diametrul relativ mare (ex.18-22 Charrière) sunt recomandate atât în cazul GEP cât şi în cazul GRP pentru a preveni obstrucţia tubului.
7. Tratamentul profilactic cu antibiotice în ziua intervenţiei poate reduce riscul de infecţie.
8. SNG poate fi folosită pentru alimentaţia pe termen scurt când GRP sau GEP nu sunt adecvate.

Funcția cognitivă în SLA

SLA este asociată cu un sindrom frontotemporal laun procent semnificativ de cazuri și aceștipacienți au o supraviețuire mai scurtă [175]. Factorii de risc sugerați includ vârsta înaintată, sexul masculin, educația precară, istoric familial de demență, capacitatea vitală forțatăscăzută, paralizia pseudobulbară și debutul bulbar, deși datele nu sunt concludente [176].

Între 5% și 15% dintre pacienții cu SLA îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru demența frontotemporală, în mod tipic, varianta frontală cu disfuncție executiva marcată și tulburare comportamentală [177]. Au fost descrise de asemenea afazia non-fluentă progresivă şi demenţa semantică [178]. Un alt procent de 25-50% prezintă tulburare cognitiva ușoară (ALSci) și/sau comportamentală (ALSbi) [179]. ALSbi este asociată cu deficit precoce în fluența verbală și sindrom disexecutiv ușor [180]. ALSbi se prezintă cu tulburări comportamentale, care îndeplinesc parțial criteriile pentru demență frontotemporală, incluzând dezinhibiția, pierderea discernământului, pierderea voinței/apatia și comportamente stereotipe sau ritualistice [181,182]. Au fost descrise și tulburări în procesarea emoțională și în cogniţia socială [183,184].

Cei responsabili cu îngrijirea pacienţilor pot să nu conștientizeze disfuncția cognitivă ușoară ca o dizabilitate fizică progresivă, care duce la pierderea a autonomiei și o mai mare responsabilitate a lor în activitățile zilnice. Disfuncția executivă se poate manifesta prindificultăți în gestionarea afacerilor/finanțelor, planificarea pentru viitor, luarea deciziilor și învățarea de noi sarcini, inclusiv folosirea echipamentului asociat cu

tratamentul simptomatic în SLA (de ex. gastrostoma, VNIPP). Tulburările limbajului se pot manifesta prin reducerea fluenței verbale (vezi secțiuneaurmătoare).

Evaluareafactorilor predictivi pentru disfuncția frontotemporală din SLA este un important domeniu de cercetare. Atrofia evidențiată la imagistica prin rezonanță magnetică sau instabilitateafixării oculare pot fi biomarkeri ai tulburărilor comportamentale și cognitive [185-187].

Au fost propuse un număr de baterii de screening pentru diagnosticul disfuncției cognitive [176,188,189]. Deficitele în fluența verbală sunt o măsură sensibilă a disfuncției cognitive dacă testarea este modificatăcorespunzător astfel încât să țină cont de deficitele fizice și rezultatele sunt standardizate în funcţie de pregătirea educațională și IQ-ul premorbid [176]. O evaluare neuropsihologică completă şi mai amplă este justificată atunci când este suspectată o tulburare cognitivă. Având în vedere evoluția disfuncției cognitive în această boală, este necesar un studiu populațional prospectiv de cohortă pentru a determina prevalența și incidența disfuncției cognitive în ALSci și ALSbi, rata progresiei și gradul de suprapunere clinicăîntre subgrupuri.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Sindromul frontotemporal se întâlnește la până la 50% dintre pacienți cu SLA și este asociat cu un prognostic mai prost. Simptomele disfuncției cognitive pot apărea înainte sau după debutul simptomelor motorii.

2. Examinarea Mini-Mintal State este untestinsensibilpentruALScişiALSbi.

3. Instrumenterapidede screeningcare includteste pentru fluența verbalăpotidentifica pacienţiila care este necesară o evaluare neuropsihologică mai detaliată.

4. La toţi pacienţiicu sindroamefrontaledisexecutive,trebuiesăfie luate precauţiipentru a asiguraconsimţământul informat pentru luarea deciziilor; ar trebui luate în considerare problemele legate de capacitate.

5. Este necesară educarea îngrijitorilor/clinicienilor cu privire la simptomele funcției disexecutive și la strategiile de învățare.

Comunicarea în cazul pacienţilor cu SLA

Majoritatea dificultăţilor în comunicare, evidente clinic, la pacienţii cu SLA sunt rezultatul dizartriei. Totuşi, pot fi întâlnite schimbări subtile în funcţia limbajului, evidenţiate prin scăderea fluenţei verbale, scăderea abilităţii de a silabisi, dificultate în găsirea cuvintelor şi înţelegerea unor clase specifice ale limbajului vorbit (de ex. verbele mai mult decât substantivele) și a unor construcţii lexicale mai complexe [190-192]. Aceste deficienţe pot fi subtile şi identificate numai în cazul testărilor neuropsihologice formale [176,193]. Tulburarea de limbaj poate avea efecte dăunătoare atât asupra calităţii vieţii pacientului cât şi asupra celor din jur şi poate face mai dificil managementul clinic al pacientului [193].

Comunicarea trebuie evaluatăde rutinăde cătreun logoped. Evaluarea și suportul neuropsihologic formal pot fi necesare la pacienți cu tulburăride limbaj progresive concomitente (vezi secțiunea precedentă). Scopul ar trebui să fie optimizarea eficacității comunicării axându-se pe comunicarea interpersonală clară cu persoanele care îi îngrijesc și cu familia. Acesta ar trebui să includă strategii pentru o conversație eficientă și introducerea unor dispozitive alternative de comunicare, unde este cazul. Sistemele de comunicare augmentative și alternative pot îmbunătăți substanțial calitatea vieții atât pentru pacient, cât și pentru îngrijitori.

Tratamentele de protezare (ridicarea palatului şi/sau augmentarea palatină cu proteză) pot fi folositoare în reducerea vocii nazonate şi îmbunătăţirea articulării. Pentru pacienţiice necesităventilaţie mecanică permanentă,pot fi folositoare dispozitivele de comunicare augmentative,deînaltă tehnologie prin indicarea cu ochii sau urmărirea cu privirea sau cu capul.Interfeţele computer–creier, metodele electroencefalografice și potențialele evocate se pot dovedi folositoare în viitor.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Este recomandată evaluarea periodică (la fiecare 3-6 luni) a funcțiilor verbale și limbajului de către un logoped.
2. În cazul celor cu tulburare de limbaj precoce este necesară testarea neuropsihologică globală.
3. Folosirea unor sisteme de comunicare potrivite (începând de la tabele cu cifre şi cuvinte, până la sintetizatorii computerizaţi de vorbire) ar trebui să fie individualizată, iar un antrenament și o susținere adecvate trebuie asigurate atunci când este cazul.

Îngrijirea paliativăşi în stadiul terminal

Abordarea îngrijirii paliative trebuie înglobatăîntr-un plan de asistenţă medicală pentru pacient şi îngrijitori,încă de la momentul diagnosticului [194] (recomandare de clasă III). Îndrumarea precoce a pacientului spre o echipă specializatăîn asistenţă medicală paliativă este de obicei adecvată. Îngrijirea paliativăîn comunitate sau prin intermediul unităţilor specializate (de ex. echipe de îngrijiri la domiciliu) poate continua într-un parteneriat cu asistenţa medicală multidisciplinară neurologică din clinici. Scopul asistenţei paliative este să crească calitatea vieţii pacientului şi a familiei acestuia prin ameliorarea simptomatologiei, precum şi de a asigura suportul emoţional, psihologic şi spiritual dacă este necesar, îndepărtând obstacolele către un sfârşit liniştitşi sprijinind familia îndurerată[104,195].O mică proporţie a pacienților cu SLA exprimă interes pentru sinuciderea asistată [196] și pot opta pentru eutanasiere, acolo unde este legalizată [197]. Alte aspecte variate ale asistenţei medicale în stadiul terminal al bolii au fost dezbătute în secțiunile precedente.

Recomandări de Bună Practică Medicală

1. Oricând este posibil, oferiţi pacientului îndrumare către o echipă specializată în îngrijiri paliative precoce în cursul bolii.
2. Deschideţi discuţia despre deciziile din stadiul terminal al bolii de fiecare dată când pacientul solicită sau oferă o oportunitate pentru discuții privind furnizarea de informații despre faza terminală și/sau intervenții ce pot fi efectuate.
3. Discutaţi opţiunile în ceea ce priveşte suportul respirator şi problemele ce apar în stadiul terminal al bolii, în cazul în care pacientul prezintă dispnee, alte simptome de hipoventilaţie (Tabelul 17.15) sau capacitate vitală forţată <50%.
4. Informaţi pacientul asupra situaţiei legale în ceea ce priveşte deciziile anticipate ce trebuie luate precum şi despre numirea unui împuternicit. Oferiți asistență pentru formularea preferințelor.
5. Rediscutaţi cu pacientul despre preferințele sale de tratament pentru susţinerea funcțiilor vitale la fiecare 6 luni.
6.Îndrumaţi precoce pacientul către unităţi specializate în îngrijirea pacientului sau către echipe specializate în îngrijiri la domiciliu, înainte de stadiul terminal al SLA.
7. Luaţi în considerare importanţa problemelor spirituale în ceea ce priveşte calitatea vieţii şi opţiunile de tratament. Stabiliți o legătură cu îndrumătorii spirituali locali pentru a fiîn măsură să răspundănevoilorpacientului şirudelor.
8. Pentru tratamentul simptomatic al dispneei şi/sau durerii rezistente folosiţi opioizi sau combinaţii ale acestora cu benzodiazepine dacă pacientul prezintă şi anxietate. Titrarea dozelor în pofida simptomatologiei clinice, nu va avea aproape niciodată ca rezultat detresa respiratorie ameninţătoare de viaţă ([198], recomandare de clasă IA).
9. Pentru tratarea oboselii şi confuziei datorate hipercapniei din stadiile terminale, pot fi folosite neuroleptice (clorpromazină 12,5 mg la 4-12 ore po., iv., ir).
10. Se va folosi oxigenoterapie doar dacă este prezentă hipoxia simptomatică.

Evoluţia ulterioară

Fiind un sindrom cu incidenţă scăzută şi supravieţuire scurtă, cele mai multe recomandări sunt Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)*bazate pe consensul experţilor în domeniu. Sunt necesare urgent studii clinice randomizate şi dublu-orb urgent pentru a îmbunătăţi managementul SLA.

Recomandări de cercetare

1.Sunt necesare studiiulterioare alebiomarkerilor(imagistică, proteomicăşimetabolomică sanguină şi a lichidului cefalorahidian şi markerineurofiziologici) pentru a ajuta diagnosticarea specifică mai precoceaSLAşipentru a monitorizaeventualele efecte în studiileclinice
2.Sunt necesare studii suplimentare cu privire la impactul clinicilor multidisciplinare specializate asupra rezultatelor clinice, calităţii vieţii sau a poverii îngrijitorilor.
3. Studii suplimentare sunt necesare pentru a optimiza tratamentul simptomatic, al crampelor musculare, sialoreei şi al secreţiilor bronşice la pacienţii cu SLA.
4.Sunt necesare criterii mai riguroase pentru folosirea GEP şi GRP, VNIPP şi VMI.
5.Studii suplimentare care să evalueze efectele GEP/GRP, dispozitivelor de asistare a tusei şi suportului ventilator asupra calităţii vieţii şi supravieţuirii.

6.Sunt necesare studii suplimentare care să evalueze tulburarea de limbaj şi tratamentul acesteia la pacienţii cu SLA.
7.Sunt necesare studii sistematice pentru a evalua tulburările cognitive și frecvența sindromului de lob frontal în SLA și pentru a standardiza metodele clinice, neuropsihologice și neurodiagnostice în acest domeniu. Viitoarele criterii de diagnostic SLA trebuie să includă parametri cu privire la tulburarea cognitivă și demență.
8.Sunt necesare studii asupra impactului medico-economic al multor proceduri costisitoare (VNIPP, VMI, dispozitive de asistare a tusei, echipamente avansate de comunicare).
9.Sunt necesare studii ulterioare pentru a armoniza bazele de date ale pacienților din centrele de SLA.
10. Sunt necesare studii ulterioare cu privire la determinanții psihosociali și spirituali ai calității vieții pacienților și familiilor lor, ca și studii ale prevalenței și determinanților pentru dorința de deces rapid.

Conflicte de interese

Ghidurile prezente au fost redactate fără sprijin financiar extern. Niciunul dintre autori nu a raportat existenţa conflictelor de interes.

Bibliografie

1. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S. Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol Scand* 1983;68:20-9.
2. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118:707-19.
3. Scott KM, Abhinav K, Stanton BR, *et al.* Geographical clustering of amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population study. *Neuroepidemiology* 2009;32: 81-8.
4. Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:104-17.
5. Brugman F, Wokke JH, Vianney de Jong JM, Franssen H, Faber CG, Van den Berg LH. Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology* 2005;64:1778-9.
6. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, *et al.* EFNS Task Force on Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with Good Practice Points. *Eur J Neurol* 2005;12:921-38.
7. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
8. Li TM, Day SJ, Alberman E, Swash M. Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. *Lancet* 1986;2:731-3.
9. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Esco-rial criteria. *J Neurol Sci* 1998;160(Suppl. l):S25-9.
10. Meininger V. Getting the diagnosis right: beyond El Esco-rial. *J Neurol* 1999;246(Suppl. 3):III10-5.
11. Rosen AD. Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical features and prognosis. *Arch Neurol* 1978;35:638-42.
12. Chio A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R, PARALS. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72:725-31.
13. Bromberg M. Accelerating the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologist* 1999;5:63-

74.
14. Aggarwal A, Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 199-201.
15. Dengler R, Troger M. Impact of riluzole on the relationship between patient and physician. *JNeurol* 2001;244 (Suppl. 2):S30-2.
16. Lima A, Evangelista T, de Carvalho M. Increased creatine kinase and spontaneous activity on electromyography, in amyotrophic lateral sclerosis. *Electromyogr Clin Neuro-physiol* 2003;43:189-92.
17. Evangelista T, Carvalho M, Conceicao I, Pinto A, de Lurdes M, Luis ML. Motor neuropathies mimicking amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *JNeurol Sci* 1996;139(Suppl.):95-8.
18. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Arch Neurol* 2000;57:109-13.
19. Belsh JM, Schiffman PL. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis andits repercussions. *JNeurol Sci* 1996;139(Suppl.):110-16.
20. Davenport RJ, Swingler RJ, Chancellor AM, Warlow CP. Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:147-51.
21. Brooks BR. Earlier is better: the benefits of early diagnosis. *Neurology* 1999;53(Suppl. 5):S53-4.
22. Brooks BR, Miller RG, Swash M, *et al.* El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9.
23. Ross MA, Miller RG, Berchert L, *et al.* Towards earlier diagnosis of ALS. Revised criteria. *Neurology* 1998;50: 768-72.
24. Carvalho M, Dengler R, Eisen A, *et al.* Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;110: 497-503.
25. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, *et al.* The management of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;70(Suppl. IV):iv32-47.
26. Lind SE, Good MD, Seidel S, Csordas T, Good BJ. Telling the diagnosis in cancer. *JClin Oncol* 1989;7:583-9.
27. Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Sci* 1998;160(Suppl. 1):S 127-33.
28. McCIuskey L, Casarett D, Siderowf A. Breaking the news: a survey of ALS patients and their caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5: 131-5.
29. Damian D, Tattersall MHN. Letters to patients: improving communication in cancer care. *Lancet* 1991;338:923-5.
30. Doyle D. Breaking bad news. *JRoyal Soc Med* 1996;89: 590-1.
31. Davies E, Hopkins A. Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group. *Br J Neurosurg* 1997;11: 318-30.
32. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of Motor Neurone Disease. *JNeurol, Neurosurg Psychiatry*, in press, 2010.
33. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O, Ludolph AC, Sales Luis ML, Silani V, for the European ALS Study Group. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001a;2:159-64.
34. Ackerman GM, Oliver D. Psychosocial support in an outpatient clinic. *PalliatMed* 1997;11:167-8.
35. Howard RS, Orrell RW. Management of motor neurone disease. *Postgrad Med J* 2002;78:736-41.
36. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *JNeurol Neuro-surg Psychiatry* 2006;77:948-50.

37. Sorenson EJ, Mandrekar J, Crum B, Stevens JC. Effect of referral bias on assessing survival in ALS. *Neurology* 2007;68:600-2.
38. Traynor B], Alexander M, Corr B, *et al.* Effects of a multi-disciplinary ALS clinic on survival. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2003a;74:1258-61.
39. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, *et al.* ALS multidisci-plinary clinic and survival. Results from a population-based study in Southern Italy. *JNeurol* 2007;254:1107-12.
40. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, *et al.* Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005;65:1264-7.
41. Mayadev AS, Weiss MD, Distad BJ, Krivickas LS, Carter GT. The amyotrophic lateral sclerosis center: a model of multidiciplinary management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:619-31.
42. Kareus SA, Kagebein S, Rudnicki SA. The importance of a respiratory therapist in the ALS clinic. *Amyotroph Lateral* Sder 2008;9:173-6.
43. Corr B, Frost E, Traynor BJ, Hardiman O. Service provision for patients with ALS/MND: a cost-effective multidiciplinary approach. *JNeurol Sci* 2008;160(Suppl. l):S141-5.
44. Chio A, Gauthier A, Vignola A, *et al.* Caregiver time use in ALS. *Neurology* 2006;67:902-4.
45. Hecht MJ, Graesel E, Tigges S, *et al.* Burden of care in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat Med* 2003;17:327-33.
46. Gauthier A, Vignola A, Calvo A, *et al.* A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology* 2007;68:923-6.
47. Gelinas DF, O'Connor P, Miller RG. Quality of life for ventilator-dependent ALS patients and their caregivers. *JNeurol Sci* 1998;160(Suppl. l):S134-6.
48. Kaub-Wittemer D, Steinbtichel N, Wasner M, Laier-Groeneveld G, Borasio GD. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *JPain Symptom Manage* 2003;26:890-6.
49. Mustfa N, Walsh E, Bryant V, *et al.* The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006;66:1211-17.
50. Wasner M, Bold U, Vollmer TC, Borasio GD. Sexuality in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their partners. *JNeurol* 2004;251:445-8.
51. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001;248:612-16.
52. Hebert RS, Lacomis D, Easter C, Frick V, Shear MK. Grief support for informal caregivers of patients with ALS: a national survey. *Neurology* 2005;64:137-8.
53. Paz-Rodriguez F, Andrade-Palos P, Llanos-Del Pilar AM. Emotional consequences of providing care to amyotrophic lateral sclerosis patients. *Rev Neurol* 2005;40: 459-64.
54. Martin J, Turnbull J. Lasting impact in families after death from ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2:181-7.
55. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, *et al.* A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/ Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-91.
56. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, *et al.* Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996;347:1425-31.
57. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2): CD001447.
58. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55:526-8.
59. Brooks BR, Belden DS, Roelke K, *et al.* Survival in non-riluzole treated ALS patients is identical before and since 1996: a clinic-based epidemiological study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(Suppl. 2):60-l. (Abstract #P15).
60. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of

therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:15-21.
61. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis - a population-based study in Ireland, 1996-2000. *JNeurol* 2003b;250:473-9.
62. Andersen PM, Sims KB, Xin WW, *et al.* Sixteen novel mutations in the gene encoding CuZn-superoxide dis-mutase in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;2:62-73.
63. Forshew DA, Bromberg MB. A survey of clinicans' practice in the symptomatic treatment of ALS. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:258-63.
64. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1214-18.
65. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Reduction of salivary flow in amyotrophic lateral sclerosis with scopoderm TTS. *Head Neck* 1989;11:565.
66. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Reduction of salivary flow with transdermal scopolamine: a four-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:615-18.
67. Giess R, Naumann M, Werner E, *et al.* Injections of botu-linum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:121-3.
68. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003;61:1279-81.
69. Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, *et al.* Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle Nerve* 2009;39:137-43.
70. Winterholler MG, Erbguth FJ, Wolf S, Kat S. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effects of a transductal approach. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:417-18.
71. Andersen PM, Gronberg H, Funegard U, Franzen L. X-ray radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with progressive bulbar palsy. / *Neurol Sci* 2001;191:111-14.
72. Harriman M, Morrison M, Hay J, *et al.* Use of radiotherapy for control of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JOtolaryngol* 2001;30:242-5.
73. Stalpers LJ, Moser EC. Results of radiotherapy for drooling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2002;58:1308.
74. Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur JNeurol* 2007;14:1373-7.
75. Burton MJ. The surgical management of drooling. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:1110-6.
76. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician* 2004;69:2628-34.
77. Janzen VD, Rae RE, Hudson AJ. Otolaryngologic manifestations of ALS. *JOtolaryngol* 1988;17:41-2.
78. Peysson S, Vandenberghe N, Phillit F, *et al.* Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59: 164-71.
79. Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *JNeurol Sci* 1996;139 (Suppl.):43-4.
80. Frass M, Dielacher C, Linkesch M, *et al.* Influence of potassium dichromate on tracheal secretions in critically ill patients. *Chest* 2005;127:936-41.
81. Hanayama K, Ishikawa Y, Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: successful treatment of of mucous plugging by mechanical insufflation-exsufflation. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:338-9.

82. Sancho I, Servera E, Diaz J, Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004;125:1400-5.
83. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol Scand* 1989;80: 114-17.
84. Palmieri A, Abrahams S, Soraru G, *et al.* Emotional lability" in MND: relationship to cognition and psychopathology and impact on caregiver. *JNeurol Sci* 2009;278:16-20.
85. Rosen H. Dextromethorphan/quinidine sulfate for pseudobulbar! affect. *Drugs Today* 2008;44:661-8.
86. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathological laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med* 1985;312:1480-2.
87. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993;342:837-9.
88. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, *et al.* Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/ quinidine: a randomized trial. The AVP-923 ALS Study Group. *Neurology* 2004;63:1364-70.
89. Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs vitamin *E. Arch Intern Med* 1992;152: 1877-80.
90. Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *IntJ Clin Pract* 2002;56:243-6.
91. Drory VW, Goltsman E, Renik JG, *et al.* The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Sci* 2001;191:133-7.
92. Kesiktas N, Paker N, Erdogan N, Gulsen G, Bicki D, Yilmaz H. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18:268-73.
93. dos Santos MT, de Oliveira LM. Use of cryotherapy to enhance mouth opening in patients with cerebral palsy. *Spec Care Dentist* 2004;24:232-4.
94. Marquardt G, Seifert V. Use of intrathecal baclofen for treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:275-6.
95. McClelland S 3rd, Bethoux FA, Boulis NM, *et al.* Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve* 2008;37:396-8.
96. Winterholler MG, Heckmann JG, Hecht M, Erbguth FJ. Recurrent trismus and stridor in an ALS patient: successful treatment with botulinum toxin. *Neurology* 2002;58: 502-3.
97. Vignola A, Guzzo A, Calvo A, *et al.* Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur J Neurol* 2008;15:1231-6.
98. Wicks P, Abrahams S, Masi D, Hejda-Forde S, Leigh PN, Goldstein LH. Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *Eur J Neurol* 2007;14:993-1001.
99. Mandler RN, Anderson FA Jr, Miller RG, *et al.* The ALS Patient Care Database: insights into end-of-life care in ALS. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2:203-8.
100. Ganzini L, Johnston WS, Silveira MJ. The final month of life in patients with ALS. *Neurology* 2002;59:428-31.
101. Lou JS. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:533-43.
102. Carter GT, Weiss MD, Lou JS, *et al.* Modafinil to treat fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: an open label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:55-9.
103. Rabkin JG, Gordon PH, McElhiney M, Rabkin R, Chew S, Mitsumoto H. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study. *Muscle Nerve* 2009;39:297-303.
104. Oliver D, Borasio GD, Walsh D. *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2006.

105. Brettscheneider J, Kurent J, Ludolph A, Mitchell JD. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3: CD005226.
106. Elman LB, Siderowf A, Houseman G, Kelley M, McCluskey LF. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6:246-9.
107. Qureshi MM, Cudkowicz ME, Zhang H, Raynor E. Increased incidense of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007;68:76-7.
108. Wasner M, Klier H, Borasio GD. The use of alternative medicine by patients with amyotrophic lateral sclerosis. *1Neurol Sci* 2001;191:151-4.
109. Vardeny O, Bromberg MB. The use of herbal supplements and alternative therapies by patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).*JHerb Pharmacother* 2005;5:23-31.
110. Janson CG, Ramesh TM, During MJ, Leone P, Heywood J. Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis. *JHematother Stem Cell Res* 2001;10:913-15.
111. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, *et al.* Stem cell treatment in amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Sci* 2008;265: 78-83.
112. Appel SH, Engelhardt JI, Henkel JS, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008;71:1326-34.
113. Deda H, Inci MC, Kiirekci AE, *et al.* Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bonemarrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy* 2009;11:18-25.
114. Martinez HR, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro E, Gutierrez-Jimenez E, Segura JJ. Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy* 2009;11:26-34.
115. Silani V, Cova L, Corbo M, Ciammola A, Polli E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004;364: 200-2.
116. Badayan I, Cudkowicz ME. Is it too soon for mesenchymal stem cell trials in people with ALS? *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:123-4.
117. Huang H, Chen L, Xi H, *et al.* Fetal olfactory ensheathing cells transplantation in amyotrophic lateral sclerosis patients: a controlled pilot study. *Clin Transplant* 2008;22: 710-18.
118. Huang H, Chen L, Xi H, *et al.* Olfactory ensheathing cells transplantation for central nervous system diseases in 1,255 patients. *Zhongguo Xiu Fu Chongjian Wai Ke Za Zhi* 2009;23:14-20.
119. Chen L, Huang H, Zhang J, *et al.* Short-term outcome of olfactory ensheathing cells transplantation for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007;21:961-6.
120. Stober T, Schimrigk K, Dietzsch S, Thielen T. Intrathecal thyrotropin-releasing hormone therapy of amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol* 1985;232:13-14.
121. Mora JS, Munsat TL, Kao KP, *et al.* Intrathecal administration of natural human interferon alpha in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986;36:1137-40.
122. Cudkowicz ME, Warren L, Francis JW, *et al.* Intrathecal administration of recombinant human superoxide dis-mutase 1 in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary safety and pharmacokinetic study. *Neurology* 1997;49: 213-22.
123. Aebischer P, Schluep M, Deglon N, *et al.* Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nat Med* 1996;2:696-9.
124. Penn RD, Kroin JS, York MM, Cedarbaum JM. Intrathecal ciliary neurotrophic factor delivery for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (phase I trial). *Neurosurgery* 1997;40:94-9.
125. Ochs G, Penn RD, York M, *et al.* A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral

sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:201-6.

126. Nagano I, Shiote M, Murakami T, *et al.* Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 2005;27:768-72.
127. Finsterer J, Mamoli B. Liquorpheresis (CSF filtration) in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Spinal Cord* 1999;37:592-3.
128. Finsterer J, Mamoli B. Cerebrospinal fuid filtration in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 1999;6:597-600.
129. Steele J, Matos LA, Lopez EA, *et al.* A phase I safety study of hyperbaric oxygen therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:250-4.
130. Zanette G, Forgione A, Manganotti P, Fiaschi A, Tamburin S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *JNeurol Sci* 2008;270: 18-22.
131. Eisen A, Mezei MM, Stewart HG, Fabros M, Gibson G, Andersen PM. SOD1 gene mutations in ALS patients from British Columbia, Canada: clinical features, neurophysiology and ethical issues in management. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:108-19.
132. Haberlandt WF. Genetic aspects of amyotrphic lateral sclerosis and progressive bulbar paralysis. *Acta Genet Med Gemell* 1959;8:369-73.
133. Murros K, Fogelholm R. Amyotrophic lateral sclerosis in middle-Finland: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1983;67:41-7.
134. Thijs V, Peeters E, Theys P, Matthijs G, Robberecht W. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg* 2000;100:84-90.
135. Murray TJ, Pride S, Haley G. Motor neuron disease in Nova Scotia. *CMAJ* 1974;110:814-17.
136. Gunnarsson L-G, Palm R. Motor neuron disease and heavy labour: an epidemiological survey of Varmland county, Sweden. *Neuroepidemiology* 1984;3:195-206.
137. Li T-M, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:778-84.
138. Giagheddu M, Puggioni G, Masala C, *et al.* Epidemiologic study of amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy. *Acta Neurol Scand* 1983;68:394-404.
139. Hojer-Pedersen E, Christensen PB, Jensen NB. Incidence and prevalence of motor neuron disease in two Danish counties. *Neuroepidemiology* 1989;8:151-9.
140. Fong KY, Yu YL, Chan YW, *et al.* Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology* 1996;15:239-45.
141. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland. II: clinical characteristics. *Acta Neurol Scand* 1977;56: 194-204.
142. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, *et al.* Autosomal recessive adult-onset ALS associated with homozygosityfor Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain* 1996;119:1153-72.
143. Jones CT, Swingler RJ, Simpson SA, Brock DJ. Superoxide dismutase mutations in an unselected cohort of Scottish amyotrophic lateral sclerosis patients. *JMed Genet* 1995;32:290-2.
144. Gil J, Funalot B, Verschueren A. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008;15:1245-51.
145. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001;124:2000-13.
146. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luis L. Nocturnal pulse oxymetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler* 2003;4:31-5.
147. Pinto S, Turkman A, Pinto A, Swash M, de Carvalho M. Predicting respiratory insufficiency in

amyotrophic lateral sclerosis: the role of phrenic nerve studies. *Clin Neuro-physiol* 2009;120:941-6.
148.Sancho J, Servera E, Dias J, Marin J. Prediction of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1266-71.
149.Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:67-71.
150.Mendoza M, Gelinas DF, Moore DH, Miller RG. A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8: 106-11.
151.Pinto A, Evangelista T, de Carvalho M, Alves MA, Sales-Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (BiPAP) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *JNeurol Sci* 1995;129(Suppl.):19-26.
152.Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-7.
153.Lo Cocco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Cocco A. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale predicts survival time in amyotrophic lateral sclerosis patients on invasive mechanical ventilation. *Chest* 2007;132:64-9.
154.Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotr Lat Scler* 2007;8: 185-8.
155.Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:629-31.
156.Onders RP, Carlin AM, Elmo M, Sivashankaran S, Katirii B, Schilz R. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed. *Am J Surg* 2009;197:386-90.
157.Nardin R, O'Donnell C, Loring SH, *et al.* Diaphragm training in amyotrophic lateral sclerosis. *JClin Neuromusc Dis* 2008;10:56-60.
158.Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996;139(Suppl.):123-8.
159.Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
160.Bruera E, Sweeney C, Willey J, *et al.* A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003;17:659-63.
161.Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004;126: 774-80.
162.Lange DJ, Lechtzin N, Davey C, *et al.* High-frequency chest wall oscillation in ALS: an exploratory randomized, controlled trial. *Neurology* 2006;67:991-7.
163.Desport JC, Marin B, Funalot B, Preux PM, Curatirer P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9: 273-8.
164.Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005;2: 202-7.
165.Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, *et al.* Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *JNeurol Sci* 2009;279:26-9.
166.Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:91-6.
167.Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, *et al.* Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:72-83.

168.Shaw AS, Ampong MA, Rio A, *et al.* Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98patients in a single centre. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:16-21.
169.Mathus-Vliegen LM, Louwerse LS, Merkus MP, Tytgat GN, Vianney de Jong JM. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 1994;40: 463-9.
170.Chio A, Galletti R, Finocchiaro C, *et al.* Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:645-7.
171.Shaw AS, Ampong MA, Rio A, McClure J, Leigh PN, Sidhu PS. Entristar skin-level gastrostomy tube: primary placement with radiologic guidance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiology* 2004;233:392-9.
172.Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision - endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology* 2002;224:713-17.
173.Scott AG, Austin HE. Nasogastric feeding in the management of severe dysphagia in motor neurone disease. *Palliat Med* 1994;8:45-9.
174.Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Lardillier D, Pouget J. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: an observational study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:42-6.
175.Olney RK, Murphy J, Forshew D, *et al.* The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005;65:1774-7.
176.Phukan J, Pender N, Hardiman O. Cognitive impairment in ALS. *Lancet Neurol* 2007;6:994-1003.
177.Neary D, Snowden JS, Mann DM. Classification and description of frontotemporal dementias. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:46-51.
178.Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003;60:1094-7.
179.Strong MJ, Grace GM, Freedman M, *et al.* Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behaviourai syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:3-131.
180.Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1222-6.
181.Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:56-61.
182.Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS. Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:67-74.
183.Papps B, Abrahams S, Wicks P, Leigh PN, Goldstein LH. Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2005;43: 1107-14.
184.Gibbons ZC, Snowden JS, Thompson JC, Happe F, Richardson A, Neary D. Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 2007;45: 1196-207.
185.Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, *et al.* Frontotem-poral white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005;252:321-31.
186.Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64: 53053-4.
187.Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S. Ocular fixation instabilities in motor neurone disease. A marker of frontal lobe dysfunction? *JNeurol* 2009;256:420-6.
188.Flaherty-Craig C, Eslinger P, Stephens B, Simmons Z. A rapid screening battery to identify frontal dysfunction in patients with ALS. *Neurology* 2006;67:2070-2.
189.Gordon PH, Wang Y, Doorish C, *et al.* A screening assessment of cognitive impairment in patients with ALS. *Amyo-troph Lateral Scler* 2007;8:362-5.

190. Grossman M, Anderson C, Khan A, *et al.* Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008;71:1396-401.
191. Raaphorst J, De Visser M, Linssen WH, *et al.* The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:27-37.
192. Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia. Coincidence, co-occurrence or continuum. *JNeurol* 2001;248:260-70.
193. Cobble M. Language impairment in motor neurone disease. *J Neurol Sci* 1998;160(Suppl. l):S47-52.
194. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001;19:829-47.
195. Mitsumoto H, Bromberg M, Johnston W, *et al.* Promoting excellence in end-of-life care in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6:145-54.
196. Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH, Tolle SW, Lee MA. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. *N Engl J Med* 1998;339:967-73.
197. Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, Vianney de Jong JM, van den Berg LH. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. *N Engl J Med* 2002;346: 1638-44.
198. Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 2003;163:341-4.