



**Πανεπιστήμιο Πατρών
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής**

**Νευρολογική Κλινική
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χρόνη Ελिसάβετ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση
και Γνωσιακή Διαταραχή***

**ΑΔΑΜΑΝΤΙΟΣ Ν. ΚΑΤΕΡΕΛΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

ΠΑΤΡΑ 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. **ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ** (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
2. **ΧΡΟΝΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
3. **ΕΛΛΟΥΛΑ ΙΩΑΝΝΗΣ**
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. **ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
2. **ΧΡΟΝΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
3. **ΕΛΛΟΥΛΑ ΙΩΑΝΝΗΣ**
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
4. **ΓΟΥΡΖΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ**
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
5. **ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
6. **ΚΕΦΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΖΗΝΟΒΙΑ**
ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
7. **ΤΡΑΧΑΝΗ ΕΥΤΥΧΙΑ**
ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ
ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Στην Αμαλία

Ευχαριστίες

Με την προτροπή, την παρουσία και την υποστήριξη αρκετών ανθρώπων έγινε δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κο Πολυχρονόπουλο Παναγιώτη, Ομότιμο Καθηγητή Νευρολογίας στο Τμήμα Ιατρικής, επιβλέποντα καθηγητή, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τον χρόνο που διέθεσε, καθώς και την άψογη συνεργασία που είχαμε σε όλη την πορεία της εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την κα Χρόνη Ελισάβετ, Καθηγήτρια Νευρολογίας και Διευθύντρια της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, καθώς και τον κο Ελλούλ Ιωάννη, Καθηγητή Νευρολογίας, συνεπιβλέποντες στην παρούσα διδακτορική διατριβή, καθώς η συμβολή τους υπήρξε καταλυτική στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστίες απευθύνω ακόμη και στον κο Αλεξόπουλο Παναγιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής στο Τμήμα Ιατρικής, για την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε ως προς την αξιολόγηση και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κο Γουρζή Φίλιππο, Καθηγητή Ψυχιατρικής στο Τμήμα Ιατρικής, την κα Κεφαλοπούλου Ζηνοβία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας στο Τμήμα Ιατρικής, καθώς και την κα Τραχάνη Ευτυχία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας στο Τμήμα Φυσικοθεραπείας που δέχτηκαν να είναι μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής και συνέβαλαν στην περάτωση αυτού του επιστημονικού πονήματος.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κο Οικονόμου Πολυχρόνη, Αναπληρωτή Καθηγητή Στατιστικής στο Τμήμα Πολιτικών Μηχανικών, για τη συμβολή του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Εν κατακλείδι, ευχαριστώ τη σύζυγό μου Μουμούρη Αμαλία για την ηθική υποστήριξή της ως προς την επίτευξη των προσωπικών επιστημονικών μου στόχων.

Κατερέλος Αδαμάντιος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση

1.1	Ιστορική Ανασκόπηση.....	13
1.2	Γενικά Στοιχεία.....	16
1.3	Επιδημιολογία.....	19
1.4	Αιτιολογικοί Παράγοντες.....	21
1.4.1	Δημογραφικοί-Επαγγελματικοί - Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	21
1.4.1.1	Ηλικία.....	21
1.4.1.2	Φύλο.....	21
1.4.1.3	Οικογενειακό Ιστορικό.....	22
1.4.1.4	Κάπνισμα.....	22
1.4.1.5	Ιατρικές Καταστάσεις.....	22
1.4.1.5.1	Κρανιοεγκεφαλική Βλάβη.....	22
1.4.1.5.2	Μεταβολικά νοσήματα.....	23
1.4.1.6	Διατροφή.....	23
1.4.1.7	Αθλητισμός – Σωματική Άσκηση.....	24
1.4.1.8	Επαγγέλματα.....	24
1.4.1.9	Μέταλλα.....	25
1.4.1.10	Φυτοφάρμακα.....	25
1.4.1.11	Έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία – ηλεκτροπληξία.....	26
1.4.1.12	Έκθεση σε β-μεθυλαμινο-L-αλανίνη.....	26
1.4.1.13	Ιοί.....	27
1.4.2	Γενετικοί Παράγοντες.....	27
1.4.2.1	Υπεροξειδική Δισμουτάση.....	27
1.4.2.2	Πρωτεΐνη C9ORF72.....	29
1.4.2.3	TAR DNA δεσμευτική πρωτεΐνη.....	30
1.4.2.4	FUS.....	31
1.4.2.5	UBQLN2.....	31

1.5 Παθοφυσιολογία.....	34
1.5.1 Συσσωματώματα πρωτεϊνών.....	34
1.5.2 Επεξεργασία RNA.....	34
1.5.3 Οξειδωτικό Στρες.....	35
1.5.4 Γλουταμινική διεγερτική τοξικότητα.....	36
1.5.5 Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία.....	39
1.5.6 Ομοιοστασία ασβεστίου.....	40
1.5.7 Δυσλειτουργίες στη νευροαξονική μεταφορά.....	41
1.5.8 Ανεπάρκεια αυξητικών παραγόντων νευρικής ανάπτυξης.....	42
1.5.9 Απόπτωση.....	43
1.5.10 Μεθυλίωση του DNA	43
1.6 Κλινικά Ευρήματα.....	45
1.7 Ιστοπαθολογικά Ευρήματα.....	49
1.7.1 Σωματίια Bunina.....	49
1.7.2 Έγκλειστα ουβικουΐτινης.....	50
1.7.3 Σωματίια που μοιάζουν με Lewy.....	50
1.7.4 Έγκλειστα υαλίνης.....	50
1.7.5 Αδιάλυτες πολυγλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες σε έγκλειστα υαλίνης.....	50
1.8 Κριτήρια Διάγνωσης.....	51
1.8.1 Κριτήρια El Escorial.....	51
1.8.2 Κριτήρια Awaji – Shima.....	52
1.8.3 Κριτήρια Gold-Coast.....	53
1.9 Διαφοροδιάγνωση.....	55
1.10 Πρόγνωση.....	58
1.11 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις.....	60
1.11.1 Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις.....	60
1.11.1.1 Ριλουζόλη.....	60
1.11.1.2 Ενταραβόνη.....	60
1.11.1.3 Πιμοζίδη.....	61
1.11.1.4 Λεβοσιμεντάνη.....	61
1.11.1.5 Tirasemtiv.....	62
1.11.1.6 Relyvrio.....	63

1.11.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΟ SOD1	
1.11.2.1 Tofersen.....	63
1.11.2.2 Παράγωγα Πυραζολόνης.....	63
1.11.2.3 Πυραμιθαμίνη.....	64
1.11.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ.....	64
1.11.4 ΕΓΧΥΣΗ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (Treg).....	65
1.11.5 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	65
1.11.6 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	67
1.11.6.1 Μέθοδος παρεμβολής του RNA.....	68
1.11.6.2 Αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια.....	69
1.11.6.3 Αδενο-συσχετιζόμενοι Ιοί.....	71
1.11.6.4 Τεχνική CRISPR.....	71
1.11.6.5 Νευροτροφικοί Παράγοντες.....	72
1.11.7 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	73
1.11.8 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	75
1.11.9 ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	75
1.11.9.1 Αριμοκλομόλη.....	75
1.11.9.2 Μαστινίμπη.....	76
1.11.9.3 Διαμεμβρανική Πρωτεΐνη 259 / Μεμβραλίνη.....	76
1.11.9.4 Ροπρινόλη – Ρετιγκαμπίνη – Βοσουτινίμπη.....	77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: Νεανική Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση

2.1 Γενικά στοιχεία.....	79
2.2 Γενετικό Υπόβαθρο.....	79
2.2.1 Υπότυπος ALS 6.....	80
2.2.2 Υπότυπος ALS 16.....	80
2.2.3 Υπότυπος ALS 5.....	81
2.2.4 Υπότυπος ALS 4	82
2.2.5 Υπότυπος ALS 2.....	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: Τα μη κινητικά συμπτώματα στην ALS

3.1 Στοιχεία από τη Γνωσιακή Αξιολόγηση.....	85
--	----

3.1.2 Ταξινόμηση - Διαγνωστικά Κριτήρια.....	86
3.1.2.1 ΑΞΟΝΑΣ Ι.....	87
3.1.2.2 ΑΞΟΝΑΣ ΙΙ.....	88
3.1.2.3 ΑΞΟΝΑΣ ΙΙΙ.....	90
3.1.2.4 ΑΞΟΝΑΣ ΙV.....	91
3.2 ALS και μετωποκροταφική άνοια.....	92
3.3 ALS και διαταραχές συμπεριφοράς (ALS-behavioral impaired/ALS-bi)	94
3.4 ALS και γνωστική διαταραχή (ALS-cognitive impaired / ALS-ci).....	95
3.4.1 Εκτελεστική Λειτουργία.....	95
3.4.2 Κοινωνική Νόηση.....	97
3.5 ALS και Μνήμη.....	98
3.6 ALS και γλώσσα.....	99
3.7 Παράγοντες που επηρεάζουν το γνωστικό επίπεδο.....	100
3.8 Στοιχεία από την ψυχιατρική αξιολόγηση.....	101
3.8.1 Κατάθλιψη.....	101
3.8.2 Ψευδοπρομηκική συμπτωματολογία: αναίτιο γέλιο και κλάμα.....	102

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Σκοπός, Υλικό & Μέθοδος

4.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	105
4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	105
4.2.1 ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	105
4.2.2 Συμμετέχοντες.....	106
4.2.2.1 Ηθική και Δεοντολογία.....	106
4.2.2.2 Ασθενείς με ALS.....	106
4.2.2.3 Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού.....	106
4.2.2.4 Ομάδα Ελέγχου.....	107
4.2.2.5 Κλινική αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου.....	107
4.3 Γνωσιακή Αξιολόγηση με χρήση των κλιμάκων FAB & MoCA.....	107
4.3.1 Κλίμακα FAB.....	107
4.3.2 Κλίμακα MoCA.....	110
4.4 Νευροψυχολογική Υποστήριξη.....	112

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : Στατιστική Ανάλυση & Αποτελέσματα	
5.1 Περιγραφική ανάλυση.....	114
5.2 Αναλύσεις Δεδομένων με τη χρήση στατιστικών μεθόδων.....	122
5.2.1 Σύγκριση των ασθενών κατά την 1η αξιολόγηση με την ομάδα ελέγχου.....	123
5.2.2 Συγκριτική ανάλυση μεταξύ των ασθενών.....	132
5.2.3 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν επιτυχώς και τις δυο κλίμακες κατά τις τρεις διαφορετικές χρονικές αξιολογήσεις.....	137
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Συζήτηση.....	142
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	150
- MINI MENTAL STATE EXAMINATION.....	151
- MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT.....	153
- FRONTAL ASSESSMENT BATTERY.....	154
- ALS FUNCTIONAL RATING SCALE-REVISED.....	157
- HAMILTON SCALE FOR DEPRESSION.....	159
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	163

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AKN	Ανώτερος Κινητικός Νευρώνας
BMAA	β-N-μεθυλαμινο-L-αλανίνη
KKN	Κατώτερος Κινητικός Νευρώνας
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
NKN	Νόσος Κινητικού Νευρώνα
ΠΜΣ	Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση
ΠΜΑ	Προοδευτική Μυϊκή Ατροφία
ΠΠΠ	Προϊούσα Προμηκική Παράλυση
ΠΠΣ	Πρωτοπαθής Πλάγια Σκλήρυνση
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
ApoE ε4	ε4 allele of apolipoprotein E
AMPA	a – amino – 3 – hydroxyl – 5 – methyl – 4 -isoxazole – propionate
ANG	angiogenin
ATP	adenosine triphosphate
BMAA	β-N-μεθυλαμινο-L-αλανίνη
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BICD2	Bicaudal D cargo adaptor 2
CLEC4C	C-type lectin domain family 4 member C
CNTF	Ciliary Neurotrophic Factor
C9ORF72	Chromosome 9 open reading frame 72
CSF	Cerebrospinal fluid
DDHD1	DDHD domain containing 1
DPP-6	Dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition
EAAT2	Excitatory amino acid transporter 2
ELP3	elongation protein 3
ERLIN1	Endoplasmic reticulum lipid raft-associated protein 1,
ESC	Embryonic Stem Cell
FTD	Frontotemporal Dementia

FUS	fused in sarcoma
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
GFs	Growth Factors
GNE	glucosamine (2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase)
HHV-6	Human herpesvirus 6
HHV-8	Human herpesvirus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HFE	Human homeostatic iron regulator protein
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus 1
iPSC	induced Pluripotent Stem Cell
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
KIF5B	kinesin family member 5B
LMN	Lower motor neuron
NAIP	neuronal apoptosis inhibitory protein
NEFL	Neurofilament light polypeptide
NEFM	Neurofilament medium polypeptide
NEFH	Neurofilament, heavy polypeptide
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NFs	neurofilaments
PBA	pseudobulbar affect
PON1-3	Paraoxonases-1, -2 and -3
ROS	Reactive Oxygen Species
SMN1	Survival Motor Neuron
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
SOD1	superoxide dismutase type 1
SPTLC1	Serine palmitoyltransferase, long-chain base subunit 1
SYNE1	Spectrin repeat containing the nuclear envelope protein 1
TDP-43	Transactive response DNA binding protein of 43 kDa
UBQLN2	ubiquitin - like ubiquilin - 2
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VRK1	vaccinia-related kinase 1 gene
UMN	Upper motor neuron

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση είναι μια από τις πιο κοινές νευρομυϊκές παθήσεις παγκοσμίως. Οι πρώτες περιγραφές έκαναν την εμφάνισή τους κάπου στις αρχές του 19^{ου} αιώνα όπου άρχισε να γίνεται λόγος για ένα κλινικό σύνδρομο που έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την προοδευτική μυϊκή αδυναμία. Η παλαιότερη γνωστή περιγραφή της νόσου έγινε το 1824 από το χειρουργό Sir Charles Bell. Για πρώτη φορά, το 1850, εισάγεται ο όρος προοδευτική μυϊκή ατροφία από το Γάλλο ιατρό François Amilcar Aran [1]. Τρία χρόνια αργότερα, το 1853, ο γνωστός Γάλλος νευρολόγος Guillaume-Benjamin-Amand-Duchene περιέγραψε περιστατικά με παρόμοια κλινική εικόνα [3]. Και οι δύο πίστευαν ότι πρόκειται για μυϊκή διαταραχή. Φτάνοντας στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, είχαν πια διαμορφωθεί δύο διαφορετικές απόψεις: οι Aran και Duchenne υποστήριζαν ότι η νόσος οφείλεται σε μυϊκή διαταραχή, ενώ οι Bell και Cruveilhier υποστήριζαν ότι οφείλεται σε παθολογική μυελοπαθητική διεργασία. Συγκεκριμένα, ο Cruveilhier, το 1853, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη λέπτυνση των προσθίων ριζών του νωτιαίου μυελού στην περίπτωση του ασθενή Prosper Laconte, ενός Γάλλου ιδιοκτήτη τσίρκου [2]. Τρεις Γάλλοι νευρολόγοι, ο Jean-Martin Charcot και ο Alix Joffroy το 1869 και ο Joseph Jules Dejerine το 1883, επιβεβαίωσαν την πρόσθια ατροφία των ριζών [4]. Επίσης, ένας άλλος Γάλλος νευρολόγος, ο Jules Bernard Luys, το 1860 στο Παρίσι και ένας Βρετανός ανατόμος, ο Jacob Augustus Lockhart Clarke στο Λονδίνο, ήταν αυτοί που διαπίστωσαν πρώτοι την εκφύλιση των κυττάρων των προσθίων κεράτων, στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού [5]. Επιπλέον, όλοι οι μελετητές συμφωνούσαν ότι οι οπίσθιες ρίζες δεν επηρεάζονται [6]. Ωστόσο, υπήρχε κάποια διαφωνία ως προς τη συμμετοχή των περιφερικών νεύρων στη νόσο. Μερικοί πρότειναν ότι δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή [7,8], ενώ άλλοι υποστήριζαν ότι παρατηρείται ατροφία [9,10].

Ο Jean-Martin Charcot όμως ήταν αυτός που συνέβαλε καθοριστικά στην οριοθέτηση της νόσου. Σε μια σειρά διαλέξεων από το 1872 έως το 1874, στο Salpêtrière του Παρισιού, περιέγραψε με διαύγεια τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της πάθησης, επισημαίνοντας την προσβολή της πυραμιδικής οδού και την εκφύλιση των προσθίων κεράτων. Έτσι, το 1874 πρότεινε τον όρο Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS), ενώ πολλές φορές



αναφέρεται και ως Νόσος Charcot, ιδιαίτερα στη Γαλλία. Η νόσος απέκτησε ευρεία δημοσιότητα στις ΗΠΑ όταν διαγνώστηκε με αυτήν ο αθλητής του μπέιζμπολ Lou Gehrig (έτσι η νόσος μνημονεύεται και ως Νόσος Lou Gehrig), ενώ προσέλκυσε αργότερα διεθνές ενδιαφέρον, όταν έγινε γνωστό ότι πάσχει από τη νόσο ο διάσημος επιστήμονας Stephen Hawking.



Stephen William Hawking



Lou Gehrig

Επιστρέφοντας στα προαναφερόμενα, ο Charcot περιέγραψε τη νόσο ως χαρακτηριζόμενη από προϊούσα μυϊκή ατροφία, η οποία αρχίζει συχνά από τα άνω άκρα, και περιλαμβάνει και τους προμηκικούς μύες, δεσμιώσεις (ειδικά κατά την περίοδο της ενεργού μυϊκής ατροφίας) και σπαστικότητα. Σημείωσε επίσης την απουσία αισθητικών και σφιγκτηριακών διαταραχών.



Ο Walter Russell Brain, το 1962, εισήγαγε τον όρο Νόσος του Κινητικού Νευρώνα (NKN), αναγνωρίζοντας την πιθανή κοινή αιτιολογική αρχή της Προοδευτικής Μυϊκής Ατροφίας (ΠΜΑ), της Πλαγίας Μυατροφικής Σκλήρυνσης (ΠΜΣ), της Προϊούσας Προμηκικής Παράλυσης (ΠΠΠ) και της Πρωτοπαθούς Πλάγιας Σκλήρυνσης (ΠΠΣ), λόγω του ότι κάθε μία από αυτές συνιστά κλινική παραλλαγή της προσβολής του ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα [13]. Από τα λοιπά νοσήματα της NKN, η ΠΠΠ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Duchenne το 1860, της οποίας τη σχέση με τη ΠΜΣ αναγνώρισαν οι Charcot και Joffroy, ενώ η ΠΠΣ περιγράφηκε από τον Spiller το 1904 [12]. Ακόμη και σήμερα στη Μεγάλη Βρετανία

χρησιμοποιείται ο όρος NKN αντί για ΠΜΣ. Στις ΗΠΑ, τη Γαλλία και την Ελλάδα προτιμάται ο κλασικός όρος του Charcot, Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση.



Ο Rowland το 1980 αναγνώρισε τη χρησιμότητα του όρου ‘‘Νόσος του Κινητικού Νευρώνα’’ για την περιγραφή ενός γενικότερου κλινικού συνδρόμου, αλλά τόνισε τη σημασία της διατήρησης της γενικής χρήσης του όρου για την περιγραφή όλων των νόσων που αφορούν την εκφύλιση των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων και του κινητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου των κληρονομικών νωτιαίων μυϊκών ατροφιών οι οποίες κλινικά και παθοφυσιολογικά διαφέρουν από την ίδια τη νόσο του κινητικού νευρώνα [11,14].

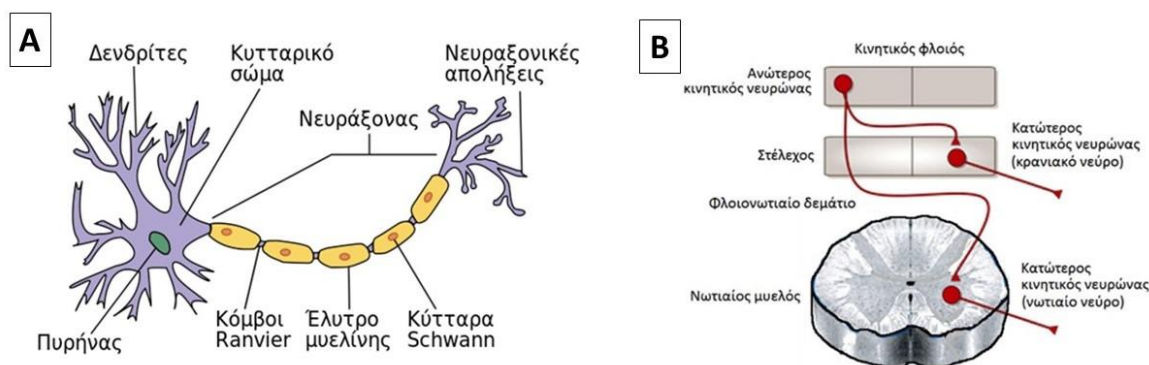
Φτάνοντας στον 21^ο αιώνα, οι εφαρμογές της Γενετικής έχουν ανοίξει ένα καινούργιο κεφάλαιο στην κατανόηση της νόσου με ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο, με πιο συχνή και από τις πρώτες ανακαλύψεις, την ανακάλυψη της μετάλλαξης στο γονίδιο της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD1) σε οικογενείς περιπτώσεις ALS [76]. Όλες αυτές οι μεταλλάξεις ενδέχεται να ερμηνεύσουν ως ένα βαθμό την παθογένεια και των σποραδικών μορφών [181].

1.2 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική πάθηση που επηρεάζει τους κατώτερους και ανώτερους κινητικούς νευρώνες. Εκτός από τους κινητικούς νευρώνες, μπορεί επίσης να επηρεαστούν νευρώνες στο μετωπιαίο φλοιό, καθώς και σε άλλες νευροανατομικές περιοχές [227]. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ονομάστηκε και ασθένεια του “Lou Gehrig”, διότι το 1939 ένας διάσημος παίχτης του μπέϊζμπολ, ο Lou Gehrig, παρουσίασε τη νόσο και αναγκάστηκε να αποσυρθεί.

Αποτελεί το κύριο παράδειγμα νευροεκφυλιστικής νόσου και αναμφισβήτητη την πιο καταστροφική από τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες, η μέση επιβίωση των ασθενών με ALS είναι 2 έως 3 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ως νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου μπορεί να είναι ταχύτερος σε ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη, έναρξη με προμηκικά συμπτώματα, γνωστική εξασθένηση και ορισμένους γονότυπους [227].

Όπως περιγράφηκε και στην ενότητα της ιστορικής ανασκόπησης, η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση περιγράφηκε το 1869 από τον μεγάλο Γάλλο νευρολόγο Charcot ως νευροεκφυλιστική διαταραχή που προσβάλλει τους κατώτερους και ανώτερους κινητικούς νευρώνες. Αν και κατά την έναρξη της νόσου μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις προσβολής μόνο του ανώτερου ή μόνο του κατώτερου κινητικού νευρώνα, με την εξέλιξη της νόσου η προοδευτική απώλεια αφορά και στις δύο κατηγορίες κινητικών νευρώνων. Η εκφύλιση των κατώτερων κινητικών νευρώνων, οι οποίοι εκτείνονται από τον νωτιαίο μυελό στους μύες, οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία, ατροφία, κράμπες και δεσμιδώσεις. Αυτά τα συμπτώματα εκ των κατώτερων κινητικών νευρώνων συμβάλλουν στη θνησιμότητα περισσότερο από τα συμπτώματα που φέρουν οι ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια των ανώτερων κινητικών νευρώνων στον εγκέφαλο και τα οποία περιλαμβάνουν σπαστικότητα, αδεξιότητα, ζωνγρά αντανakλαστικά και λειτουργικούς περιορισμούς [227]. Με την πάροδο του χρόνου, γίνεται εμφανής διάσπαρτη αδυναμία, με μικτά σημεία βλάβης του ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Εκτιμάται πλέον ότι και εξωκινητικά συστήματα εμπλέκονται επίσης στην ALS, αν και σε διαφορετικό βαθμό.



Εικόνα 1: **A.** Σχεδιάγραμμα ενός κατώτερου κινητικού νευρώνα ("Anatomy and Physiology" by the US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program.), **B.** Ανατομία ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα (ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ, Νίκος Καρανδρέας)

Η ALS κατηγοριοποιείται σε:

- Σποραδική (Sporadic ALS ή sALS) – Αποτελεί την πιο συχνή μορφή της ALS καλύπτοντας το 90 με 95% όλων των περιπτώσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς με σποραδική ALS δε φέρουν οικογενειακό ιστορικό και παρουσιάζονται σαν μεμονωμένα περιστατικά. Αν και η έννοια της κληρονομικότητας δεν υφίσταται, η γενετική φαίνεται να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της sALS σε συνδυασμό με δημογραφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [481].
- Οικογενής (Familial ALS ή fALS) – Αποτελεί ένα πολύ μικρό μέρος των ασθενών, με ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 5 με 10%, όπου η νόσος κληρονομείται. Η μεταβίβαση της νόσου ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας, αν και υπάρχουν περιπτώσεις fALS που ακολουθούν τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας [481].

Επιπλέον υπάρχει και μία τρίτη - σπάνια και κακοήθης - μορφή, στην περιοχή του Guam και της χερσονήσου Kii της Ιαπωνίας, όπου η ALS συνδυάζεται με Παρκινσονισμό και Άνοια (Guam Complex). Έχει επιδημικό χαρακτήρα με νευροεκφυλιστικό υπόστρωμα. Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη νευροϊδιακή εκφύλιση του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης [182,297].

Ως προς την κλινική εικόνα διακρίνονται 5 μορφές της νόσου:

- *Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση.* Είναι η κλασική και πιο συχνή μορφή και παρουσιάζεται στο 70% των ασθενών. Κλινικά, επηρεάζονται τόσο οι κεντρικοί όσο και οι περιφερικοί κινητικοί νευρώνες και οι ασθενείς παρουσιάζουν ασύμμετρη σπαστικότητα των κάτω άκρων, ατροφίες περιφερικά των άνω άκρων, δεσμιδώσεις κεντρομελικά, αύξηση των τενοντίων αντανακλαστικών, ψευδοπρομηκική ομιλία, σημείο Babinski (50% των ασθενών). Ο θάνατος επέρχεται σε 2-5 χρόνια.
- *Προοδευτική προμηκική παράλυση.* Οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκαταποσία, ανάρροια, δυσαρθρία, δεσμιδώσεις γλώσσας, επέκταση με μυϊκή αδυναμία σε άκρα & αναπνευστικούς μυς. Ο θάνατος επέρχεται σε 1-3 χρόνια
- *Πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση (ΠΠΣ)* με προσβολή μόνο του κεντρικού κινητικού νευρώνα. Η ΠΠΣ αφορά τα άκρα. Εκδηλώνεται με αμιγώς πυραμιδική συνδρομή, υπέρταση, ζωνρά τενόντια αντανακλαστικά και σημείο Babinski.
- *Προοδευτική νωτιαία μυϊκή ατροφία* με προσβολή μόνον του περιφερικού κινητικού νευρώνα. Οι ασθενείς εμφανίζουν αδυναμία & ατροφία περιφερικών μυών ενός άνω ή κάτω άκρου, με επέκταση κεντρικότερα, κατάργηση τενοντίων αντανακλαστικών. Ο θάνατος επέρχεται σε 10-15 χρόνια.
- *Ψευδο-προμηκική παράλυση.* Χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη προσβολή του ανώτερου κινητικού νευρώνα και αφορά τους προμηκικούς μύες.

Να σημειωθεί ότι σε ένα ποσοστό 20% των ασθενών η νόσος εκδηλώνεται με προσβολή των αναπνευστικών μυών.

Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι στην ΠΠΣ υπάρχει η γενική θεώρηση ότι δεν προσβάλλεται η οθαλμοκινητικότητα, οι σφιγκτήρες, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αισθητικότητα. Ωστόσο μελέτες των τελευταίων 2-3 ετών ανατρέπουν αυτά τα δεδομένα, τα οποία αναλύονται σε παρακάτω κεφάλαιο.

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση της ALS στον κόσμο κυμαίνεται από 0,4 ανά 100.000 ετησίως (Εκουαδόρ) [24] έως 3,83 ανά 100.000 ετησίως [25] (Σκωτία), και ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,1 (Σομαλία) [460] έως 42,1 ανά 100.000 κατοίκους (Καναδάς). Είναι γενικά συχνότερη στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες με συντελεστή μεταξύ 1,2 και 1,5 [15], διαπίστωση που ισχύει και για τον ελληνικό πληθυσμό [51]. Πιο αναλυτικά, η συχνότητα εμφάνισης ALS στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς είναι 2-3 άτομα ετησίως ανά 100.000 του γενικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 15 ετών και ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου κατά τη διάρκεια ζωής είναι 1:350 για τους άνδρες και 1:400 για τις γυναίκες [21]. Η εκτίμηση αυτή είναι μικρότερη για την Αμερική και την Ασία, με εξαίρεση την Ιαπωνία, που εμφανίζει τη μεγαλύτερη επίπτωση και επιπολασμό για τη νόσο [22]. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της εβδομής δεκαετίας της ζωής στις ΗΠΑ, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται σε 5 περιπτώσεις ανά 100.000 [26]. Για τις περιοχές στο δυτικό τμήμα του Ειρηνικού Ωκεανού, τα νούμερα είναι 50 - 100 φορές μεγαλύτερα [23]. Στην Ελλάδα, το 2003, η επίπτωση είχε εκτιμηθεί ίση προς 1,1/100.000 άτομα [22], ενώ σύμφωνα με μία τελευταία μελέτη του 2022, οι επιδημιολογικές στατιστικές ανέδειξαν ότι ο επιπολασμός είναι 29.4/100.000. Ακολουθούν η Λιθουανία με 21.3/100.000 και η Κύπρος με 19.7/100.000 [460].

Η εμφάνιση της νόσου είναι συχνότερη σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ALS, σε άνδρες και σε άτομα μεγάλης ηλικίας [24]. Συγκεκριμένα, ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι κατά μέσο όρο τα 62 έτη και η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου τα 65 έτη. Μόνο το 5 % εμφανίζει ALS πριν τα 30 έτη [23]. Έχει προταθεί ότι η ηλικία εμφάνισης μπορεί να είναι χαμηλότερη στους μη ευρωπαϊκούς πληθυσμούς πιθανότατα στα πλαίσια του βραχύτερου προσδόκιμου ζωής στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περίπου το 5-10% των περιπτώσεων ALS είναι κληρονομική και ταξινομείται στην οικογενή ALS, ενώ το υπόλοιπο 90-95% των περιπτώσεων θεωρείται σποραδική ALS [27,28].

Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου ως προς τον προγνωστικό τους ρόλο για την εμφάνιση της ALS, ορισμένοι από τους οποίους περιλαμβάνουν το κάπνισμα [38,39], τη σωματική δραστηριότητα, την περιβαλλοντική/επαγγελματική έκθεση σε βαρέα μέταλλα [35] όπως ο μόλυβδος [42]

και ο υδράργυρος [43] και τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία, την έκθεση σε φυτοφάρμακα [42][44] και τη νευροτοξίνη β-N-μεθυλαμινο-L-αλανίνη (BMAA) που προέρχεται από κυανοβακτηρίδια [45], την υποβολή σε ηλεκτροσόκ [40], μολυσματικούς παράγοντες, διατροφικές συνήθειες, τη στρατιωτική υπηρεσία [36,37,74], τους τραυματισμούς [41]. Επίσης υπάρχει και πιθανότητα συσχέτισης με τις βιομηχανίες χρωμάτων, πετρελαίου, γαλακτοκομικών και υλικών συγκόλλησης [29,30].

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την ALS, που αναλύονται διεξοδικά σε παρακάτω ενότητα, έχουν αποδειχθεί δύσκολο να εντοπιστούν, για διάφορους λόγους. Ωστόσο η κατανόηση της περιβαλλοντικής συμβολής στην ALS είναι απαραίτητη, καθώς είναι η μόνη εύκολα τροποποιήσιμη συνιστώσα κινδύνου, ακόμη και σε εκείνους με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ή αναγνωρισμένο γενετικό αίτιο. Τα τρία βασικά εμπόδια στην έρευνα είναι ο νεφελώδης χαρακτήρας των πιθανών κινδύνων για το περιβάλλον, το πρόβλημα του σχεδιασμού μελέτης για τις εκθέσεις που συσσωρεύονται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής και η δυσκολία απόκτησης κεφαλαίων για την εκτέλεση εργασιών που είναι ουσιαστικά χαμηλής τεχνολογίας με υψηλό χρόνο και οικονομικό κόστος και χαμηλό ποσοστό ευκαιριών [31].

Σημαντικοί παραμένουν και οι γενετικοί παράγοντες. Τα μοτίβα κληρονομικότητας της ALS ποικίλουν ανάλογα με τη μετάλλαξη, συχνά ακολουθείται ένα μεντελικό πρότυπο και παρατηρείται υψηλή διείσδυση στην οικογενή ALS. Τα πιο σημαντικά γονίδια που έχουν εντοπιστεί σε οικογενείς περιπτώσεις ALS είναι τα γονίδια C9ORF72, SOD1 και TARDBP αλλά υπάρχουν επίσης και άλλα γονίδια που σχετίζονται με την ALS, αλλά όχι στην ίδια έκταση και θα συζητηθούν σε παρακάτω ενότητες [32,33].

1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.4.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ - ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ – ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, αρκετοί είναι οι περιβαλλοντικοί, οι επαγγελματικοί και λοιποί παράγοντες όπως δημογραφικοί, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της ALS, ειδικά όσον αφορά τις σποραδικές περιπτώσεις, αλλά είναι ελάχιστα κατανοητοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

1.4.1.1 Ηλικία

Σε αντίθεση με άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η συχνότητα εμφάνισης της ALS μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ειδικά μετά την ηλικία των 75 ετών. Το γεγονός αυτό, δείχνει ότι η ALS δεν συγκαταλέγεται μεταξύ των νόσων της τρίτης ηλικίας, ενώ επιπλέον αναδεικνύει τον παράγοντα ηλικία ως έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου στην παθογένεση της σποραδικής και οικογενούς μορφής της νόσου [54, 228].

1.4.1.2 Φύλο

Χαρακτηριστική είναι η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της ALS, ανάμεσα στα δύο φύλα. Στην περίπτωση της σποραδικής ALS οι άνδρες παρουσιάζουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (3/100.000 άτομα) συγκριτικά με τις γυναίκες (2,4 /100.000 άτομα). Αντίθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου παραμένει σε παρόμοια επίπεδα και για τα δύο φύλα στην περίπτωση της fALS [230]. Η παρατηρούμενη διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της ALS μεταξύ των δύο φύλων είναι πιθανό να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, τόσο γενετικών και φυσιολογικών διαφορών που υπάρχουν μεταξύ των δύο φύλων. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες είναι πιθανό να οφείλεται στη τεστοστερόνη. Η συγκεκριμένη ορμόνη αρχίζει να επηρεάζει το άτομο από την εμβρυική του ηλικία, ενώ τα επίπεδα της εμβρυικής τεστοστερόνης φαίνεται να επηρεάζουν το μήκος του δεύτερου και τέταρτου δακτύλου. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι ασθενείς με ALS έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά μήκους δακτύλων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [229].

1.4.1.3 Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη πρόκληση της ALS. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε άτομα που έχουν συγγενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού με τη συγκεκριμένη ασθένεια είναι υψηλή [230]. Από τη μελέτη πολλών περιπτώσεων ατόμων με fALS έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων σχετίζονται με τη πρόκληση της κληρονομικής μορφής της ALS [228].

1.4.1.4 Κάπνισμα

Σύμφωνα με αρκετές προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, το κάπνισμα είναι ο αμέσως πιο πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ALS [47,54]. Μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της ALS και να μειώσει την επιβίωση σε ασθενείς με τη νόσο. Σε μια ιταλική μελέτη, το 2016, τη στιγμή της διάγνωσης, περίπου το 19% των ασθενών με ALS ήταν καπνιστές, το 28% ήταν πρώην καπνιστές και περίπου το 53% δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Οι καπνιστές με ALS είχαν σημαντικά μικρότερη μέση επιβίωση (1.9 έτη) σε σύγκριση με τους πρώην καπνιστές (2.3 ετών) και εκείνους που δεν κάπνισαν ποτέ (2.7 έτη). Επιπλέον, οι καπνιστές ήταν νεότεροι σε σχέση με τους άλλους ασθενείς όταν πρωτοδιαγνώστηκε η νόσος [53]. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι το κάπνισμα μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου που αφορά κυρίως τις γυναίκες - ιδιαίτερα τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση [48,49] - και όχι τους άνδρες [50].

1.4.1.5 Ιατρικές Καταστάσεις

1.4.1.5.1 Κρανιοεγκεφαλική Βλάβη

Το ιστορικό της κρανιοεγκεφαλικής βλάβης έχει υποτεθεί ως ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ALS λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ALS μεταξύ επαγγελματιών αθλητών [39]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν ασυνεπή σε μερικές μελέτες και το τραύμα μειώθηκε ως πιθανός παράγοντας κινδύνου σύμφωνα με μια τελευταία ιατρική ανάλυση που βασίζεται σε στοιχεία του 2003 [70,178]. Επιπροσθέτως, οι μελέτες περιπτωσιολογικού ελέγχου της εμφάνισης ALS

δεν έχουν βρει συσχετισμούς μεταξύ του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου και του ιστορικού φυσικού τραύματος (π.χ. κατάγματα) [167,168].

1.4.1.5.2 Μεταβολικά νοσήματα

Τα μεταβολικά νοσήματα έχουν διερευνηθεί επίσης ως πιθανός παράγοντας στην εμφάνιση της νόσου. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ALS είναι υπερμεταβολικοί [192]. Σε παλαιότερες μελέτες υποστηρίζεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αποτελεί ένα συχνό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της νόσου [189] ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [191]. Αυτά τα στοιχεία έχουν επιβεβαιωθεί και με πιο πρόσφατα δεδομένα [190]. Αξιοσημείωτο επίσης είναι και το γεγονός ότι η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται για την εκάστοτε μεταβολική πάθηση έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου, εντούτοις δεν είναι ξεκαθαρισμένο κατά πόσο οι στατίνες [188] και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα [193] σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου.

1.4.1.6 Διατροφή

Στη μελέτη της σχέσης μεταξύ των διατροφικών παραγόντων και της ALS έχει μελετηθεί η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών και του χαμηλού κινδύνου εμφάνισης ALS. Για παράδειγμα, η τακτική χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ALS [57]. Η μεγαλύτερης διάρκειας χρήση βιταμίνης E συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ALS σε μια μεγάλη μελέτη που συγκέντρωσε δεδομένα από πέντε ομάδες [55,56,61]. Επίσης η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο ALS σε μελέτες περιπτώσεων ελέγχου από την Ολλανδία και την Ιαπωνία. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω από μια άλλη μελέτη που μετρήθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης E στον ορό αίματος. Σε κάποιες μικρές μελέτες, η βιταμίνη E δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με ALS και των μαρτύρων ούτε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) [58] ούτε στα δείγματα ορού [59]. Επιπλέον, η υψηλή δόση βιταμίνης E ως συμπληρωματική θεραπεία με τη ριλουζόλη στην ALS δεν επέκτεινε την επιβίωση [60]. Σε μια άλλη ομάδα χορήγησης αντιοξειδωτικών που σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ALS είναι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία

μπορούν να ρυθμίζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, το οξειδωτικό στρες και τις φλεγμονώδεις διεργασίες [62]. Τα στοιχεία για το ρόλο άλλων διαιτητικών παραγόντων στην ALS, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης καφέ [63,64] και αλκοόλ [65,66] είναι ελάχιστα.

1.4.1.7 Αθλητισμός-Σωματική Άσκηση

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί, διερευνώντας το ρόλο του αθλητισμού, επιμέρους αθλημάτων και της σωματικής άσκησης στην εμφάνιση της νόσου. Συγκεκριμένα, έχουν καταγραφεί αυξημένα ποσοστά θανάτων από ALS στους επαγγελματίες αθλητές [69] και ειδικότερα στους ποδοσφαιριστές [69,70]. Αυτά τα ευρήματα έχουν προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον για το ενδεχόμενο ότι η σωματική άσκηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ALS, αν και υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες [71]. Ωστόσο, σε μία μακροχρόνια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε ένα μεγάλο δείγμα Σουηδών στρατιωτών, έδειξε ότι η καλύτερη φυσική κατάσταση και όχι η μυϊκή δύναμη, συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ALS δεκαετίες αργότερα [54,67,68]. Σε μια άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία και δημοσιεύτηκε το 2013, και βασίστηκε σε έναν πληθυσμό που περιλάμβανε 636 ασθενείς με σποραδική ALS και 2.166 μάρτυρες διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ALS είχαν υψηλότερα επίπεδα φυσικής κατάστασης. Ωστόσο, η επαγγελματική φυσική δραστηριότητα και η έντονη φυσική δραστηριότητα δεν τροποποίησαν την ευαισθησία για εμφάνιση ALS σε αυτή τη μελέτη. Συνεπώς, δεν μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια η σχέση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και του κινδύνου εμφάνισης ALS, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ίδια η άσκηση δεν αυξάνει τον κίνδυνο ALS αλλά μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου [71].

1.4.1.8 Επαγγέλματα

Οι εργαζόμενοι σε διαφορετικά επαγγέλματα που φαινομενικά εκτίθενται σε ανόμοιες συνθήκες εργασίας ενδεχομένως αποτελούν παράγοντα κίνδυνο για εμφάνιση ALS, μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται αθλητές, ξυλουργοί, πιλότοι, εργαζόμενοι στις κατασκευές, εργαζόμενοι σε υπηρεσίες ηλεκτροδότησης, αγρότες, κομμωτές, ελαιοχρωματιστές, τεχνολόγοι εργαστηρίων, εργαζόμενοι σε μονάδες επεξεργασίας

δέρματος, συναρμολογητές μηχανημάτων, ιατρικό προσωπικό, στρατιωτικοί, νοσηλευτές, εργαζόμενοι σε εργοστάσια παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας, εργαζόμενοι σε μονάδες επεξεργασίας μετάλλων, προγραμματιστές, εργαζόμενοι σε μονάδες επεξεργασίας καουτσούκ, βοσκοί, καπνεργάτες, κτηνίατροι και συγκολλητές μετάλλων [72]. Αυτά τα επαγγέλματα ενέχουν δυνητικά έκθεση σε χημικά, σε φυτοφάρμακα, σε μέταλλα (π.χ. μόλυβδος, μαγγάνιο) και σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Ωστόσο, ο κοινός παρονομαστής μεταξύ όλων αυτών των διαφορετικών επαγγελμάτων δεν αναγνωρίζεται εύκολα [34,38].

1.4.1.9 Μέταλλα

Όσον αφορά τα μέταλλα, η έκθεση σε μόλυβδο έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [168]. Τα επίπεδα μόλυβδου στο αίμα φαίνεται να είναι αυξημένα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων [195]. Επιπροσθέτως, το μαγγάνιο είναι ένα μέταλλο που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συσσωρεύεται στο ΚΝΣ, με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στο νευρικό ιστό. Η συγκέντρωση μαγγανίου στο ΕΝΥ των ασθενών με ALS έχει βρεθεί αυξημένη συγκριτικά με τους υγιείς [72]. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι συγκολλητές με έκθεση στο μαγγάνιο παρουσιάζουν κινητική δυσχέρεια και ειδικότερα στη λεπτή κινητικότητα [196]. Ο σίδηρος λειτουργεί ως συμπαραγοντας για τη ρύθμιση των ενζύμων στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια. Η συγκέντρωση σιδήρου στον εγκέφαλο αυξάνεται με την ηλικία, ενώ αυξημένη συγκέντρωση έχει αναφερθεί σε επιμέρους νευροεκφυλιστικά νοσήματα [194]. Στην ALS, αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου έχει βρεθεί στον κινητικό φλοιό, ιδιαιτέρως μάλιστα στην περιοχή που σωματοτοπικά αντιστοιχεί στον καρπό [197]. Άλλα μέταλλα που έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο της νόσου με αυξημένη συγκέντρωση στο ΕΝΥ των ασθενών συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων είναι το σελήνιο, ο χαλκός, το αλουμίνιο, το αρσενικό, το κάδμιο, το κοβάλτιο, ο ψευδάργυρος, το βανάδιο και το ουράνιο [72].

1.4.1.10 Φυτοφάρμακα

Τα φυτοφάρμακα, η συγκέντρωση των οποίων μπορεί να ανιχνευθεί στον αέρα, στα τρόφιμα και στο νερό, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

της νόσου [35,44,73,168]. Τα φυτοφάρμακα επάγουν το οξειδωτικό στρες, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, την αποθήκευση α-συνουκλεΐνης και την απώλεια νευρώνων ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις, πιθανά συμβάλλουν στην εκδήλωση της ALS [230]. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο μόνο για τους άνδρες [52].

1.4.1.11 Έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία - ηλεκτροπληξία

Η έκθεση σε χαμηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία έχει αποδειχθεί, από μελέτες που έχουν προηγηθεί, ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και θνησιμότητας από ALS, κυρίως όταν υπάρχουν αυξανόμενα επίπεδα έκθεσης και κατά κύριο λόγο αφορά τους άνδρες [207]. Ωστόσο δεν υποστηρίζεται επαρκώς η συσχέτιση μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης σε ηλεκτροπληξία και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ALS. Δεν βρέθηκαν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ALS σε άτομα με υψηλό κίνδυνο τραυματισμού λόγω ηλεκτροπληξίας στο χώρο εργασίας [206].

1.4.1.12 Έκθεση σε β-μεθυλαμινο-L-αλανίνη (β-methylamino-L-alanine / BMAA)

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για την επίδραση των κυανοτοξινών. Έχει υποτεθεί ότι η χρόνια περιβαλλοντική έκθεση στο νευροτοξικό μη πρωτεϊνικό αμινοξύ β-N-μεθυλαμινο-1-αλανίνη (BMAA) μπορεί να είναι ένας παράγοντας περιβαλλοντικού κινδύνου για την εμφάνιση της ALS [182]. Αυτή η υπόθεση βασίστηκε αρχικά σε αναφορές ότι διαπιστώθηκαν αυξημένοι ρυθμοί εμφάνισης ALS, νόσου Πάρκινσον και άνοιας στο νησί Γκούαμ [GUAM ALS/Parkinsonism dementia complex (ALS-PDC)]. Αυτό αποδόθηκε στο BMAA που υπήρχε στους σπόρους της *Cycas micronesica*, ενός κυκαδώδους φυτού. Θεωρήθηκε ότι διάφορα ζώα που καταναλώνουν σπόρους από τέτοια φυτά - για παράδειγμα, χοίροι και ελάφια - συμβάλλουν στη βιομεγέθυνση μέσω της τροφικής αλυσίδας στο Γκούαμ [46]. Η BMAA παράγεται επίσης από κυανοβακτήρια που απαντώνται σχεδόν σε όλους τους χερσαίους και υδρόβιους βιότοπους και η υπόθεση της έκθεσης έχει επεκταθεί αναλόγως [183]. Παρά τις προσπάθειες αυτές, ωστόσο, δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία για την υποστήριξη της κυανοτοξικότητας [31].

1.4.1.13 Ιοί

Ιστορικό ιογενών λοιμώξεων έχει αναφερθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ALS. Μεταξύ αυτών, έχουν ενοχοποιηθεί οι εντεροϊοί [198], οι ερπητοϊοί (HHV-6 και HHV-8) [199], οι ρετροϊοί, όπως ο HIV και ο HTLV-1 [200].

Δεν έχει ακόμη εντοπιστεί συγκεκριμένος περιβαλλοντικός παράγοντας που να σχετίζεται άμεσα με ALS, πιθανώς επειδή η έκθεση σε διάφορους παράγοντες με κίνδυνο εμφάνισης ALS είναι μικρή στους περισσότερους ανθρώπους και μεγάλη σε λίγους, ανάλογα και με το γενετικό υπόβαθρο. Κατά συνέπεια, θα χρειαστεί πολύ μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων σε μελέτες ελέγχου που θα αποκαλύπτει έναν σπάνιο παράγοντα κινδύνου μεγάλης εμβέλειας.

1.4.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ALS θεωρείται μια σύνθετη γενετική διαταραχή με ένα μενδελικό μοτίβο κληρονομικότητας σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά χωρίς ξεκάθαρο οικογενειακό ιστορικό στα υπόλοιπα περιστατικά. Τα μαθηματικά μοντέλα που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας μητρώα ασθενών από πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με ALS είναι πιθανό να φέρουν διάφορες γενετικές παραλλαγές, οι οποίες αλληλοεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες και οδηγούν στην εκδήλωση της ασθένειας.

Έως και το 10% των ατόμων που πάσχουν από ALS έχουν τουλάχιστον ένα μέλος της οικογένειάς τους να πάσχει από τη νόσο, οπότε και ορίζεται ότι έχει την οικογενή μορφή της νόσου. Σχεδόν όλες αυτές οι περιπτώσεις έχουν κληρονομηθεί με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο [187]. Μέχρι τώρα έχουν αναγνωριστεί ορισμένες γενετικές μεταλλάξεις τόσο για την οικογενή ALS όσο και για τη σποραδική ALS. Έχουν αναθεωρηθεί από τους Marangi και Traynor κατά τοποθεσία και προτεινόμενο ρόλο στην ALS [75]. Τα κύρια γονίδια είναι:

1.4.2.1 Υπεροξειδική Δισμουτάση χαλκού / ψευδαργύρου, τύπου 1

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1, της υπεροξειδικής δισμουτάσης, οι οποίες εμφανίζονται περίπου σε ποσοστό 15-30% των περιπτώσεων της *fALS* και 1-4% των

περιπτώσεων της δ ALS, ήταν οι πρώτες που μελετήθηκαν και συσχετίστηκαν με την ALS [29,76,77,78]. Το γονίδιο εδράζεται στη γενετική θέση 21q22.1 και διαθέτει 4 εσώνια και 5 εξώνια [281].

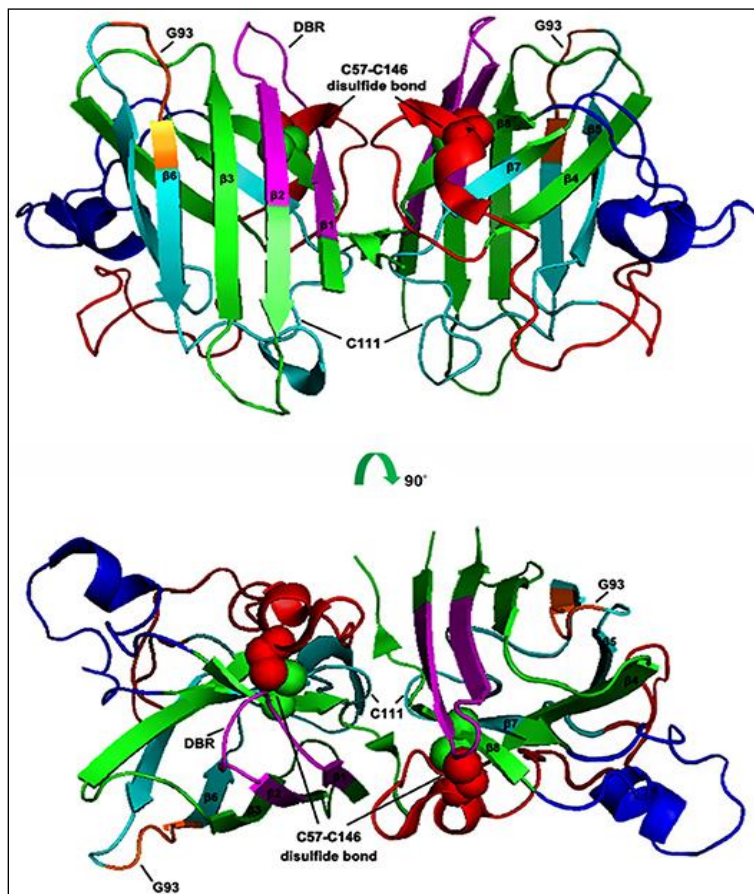
Η υπεροξειδική δισμουτάση είναι μία διμερική μεταλλοπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο υπομονάδες (μονομερή), κάθε μία από τις οποίες έχει 153 συντηρημένα αμινοξέα (Εικόνα 3). Κάθε υπομονάδα έχει συνολικό μέγεθος 16 kDa και περιέχει ένα ιόν Cu και ένα ιόν Zn [29]. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη που αποτελεί το 1-2% των συνολικών διαλυτών πρωτεϊνών που περιέχονται στα κύτταρα του ΚΝΣ [282]. Η κύρια λειτουργία του ενζύμου SOD1 είναι η επεξεργασία των ελευθέρων ριζών O_2 και άλλων δραστικών μορφών οξυγόνου προς το σχηματισμό μοριακού O_2 και του λιγότερου δραστικού υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) περιορίζοντας έτσι την παρουσία ελευθέρων ριζών που είναι υπεύθυνες για την πρόκληση του οξειδωτικού στρες. Το H_2O_2 στη συνέχεια διασπάται φυσιολογικά από την καταλάση (Εικόνα 2) [281].



Εικόνα 2: Ενζυμική δράση του SOD1

Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί περισσότερες από 185 μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 που σχετίζονται με τη νόσο και οι οποίες εντοπίζονται μέσα στα 5 εξώνια του γονιδίου [29,33,281]. Οι περισσότερες μεταλλάξεις κληρονομούνται με τον επικρατή τρόπο, με εξαίρεση τη μετάλλαξη D90A (η πλέον κοινή μετάλλαξη παγκοσμίως) που κληρονομείται τόσο με τον επικρατή όσο και με τον υπολειπόμενο τρόπο [184].

Σήμερα παρότι είμαστε σίγουροι για την αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα των αλληλόμορφων του γονιδίου SOD1, οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες δρουν τοξικά στους νευρώνες παραμένουν ακόμη όχι πλήρως κατανοητοί [282].



Εικόνα 3: Δομή της SOD1 (Πηγή: Huai J and Zhang Z (2019). Structural Properties and Interaction Partners of Familial ALS-Associated SOD1 Mutants. Front. Neurol. 10:527. doi: 10.3389/fneur.2019.00527)

1.4.2.2 Πρωτεΐνη C9ORF72 (Chromosome 9 open reading frame 72 – ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης 72 του χρωμοσώματος 9)

Η πρόσφατη ταυτοποίηση του γονιδίου C9orf72 σηματοδοτεί μια σημαντική ανακάλυψη στην έρευνα για την ALS. Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 9 και συγκεκριμένα στη γενετική θέση 9p21.2. Κωδικοποιεί την πρωτεΐνη C9ORF72 η οποία φαίνεται να εμπλέκεται σε διαδικασίες ενδοκύττωσης και αυτοφαγίας [79,80]. Εκφράζεται σε υψηλό ποσοστό στο νευρικό σύστημα, σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Εντοπίζεται μάλιστα στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων και στα προσυναπτικά άκρα [283]. Μια δυναμική μεταλλαγή και συγκεκριμένα μία εξανουκλεοτιδική επανάληψη, η GGGGCC, στο γονίδιο C9orf72, εντοπίστηκε το 2011 και αναγνωρίστηκε ως κληρονομικό αίτιο για την ALS, από δύο ξεχωριστές

ερευνητικές ομάδες. Αντιπροσωπεύει περίπου το 50-72% των fALS και το 7% των περιπτώσεων sALS [79,80,283].

Οι επικρατέστεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο αυξημένος αυτός αριθμός των επαναλήψεων της εξανουκλεοτιδικής επανάληψης GGGGCC φαίνεται να οδηγεί στην εκδήλωση της ALS είναι η μείωση της έκφρασης του γονιδίου και κατ' επέκταση η απώλεια της λειτουργικότητας με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τοξικών RNA συσσωματωμάτων και πρωτεϊνικών διπεπτιδίων εντός του κυττάρου [204,283]. Να σημειωθεί ότι τα επίπεδα του C9orf72 mRNA καθώς και της πρωτεΐνης έχουν βρεθεί μειωμένα σε ασθενείς με ALS οι οποίοι φέρουν επαναλαμβανόμενες επεκτάσεις του εξανουκλεοτιδίου [284,285].

Επιπλέον, φαίνεται ότι πέρα από την εμπλοκή στην αιτιοπαθογένεια της ALS, υπάρχει εμπλοκή του γονιδίου και στην ανάπτυξη της μετωποκροταφικής άνοιας (FrontoTemporal Dementia, FTD). Η ALS και η μετωποκροταφική άνοια (ALS-FTD) σχετίζονται λοιπόν με μεταλλάξεις στο γονίδιο C9orf72 ενώ ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί κλινική εικόνα συνδρόμων προσομοιαζόντων με χορεία του Huntington (HD-like) είτε παρκινσονικών συνδρόμων [79,80,283,286].

1.4.2.3 TAR DNA δεσμευτική πρωτεΐνη

Το γονίδιο TARDBP εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1, στη γενετική θέση 1p36.2 και κωδικοποιεί τη TARDBP πρωτεΐνη 43 (TDP-43 ή Transactive response DNA binding protein) [288]. Το 2006 ανακαλύφθηκε ότι αποτελεί το κύριο συστατικό των συσσωματωμάτων που σχηματίζονται στους νευρώνες των ασθενών με ALS [287]. Η συχνότητα των μεταλλάξεων για το συγκεκριμένο γονίδιο κυμαίνεται σε ποσοστό 4-6% των ασθενών με fALS και 0,7-2% των ασθενών με sALS [81] και μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί περισσότερες από 48 μεταλλάξεις [289]. Πρέπει να τονιστεί ότι η TDP-43 εμπλέκεται στη μεταγραφή και την επεξεργασία του RNA [185]. Κατά τη μετάλλαξη, η TDP-43 διασπάται, υφίσταται μη φυσιολογική φωσφορυλίωση και συσσωρεύεται σε ουβικουϊτινωμένα πρωτεϊνικά έγκλειστα στους κινητικούς νευρώνες των ασθενών με fALS, sALS ή FTD [186].

Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη φαίνεται ότι σχετίζεται είτε με μηχανισμούς απώλειας κάποιας λειτουργίας που πραγματοποιείται στον πυρήνα των κυττάρων είτε

με μηχανισμούς απόκτησης κάποιας νέας, τοξικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση εγκλείστων TDP-43 στα κύτταρα και διαταραχή του μεταβολισμού του RNA [204].

1.4.2.4 FUS

Το γονίδιο FUS έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 16, στη γενετική θέση 16p11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σύντηξης του σαρκώματος (fused in sarcoma, FUS) [201]. Η πρωτεΐνη FUS, όπως και η TDP-43, είναι μια πρωτεΐνη που συμβάλλει στην επεξεργασία του RNA, και συγκεκριμένα στη μεταγραφή, στο εναλλακτικό μάτισμα και στη μεταφορά του mRNA, όπως επίσης και σε διαδικασίες επεξεργασίας του miRNA [290]. Ενισχύεται έτσι η υπόθεση ότι διαταραχές στο μεταβολισμό του RNA μπορεί να προκαλέσουν ALS [202]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FUS ευθύνονται για το 4% των οικογενών και το 1% των σποραδικών περιπτώσεων ALS [201]. Περισσότερες από 50 μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί για το FUS στους ασθενείς με ALS [289].

Ασθενείς με ALS που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο FUS παρουσιάζουν μεγάλο εύρος έναρξης της νόσου (26–80 έτη) και μέση διάρκεια επιβίωσης τους 33 μήνες. Στις πλείστες των περιπτώσεων παρατηρείται προσβολή κυρίως του κατώτερου κινητικού νευρώνα, χωρίς προμηκική συμβολή και χωρίς γνωστική δυσλειτουργία [201].

1.4.2.5 UBQLN2

Εδράζεται στο χρωμόσωμα Xp11 και κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που προσομοιάζει της ουβικουϊτίνης (ubiquitin - like ubiquilin - 2, UBQLN2) και ευθύνεται για τη φυλοσύνδετη επικρατή μορφή της ALS [203]. Η πρωτεΐνη UBQLN2 ρυθμίζει το σύστημα της αποικοδόμησης πρωτεϊνών, παρέχοντας τις ουβικουϊτινωμένες πρωτεΐνες στο πρωτεάσωμα προς αποικοδόμηση [204].

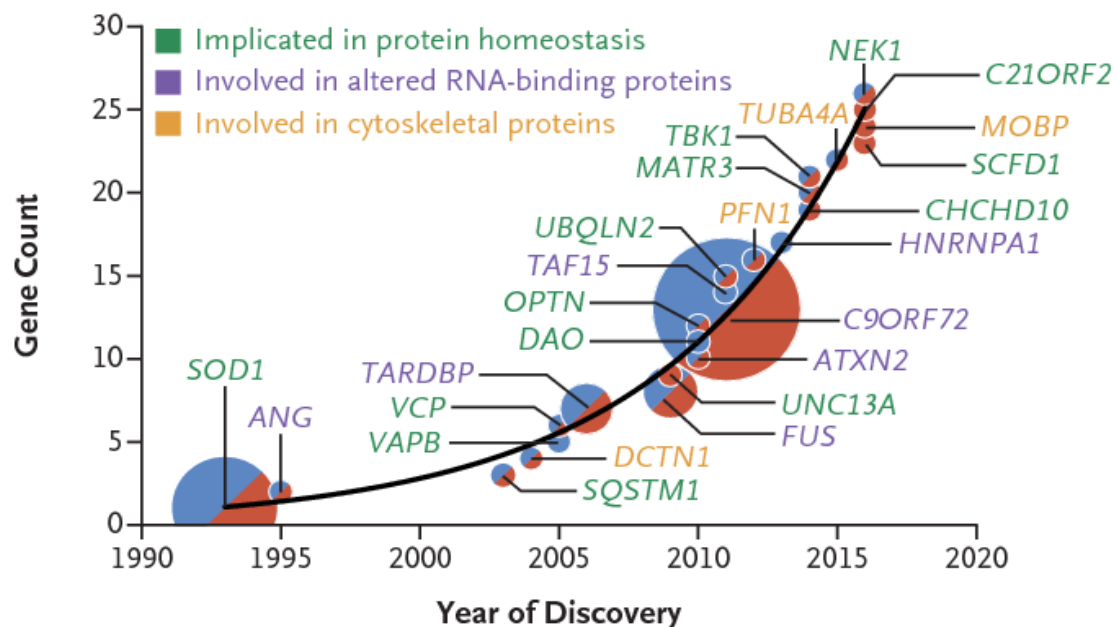
Μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη UBQLN2 εμποδίζουν το μονοπάτι της φυσιολογικής αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να προκύπτουν μη φυσιολογικά πρωτεϊνικά συσσωματώματα και να επέρχεται εκφύλιση νευρώνων [204].

Μεταλλάξεις στο γονίδιο UBQLN2 εμφανίζονται σπάνια στην οικογενή και στη σποραδική ALS σε ποσοστό <1%. Οι άνδρες συνήθως εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης, πιθανόν επειδή φέρουν τη μετάλλαξη σε ημίζυγη κατάσταση, ενώ οι γυναίκες είναι ετερόζυγοι και δέχονται κάποια προστασία από το φυσιολογικό αλληλίο [205].

Ωστόσο, έχουν συσχετισθεί και αρκετά άλλα γονίδια. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SMN1 (Survival Motor Neuron) και στην πρωτεΐνη NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) εμπλέκονται στην παθογένεια της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας και έχουν μελετηθεί ως πιθανά γονίδια ευαισθησίας για την ανάπτυξη ALS. Τα γονίδια SMN και NAIP βρέθηκαν να χαρτογραφούνται σε ένα τροποποιητικό γονίδιο σε ένα ζωικό μοντέλο SOD1 [82]. Άλλα γονίδια που παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την sALS είναι εκείνα που κωδικοποιούν το γονίδιο της αιμοχρωμάτωσης (HFE) και τα ενδιάμεσα νευροινίδια NEFL, NEFM, NEFH [83]. Η αύξηση του αριθμού των αντιγράφων για τα γονίδια SMN και η παραλλαγή της HFE 63D αναφέρθηκαν ότι συμμετέχουν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ALS σύμφωνα με μια συγκεντρωτική ανάλυση [83]. Ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 6 (DPP-6) έχει επίσης ανακαλυφθεί να συνδέεται με την ευαισθησία εμφάνισης ALS [83].

Εκτός από τα κύρια γονίδια της οικογενούς μορφής και τα γονίδια που προσδίδουν προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου και έχουν συσχετισθεί με τη σποραδική μορφή, υπάρχουν και γονίδια που οι παραλλαγές σε αυτά θεωρούνται τροποποιητικές για τη νόσο, τα λεγόμενα τροποποιητικά γονίδια. Ο γονότυπος ApoE ε4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης - Ε επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου, μειώνοντας τον χρόνο επιβίωσης. Παρόμοιο είναι το εύρημα και αναφορικά με τις μηδενικές μεταλλάξεις του ακτινωτού νευροτροφικού παράγοντα (CNTF – Ciliary Neurotrophic Factor). Τέλος, η παρουσία κάποιων SNPs (single nucleotide polymorphisms) στο γονίδιο του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ALS και παράλληλα επισπεύδεται η εμφάνιση της νόσου, όπως διαπιστώθηκε σε πειράματα σε επίμυες. Επιπρόσθετες παραλλαγές, που έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ συγχρόνως φέρονται να την επιδεινώνουν, είναι οι παραλλαγές στον αριθμό των αντιγράφων των SMN1 και 2, καθώς και παραλλαγές του RNA της GluR2 υπομονάδας, που έχει υποστεί διαφορετική επεξεργασία, αλλά και η μειωμένη έκφραση του EAAT2 ως αποτέλεσμα παραλλαγών στο γονίδιο [30]. Στην κατηγορία των τροποποιητών της νόσου ανήκουν και τα γονίδια SOD1, PON1-3 και ANG [31].

Η εξέλιξη της γενετικής στην ανάλυση DNA και τη χαρτογράφηση γονιδίων διευκόλυναν την αναγνώριση πολλών γονιδίων που σχετίζονται με την ALS, αναδεικνύοντας τουλάχιστον 25 γονίδια, τα οποία πιθανόν να εμπλέκονται στην οικογενή ALS, σποραδική ALS ή και στους δύο τύπους της ALS



Εικόνα 4: Χρονολογική σειρά ανακάλυψη σχετιζόμενων με την ALS γονιδίων. Το μέγεθος των κύκλων δείχνει την αναλογία όλων των περιπτώσεων με fALS που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα γονίδια. Οι μπλε κύκλοι δείχνουν γονίδια που σχετίζονται με fALS, ενώ τα κόκκινα με sALS (Πηγή: Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. The New England journal of medicine, 377(2), 162–172.)

1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Στοιχεία σχετικά με τους μηχανισμούς παθογένειας συλλέγονται από διάφορες πηγές, όπως (i) γονίδια που έχουν συσχετιστεί ισχυρά με τη βοήθεια μελετών σύνδεσης και συσχέτισης με τη fALS και sALS, αντίστοιχα, (ii) ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών και σε ιστούς που συλλέχθηκαν μετά θάνατον, καθώς και (iii) κυτταρικά ή/και ζωικά μοντέλα με μεταλλάξεις σε γονίδια που έχει εξακριβωθεί ότι ευθύνονται για τη νόσο. Οι συγκεκριμένοι παθογενετικοί μηχανισμοί, που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία έχουν συλλεχθεί από διαφορετικές βιβλιογραφικές αναφορές και επιστημονικές δημοσιεύσεις.

1.5.1 Συσσωματώματα πρωτεϊνών

Τα συσσωματώματα ενδονευρωνικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των TDP-43, FUS και SOD1, αναγνωρίζονται στις παθολογικές μελέτες ασθενών με ALS και σε ζωικά μοντέλα της νόσου, μέσα σε έγκλειστα ουβικουϊτίνης (ubiquitin). Περιγράφεται ότι τα συσσωματώματα προέρχονται από τη συσσώρευση μη φυσιολογικών αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, οι οποίες ολιγομερίζονται και συσσωματώνονται, αποκτώντας τοξικές ιδιότητες με αποτέλεσμα να διαταράσσουν την κανονική πρωτεϊνική ομοιόσταση (πρωτεόσταση) και να προκαλούν κυτταρικό στρες. Τα συσσωματώματα μπορούν να απομονώσουν RNA και άλλες πρωτεΐνες απαραίτητες για την κανονική κυτταρική λειτουργία. Η φυσική επίδραση των συσσωματωμάτων μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της αξονικής μεταφοράς. Μπορεί επίσης να υπάρξει διαταραχή της πρωτεϊνικής αποικοδόμησης, που σχετίζεται με την αποτυχία της εξαντλώμενης από την ουβικουϊτίνη πρωτεϊνικής αποικοδόμησης. Η ενεργειακή εξάντληση των κινητικών νευρώνων μπορεί να σχετίζεται με τον κύκλο εργασιών των λανθασμένων πτυχών των πρωτεϊνών λόγω απώλειας μέρους της φυσιολογικής λειτουργίας που εκτελούν στους πυρήνες των κυττάρων αυτών.

1.5.2 Επεξεργασία RNA

Η κυρίαρχη θεωρία της παθογένειας της ALS προς το παρόν σχετίζεται με την επεξεργασία RNA. Το mRNA υφίσταται πολύπλοκη επεξεργασία καθώς διέρχεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα. Στους νευρώνες, το mRNA μεταφέρεται προκειμένου

να επιτρέψει τη μετάφραση των πρωτεϊνών στο τμήμα του νευρώνα. Οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με διαδικασίες επεξεργασίας του RNA και ταυτοχρόνως εμπλέκονται στην παθογένεια της ALS είναι οι FUS, TDP-43, ANG, SMN1 και SMN2. Συγκεκριμένα, οι δυο τελευταίες πρωτεΐνες, υπό φυσιολογικές συνθήκες, αποτελούν συστατικά των σωματιδίων συναρμογής του mRNA. Όσον αφορά το FUS και το TDP-43, ο φυσιολογικός ρόλος τους έγκειται στη ρύθμιση της μεταγραφής και επεξεργασίας του RNA. Οι μεταλλάξεις των συγκεκριμένων γονιδίων αναστέλλουν τη μετακίνηση τους στον πυρήνα, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία κυτταροπλασματικών εγκλείστων, τα οποία έχουν αναγνωριστεί σε ασθενείς με ALS. Ο σχηματισμός αυτών των συσσωματωμάτων φαίνεται να εμπλέκεται στο θάνατο νευρώνων, με ασαφή μέχρι στιγμής, μηχανισμό. Παρόμοια είναι και η δράση της αγγειογενίνης (ANG), η οποία δρα μέσω των ριβοσωμάτων, αλλά παραμένει άγνωστος ο τρόπος με τον οποίο εμπλέκεται στην παθογένεση της ALS. Προσφάτως δε, συσχετίστηκε το γονίδιο ELP3 (εδράζεται στη θέση 8p21 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη επιμήκυνσης 3 - elongation protein 3 / ELP3- στοιχείο της RNA πολυμεράσης II), που συμμετέχει στην επιμήκυνση των μεταγράφων [172].

1.5.3 Οξειδωτικό Στρες

Το οξειδωτικό στρες συμβαίνει όταν η παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) είναι υψηλότερη από την ικανότητα των κυττάρων να τις απομακρύνουν. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση δραστικών μορφών οξυγόνου που οδηγεί σε μη αναστρέψιμη βλάβη στις κυτταρικές δομές και τα μακρομόρια, όπως οι πρωτεΐνες, το DNA και το RNA.

Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών νόσων, συμπεριλαμβανομένης της ALS. Τα μιτοχόνδρια εμπλέκονται άμεσα καθώς μέσα τους εντοπίζονται μόρια οξυγόνου και παράγονται ROS. Το κύριο ένζυμο που συμβάλλει στην πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης και τη μείωση της διαρροής υπεροξειδίου από τα μιτοχόνδρια, είναι το SOD1. Σε απάντηση στις αυξημένες ROS, το SOD1 μετεγκαθίσταται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα, με σκοπό τη ρύθμιση της οξειδωτικής αντοχής και της επιδιόρθωσης των γονιδίων. Όμως η μεταλλαγμένη SOD1 χάνει αυτή την ικανότητα [291].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η παθογένεση της ALS μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στη μείωση ή την απώλεια της ενζυμικής λειτουργίας του SOD1, αλλά και στην αύξηση της τοξικής λειτουργίας του ενζύμου. Έχουν καταγραφεί αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών και οξειδωτικής βλάβης σε δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF), ορού και ούρων ασθενών με ALS, γεγονός που έρχεται να ισχυροποιήσει την παραπάνω υπόθεση [232].

Μια άλλη θεωρία σχετικά με την παρουσία του οξειδωτικού στρες στην ALS είναι ότι μπορεί να προέρχεται από ελαττωματική οξειδωτική φωσφορυλίωση, διότι από μελέτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) σε διαγονιδιακούς ποντικούς και σε ασθενείς, βρέθηκε ότι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), που προάγονται από την ελαττωματική οξειδωτική φωσφορυλίωση, όπως είναι η 3-νιτροτυροσίνη (3-nitrotyrosine), βρέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις [231].

Επιπλέον, μια υπόθεση υποστηρίζει ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλεί απορρύθμιση στο μεταβολισμό του RNA. Στοιχεία υποστηρίζουν ότι το οξειδωτικό stress προκαλεί μετακίνηση των RNA binding πρωτεϊνών και αυξημένη τάση για δημιουργία συσσωματωμάτων αυτών των πρωτεϊνών όπως οι TDP-43 και FUS [292].

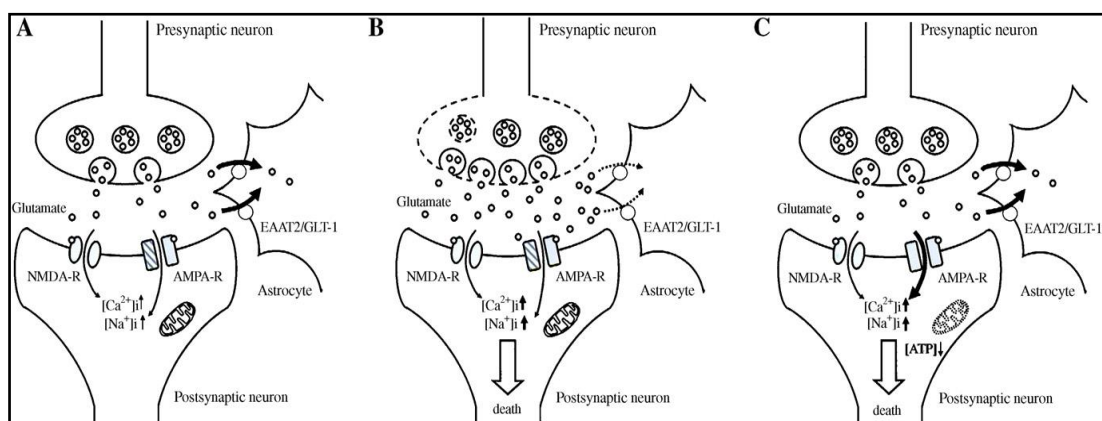
1.5.4 Γλουταμινική διεγερτική τοξικότητα

Μια κυρίαρχη υπόθεση στην παθογένεια της ALS είναι η γλουταμινική διεγερτική τοξικότητα. Το γλουταμινικό είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος, συντίθεται στην προσυναπτική απόληξη και διαχέεται σε όλη τη συναπτική σχισμή, ενεργοποιώντας συγκεκριμένους μετασυναπτικούς υποδοχείς και δυναμικά δράσης. Ωστόσο σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι τοξικό για τους κινητικούς νευρώνες. Ορισμένα από τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη τοξικότητα από το γλουταμινικό βασίστηκαν στην παρατήρηση ότι η έκθεση καλλιέργειών νευρωνικών κυττάρων σε περίσσεια γλουταμινικού οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο [19]. Παρόμοια παρατήρηση έγινε στα κύτταρα του πρόσθιου κέρατος, σε καλλιέργειες ιστών του νωτιαίου μυελού αρουραίων όπου η επώαση με υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμινικού συνδέθηκε με απώλεια κυττάρων [20]. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί δυσλειτουργίες στη μεταφορά του γλουταμινικού που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού σε ποντικούς mSOD1 και σε σημαντικό

αριθμό ασθενών με sALS [16,17,18]. Αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού βρέθηκαν σε ορό και σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με sALS [173,174,175]. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το 40% περίπου 400 ασθενών με sALS είχαν μια αύξηση στα επίπεδα του γλουταμινικού που συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της νόσου [176].

Ωστόσο, ο μηχανισμός της νευροτοξικότητας του γλουταμινικού παραμένει ασαφής. Το γλουταμινικό οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας σειράς υποδοχέων, μεταξύ αυτών, των μετασυναπτικών ιονοτροπικών υποδοχέων του α-αμινο-5-υδροξύ-3-μεθυλ-4-ισοξαολιπριονικό οξύ (α - amino - 3 - hydroxyl - 5 - methyl - 4 -isoxazole - propionate - AMPA) και N-μεθυλο-D-ασπαργινικό οξύ (N-methyl-D-aspartate-NMDA). Οι υποδοχείς AMPA οδηγούν σε γρήγορη διεγερτική μετάδοση μέσω της εισόδου των ιόντων Na^+ και K^+ που προκαλούν τη στιγμιαία αποπόλωση των νευρώνων και την άρση του αποκλεισμού των υποδοχέων NMDA που αποκλείονται από το Mg^{2+} . Με τη σειρά τους, οι υποδοχείς NMDA είναι υπεύθυνοι για μια πιο αργή και μεγαλύτερης διάρκειας διαβίβαση και χαρακτηρίζονται από την υψηλή διαπερατότητα τους για Ca^{2+} , καθώς και για Na^+ και K^+ . Αποτέλεσμα της ενεργοποίησης αυτών των υποδοχέων είναι η αποπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα και τελικά ένα δυναμικό δράσης [233,235]. Εν συνεχεία πρωτεΐνες μεταφοράς γλοιακών και νευρικών κυττάρων, μεταφορείς διεγερτικού αμινοξέος (EAATs) απομακρύνουν γρήγορα το γλουταμινικό από τη συναπτική σχισμή [234,235] (εικόνα 5A). Η κλασική διεργατοξικότητα προκαλείται από την αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης γλουταμινικού. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση γλουταμινικού ή σε ανεπαρκή επαναπρόσληψη του γλουταμινικού στα αστροκύτταρα από τον μεταφορέα EAAT2/GLT-1. Η υπερβολική διέγερση των υποδοχέων του γλουταμινικού προκαλεί αυξημένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων Na^+ και Ca^{+2} και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνικό θάνατο. Η αποσύνθεση των νευρωνικών κυττάρων προκαλεί περαιτέρω αύξηση του εξωκυτταρικού γλουταμινικού και ενισχύει τη διεργατοξική βλάβη (εικόνα 5B). Επιπλέον αλλαγές στις ιδιότητες των υποδοχέων γλουταμινικού, όπως η έλλειψη της υπομονάδας GluR2 στους υποδοχείς AMPA έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{+2} με επακόλουθο ο μετασυναπτικός νευρώνας να γίνεται πιο ευαίσθητος στη διέγερση με γλουταμινικό, χωρίς η εξωκυτταρική συγκέντρωση γλουταμινικού να αυξάνεται και έτσι να υπάρχει μια βραδεία διεργατοξικότητα. Εναλλακτικά, η ευπάθεια των νευρώνων στη φυσιολογική διέγερση με γλουταμινικό μπορεί να αυξηθεί λόγω μιτοχονδριακών

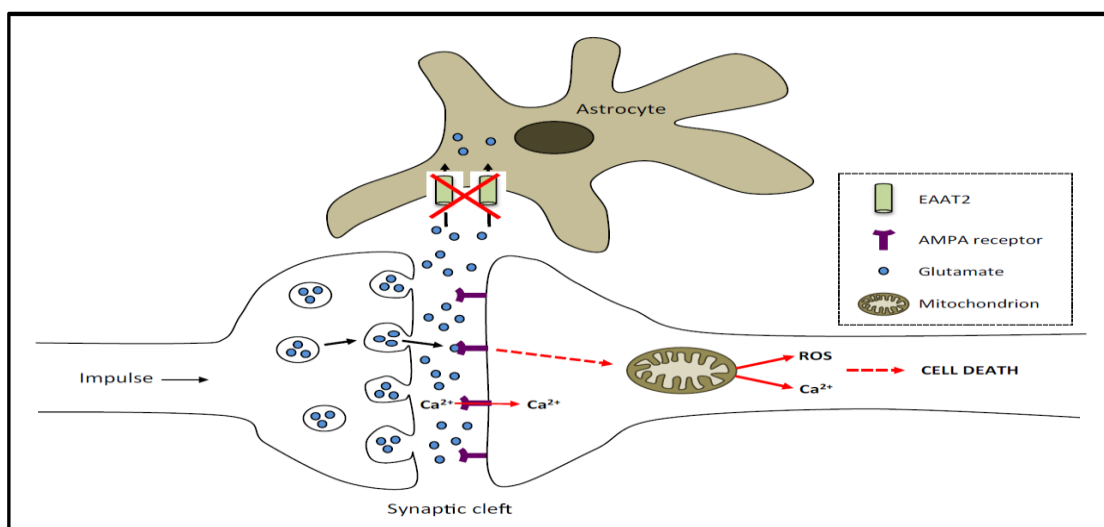
μεταβολών όπως μείωση της σύνθεσης ATP, μειωμένη κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου, αποσύνδεση της οξειδωτικής φωσφορύλωσης και αύξηση των μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Αυτές οι μεταβολές θα προκαλέσουν υπέρμετρη αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} , με τελικό αποτέλεσμα να δημιουργούνται νευρώνες με ενεργειακή βλάβη που τελικά οδηγούνται στην απόπτωση (εικόνα 5C). Τέλος, οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για μια μακροχρόνια διαμόρφωση της γλουταμινεργικής μετάδοσης μέσω ενζύμων που ρυθμίζονται από G-πρωτεΐνες και παράγουν διάφορους δεύτερους αγγελιοφόρους, όπως το cAMP (κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη) ή το Ca^{2+} . Γι' αυτό η ταχεία κάθαρση του γλουταμινικού στη συναπτική σχισμή είναι ένα ουσιαστικό βήμα στην πρόληψη της διεγερτοξικότητας των κινητικών νευρώνων [84, 235]



Εικόνα 5: Γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση & διεγερσιμοτοξικότητα (Πηγή: Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Bogaert, E., & Robberecht, W. (2006). The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1762(11-12), 1068–1082. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.05.002>)

Στοιχεία που επιβεβαιώνουν τα παραπάνω είναι η ανεύρεση σε διαγονιδιακούς ποντικούς ότι η εξάντληση του EAAT₂ εμπλέκεται με νευρωνικό θάνατο [84] ενώ οι ανωμαλίες στην έκφραση του EAAT₂ ταυτοποιήθηκαν σε δύο μοντέλα τρωκτικών με fALS. Στον εγκέφαλο, και συγκεκριμένα στον κινητικό φλοιό καθώς και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό από τους ασθενείς με ALS, το 25% των ασθενών παρουσίασαν σχεδόν πλήρη απώλεια της πρωτεΐνης EAAT₂ και το 80% των ασθενών έδειξε κάποιο είδος πρωτεϊνικής ανωμαλίας. Επίσης σε ασθενείς με ALS, βρέθηκε ανεπάρκεια στην έκφραση του mRNA του υποδοχέα AMPA στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού [86].

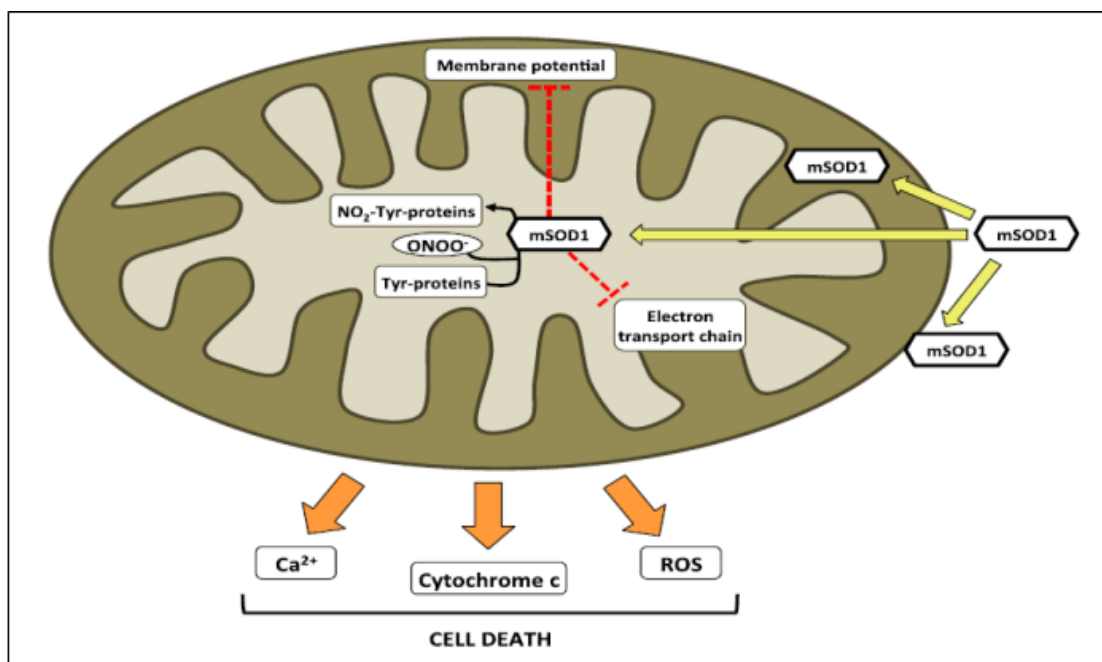
Αυτό το ελάττωμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εισροής ασβεστίου μέσω του υποδοχέα που οδηγεί σε βλάβη των κυττάρων.



Εικόνα 6: Επαγωγή θανάτου των κινητικών νευρώνων από τη διεγερσιμοτοξικότητα του γλουταμινικού (Πηγή: Rossi, F., Franco, M.C., & Estevez, A.G. (2013). Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Current Advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis. doi: 10.5772/56562)

1.5.5 Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό πολλών νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Τα μιτοχόνδρια είναι τα σημαντικότερα οργανίδια για τη παραγωγή ενέργειας, τη κυτταρική αναπνοή και την ομοιοστασία του ασβεστίου. Στους νωτιαίους κινητικούς νευρώνες και στους σκελετικούς μύες των ασθενών με sALS και fALS έχουν περιγραφεί μορφολογικές και υπερδομικές μεταβολές των μιτοχονδρίων καθώς και βιοενεργητική δυσλειτουργία. Η πρωτεΐνη SOD1 εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα, αλλά επίσης βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και σε άλλα οργανίδια [87]. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη SOD1 είναι παρούσα στο μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό χώρο, τη μήτρα και την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων [88]. Αυτή η μη φυσιολογική πρωτεΐνη SOD1 αποτυγχάνει να αναδιπλωθεί καταλλήλως και καταλήγει στην ανάπτυξη πρωτεϊνικών SOD1 συσσωματώματα, τα οποία είναι τοξικά για τα μιτοχόνδρια, οδηγώντας στην απώλεια του δυναμικού και τη διόγκωση της μεμβράνης των μιτοχονδρίων [89].



Εικόνα 7: Μιτοχονδριακές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη μεταλλαγμένη SOD1 (mSOD1) (Πηγή: Rossi, F., Franco, M.C., & Estevez, A.G. (2013). Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Current Advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis. doi: 10.5772/56562.)

1.5.6 Ομοιοστασία ασβεστίου

Τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυτταρική ομοιόσταση του ασβεστίου, συσσωρεύοντας ή απελευθερώνοντας ασβέστιο ανάλογα με τα κυτοσολικά επίπεδα. Οι ανωμαλίες στην ομοιοστασία του μιτοχονδριακού ασβεστίου έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ALS και σε μεταλλαγμένα SOD1 ζώα [93,94]. Η απελευθέρωση ασβεστίου από τα μιτοχόνδρια οδηγεί σε υπερβολικά επίπεδα ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Αυτή η ανώμαλη ομοιόσταση ασβεστίου προκαλεί το θάνατο του κινητικού νευρώνα διαμέσου αρκετών μηχανισμών που περιλαμβάνουν: 1) παραγωγή τοξικών αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), όπως αναφέρεται σε διαγονιδιακούς ποντικούς SOD1G93A [93], 2) απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια [95], 3) γλουταμινική διεγερσιμοτοξικότητα [96] και άλλα. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να διαδραματίζουν έναν ειδικό ρόλο στους κινητικούς νευρώνες επειδή αυτά τα κύτταρα περιέχουν λιγότερη μιτοχονδριακή πυκνότητα ανά όγκο σε σύγκριση με μη νευρωνικά κύτταρα, καθιστώντας έτσι τους νευρώνες πιο ανεπαρκείς στις ιδιότητες μιτοχονδριακού μηχανισμού ρύθμισης του ασβεστίου [97].

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ALS παρουσιάζουν ανεπάρκεια των πρωτεϊνών πρόσδεσης ασβεστίου, καλβιδίνη και παρβαλβουμίνη που εντοπίζονται στον κινητικό φλοιό και στους νωτιαίους κινητικούς νευρώνες. Αυτές οι δύο πρωτεΐνες ρυθμίζουν τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και η ανεπάρκεια τους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα νευρωνική απώλεια. Αντίθετα, οι οφθαλμοκινητικοί νευρώνες ή οι νευρώνες από τον πυρήνα Onuf περιέχουν φυσιολογικά επίπεδα καλβιδίνης και παρααλβουμίνης και διατηρούνται παρόλα αυτά, κατά την εξέλιξη της ALS [98,99].

1.5.7 Δυσλειτουργίες στη νευροαξονική μεταφορά

Η μεταφορά πρωτεϊνών, κυστιδίων και οργανιδίων μεταξύ του κυτταρικού σώματος και των νευραξόνων είναι ζωτικής σημασίας διαδικασία στη νευρωνική ανάπτυξη, τη λειτουργία και την επιβίωση. Οι κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες όπως τα νευροινίδια (neurofilaments-NFs) προσδίδουν τη δομή και το σχήμα στους κινητικούς νευρώνες και εμπλέκονται στην αξονική μεταφορά από το σώμα προς τους δενδρίτες του νευρικού κυττάρου και αντίστροφα, μεταφέροντας κυστίδια και πρωτεΐνες. Συνεπώς, η αποδιοργάνωση των NFs επηρεάζει την αξονική μεταφορά που έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό και τη συσσώρευση αξονικού φορτίου [100].

Οι μετακινήσεις προκαλούνται από τις κινητήριες πρωτεΐνες, οι οποίες προσδένονται στα νευροινίδια (ή σε μικροσωληνίσκους) και χρησιμοποιούν ATP για να μετακινούνται σταθερά κατά μήκος των ινιδίων προς μία μόνο κατεύθυνση. Η γρήγορη και ορθόδρομη μεταφορά αξόνων (μεταφορά μεμβρανών και πρωτεϊνών στην προσυναπτική μεμβράνη) διαμεσολαβείται από την κινεσίνη, ενώ τα σύμπλοκα δυνακτίνης-δινεΐνης διαμεσολαβούν στην ανάδρομη νευραξονική μεταφορά-επιστροφή πίσω στο σώμα για ανακύκλωση και λυσοσωματική αποικοδόμηση. Σε ασθενείς και μοντέλα διαγονιδιακών τρωκτικών της ALS, έχει παρατηρηθεί διαταραχές τόσο στην ορθόδρομη όσο και την ανάδρομη νευραξονική μεταφορά [90]. Συγκεκριμένα, η διάσπαση της KIF5B (kinesin family member 5B) βαριάς αλυσίδας της κινεσίνης προκαλεί περιπυρηνική συσσωμάτωση μιτοχονδρίων σε νευρώνες ποντικών, υποδεικνύοντας ότι η KIF5B είναι απαραίτητη για τη διασπορά μιτοχονδρίων [101]. Ανωμαλίες στη μεταφορά άλλων πρωτεϊνών όπως η δυνακτίνη, η μυοσίνη και η ακτίνη αναγνωρίστηκαν επίσης σε διαγονιδιακά μεταλλαγμένα μοντέλα SOD1 [102]. Οι μεταλλάξεις της δυνακτίνης έχουν συσχετιστεί με αυτοσωμική νόσο

κινητικού νευρώνα [103][104]. Η περιφερίνη, ένα άλλο ενδιάμεσο νευροϊνίδιο μεταφοράς βρέθηκε σε νευρωνικά εγκλείσματα των sALS [105]. Η υπερέκφραση της περιφερίνης σε διαγονιδιακούς ποντικούς σχετίζεται με τον νευραξονικό εκφυλισμό. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνουν τα επίπεδα της περιφερίνης, υποδηλώνοντας μια συσχέτιση μεταξύ φλεγμονών και διαταραχών της αξονικής μεταφοράς [106].

Γενικότερα, οτιδήποτε μπορεί να επηρεάζει τη δομή και λειτουργία των νευρικών ινών και της αξονικής μεταφοράς μπορεί να οδηγήσει σε μια διαδικασία κατά την οποία το κύτταρο αποβιώνει από τους απομακρυσμένους άξονες προς τα πίσω.

1.5.8 Ανεπάρκεια αυξητικών παραγόντων νευρικής ανάπτυξης

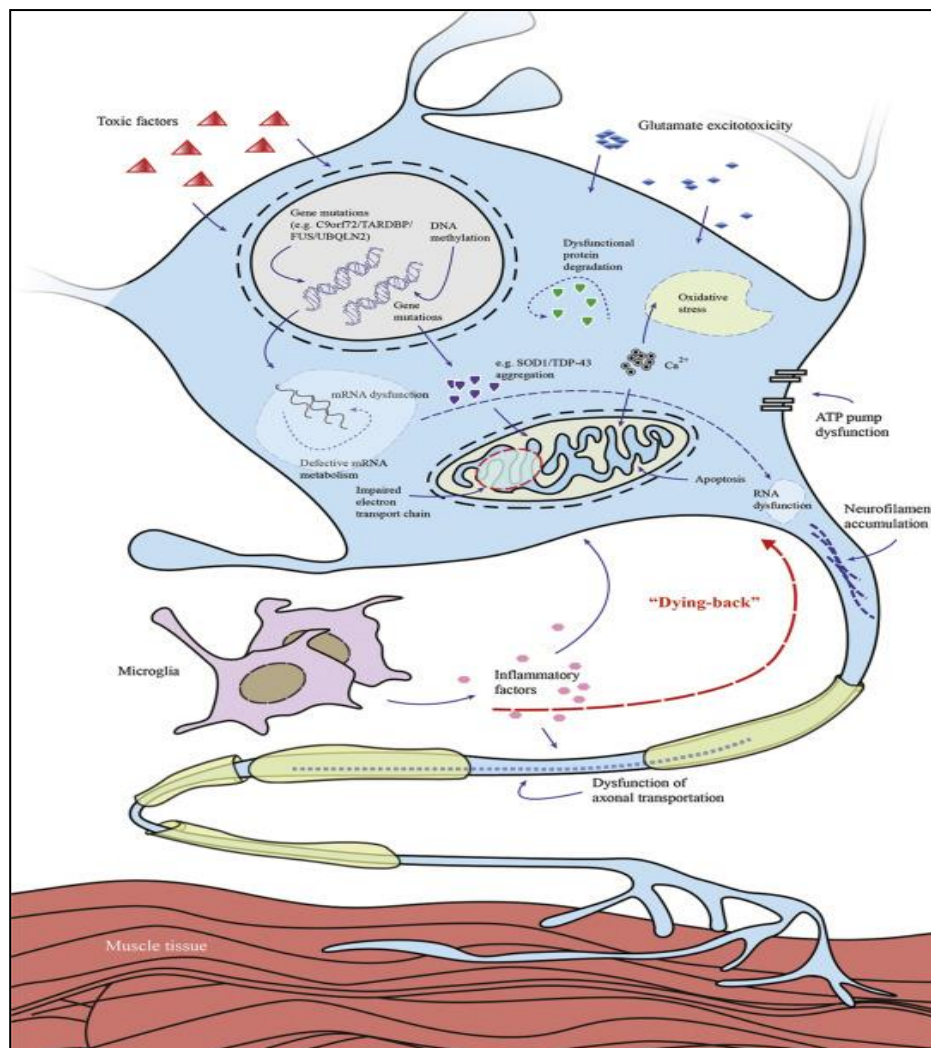
Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες (GFs) έχουν διερευνηθεί και ενδεχομένως εμπλέκονται στην παθογένεση της ALS. In vitro μοντέλα και μεταθανάτια δείγματα ασθενών, εμφανίζουν μείωση των νευροτροφικών παραγόντων, όπως οι CNTF (Ciliary NeuroTrophic Factor), BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) και IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Ένας από τους πλέον μελετημένους GFs είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην αγγειογένεση και την αγγειακή διαπερατότητα καθώς και στην αποκατάσταση της παροχής οξυγόνου σε περιοχές περιορισμένης κυκλοφορίας του αίματος. Δεδομένα σε ζώα υποδεικνύουν ότι ο VEGF μπορεί να είναι νευροπροστατευτικός. Η υπερέκφραση του VEGF καθυστερεί την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου του κινητικού νευρώνα, όπως δείχνεται σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν ανθρώπινο μεταλλαγμένο SOD1 με ποντίκια που υπερεκφράζουν το νευρωνικό VEGF (mSOD1 / VEGF). Τα διαγονιδιακά ποντίκια mSOD1 / VEGF έδειξαν καθυστερημένη εξέλιξη της νόσου του κινητικού νευρώνα και μια παρατεταμένη επιβίωση σε σύγκριση με μεταλλαγμένα διαγονιδιακά ποντίκια SOD1 [177]. Μία μετα-ανάλυση πάνω από 900 ατόμων από τη Σουηδία και πάνω από 1.000 άτομα από το Βέλγιο και την Αγγλία που χαρακτηρίζονται από μειωμένη κυκλοφορία VEGF, έδειξε διπλάσια αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ALS για αυτά τα άτομα [108].

1.5.9 Απόπτωση

Ως ένα από τα αίτια της νόσου αναφέρεται ένας προγραμματισμένος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που μοιάζει με την απόπτωση και έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των κινητικών νευρώνων. Αρκετά γονίδια ενεργοποιούνται πρόωρα και ευθύνονται για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των νευρικών κυττάρων. Επιπλέον, το αποτέλεσμα των μηχανισμών κυτταροτοξικότητας που περιγράφονται παραπάνω οδηγούν τα νευρικά κύτταρα σε θάνατο μέσω απόπτωσης, μια διαδικασία που εξαρτάται από τις κασπάσες [461].

1.5.10 Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA είναι απαραίτητη για πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως είναι η γονιδιωματική αποτύπωση και η εμβρυονική ανάπτυξη. Περαιτέρω, τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA είναι γνωστό ότι αλλάζουν με την ηλικία [169,170,171]. Όσον αφορά την έρευνα στην ALS, η μεθυλίωση του DNA είναι ένας νέος χώρος ενδιαφέροντος που είναι πολλά υποσχόμενος. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 8) απεικονίζονται οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την νευροεκφύλιση στην ALS, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA.



Εικόνα 8: Προτεινόμενοι μοριακοί στόχοι και μηχανισμοί που εξηγούν τη νευροεκφύλιση στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS). Πολλές από τις αρχικές παθολογικές μεταβολές σε μοντέλα ALS εμφανίζονται στο περιφερικό κινητικό σύστημα, υποστηρίζοντας την παθογένεια τύπου "dying-back", αν και η αιτιώδης υπερχρή του κατώτερου κινητικού νευρώνα σε σχέση με την εκφύλιση του άνω κινητικού νευρώνα παραμένει θέμα συζήτησης. Το διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού SOD1 έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για να αναλύσει τους πιθανούς παθογόνους μηχανισμούς. Πολλές από τις απεικονιζόμενες οδούς αποτελούν μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου που είναι κοινά σε μια σειρά νευρολογικών διαταραχών, ενώ πιο πρόσφατα γενετικά ευρήματα πρέπει να διευκρινιστούν σε μοριακό επίπεδο. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ALS μπορεί να περιλαμβάνουν συνδυασμούς τοξικότητας του γλουταμινικού, δημιουργία ελεύθερων ριζών, μεταλλαγμένα ένζυμα, καθώς και διαταραχές των νευραξόνων είτε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Οι μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια που προκαλούν ALS σχετίζονται με το σχηματισμό ενδοκυτταρικών συσσωματωμάτων. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου και συσσωματωμάτων SOD1, μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία στην προκαλούμενη από γλουταμινεργική τοξικότητα, διαταραχή στην παραγωγή ενέργειας και απόπτωση. Ενεργοποίηση της μικρογλοίας καταλήγει σε έκκριση κυτοκινών, με αποτέλεσμα την περαιτέρω τοξικότητα (Πηγή: Talbott, E.O., Malek, A.M., & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Handbook of clinical neurology, 138, 225-38.)

1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η ALS χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση τόσο των ανώτερων κινητικών νευρώνων όσο και των κατώτερων κινητικών νευρώνων. Το αποτέλεσμα είναι κλινικά προοδευτική μυϊκή αδυναμία που οδηγεί σε θάνατο, συνήθως από αναπνευστική ανεπάρκεια. Η μέση ηλικία επιβίωσης κυμαίνεται από μήνες έως δεκαετία, αλλά είναι κατά μέσο όρο δεκαεννέα μήνες από τη διάγνωση και τριάντα μήνες από την έναρξη [109,110]. Η μεταβλητότητα και η ταχεία επιδείνωση καθιστούν δύσκολη την πρόβλεψη του χρόνου επιβίωσης ή το χρονικό διάστημα των παρεμβάσεων. Γενικά, η έναρξη της νόσου από τα άκρα, η νεότερη ηλικία, η όσο το δυνατόν καλύτερη κινητική λειτουργία, η υψηλή αναπνευστική επάρκεια, το σταθερό βάρος και το μεγάλο διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης είναι παράγοντες που θεωρούνται ότι συμβάλλουν σε μεγαλύτερη επιβίωση [111].

Η προσβολή των ΚΚΝ και η πρόωπη απονεύρωση των μυών η οποία συνοδεύεται κλινικά από σταδιακά εξελισσόμενη ασύμμετρη αδυναμία συνήθως πρωτοεμφανιζόμενη περιφερικά σε ένα άκρο. Ένα λεπτομερές ιστορικό συχνά αποκαλύπτει την παρουσία τοπικής σύσπασης των μυών στην προσπάθεια (κράμπες), ιδιαίτερα τις πρωινές ώρες. Στη συνέχεια παρουσιάζεται προοδευτική απώλεια όγκου των μυών και ατροφία καθώς και αυτόματη δραστηριότητα των μυϊκών δεσμίδων (δεσμιδώσεις), καταστάσεις οι οποίες είναι πιο επιβαρυντικές για τους ασθενείς σε σχέση με την σπαστικότητα, τα αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά και τη μέτρια αδυναμία που συνδέεται με την απώλεια των ΑΚΝ. Τα σημεία Babinski και Hoffman, μαζί με την συναισθηματική αστάθεια είναι επίσης χαρακτηριστικά ευρήματα της εκφύλισης του ΑΚΝ.

Η ALS χαρακτηρίζεται από ετερογένεια ακόμα και μεταξύ οικογενειών των οποίων τα μέλη φιλοξενούν την ίδια γονιδιακή μετάλλαξη. Εκτός από το μεταβλητό ρυθμό εξέλιξης, οι ΑΚΝ και οι ΚΚΝ επηρεάζονται διαφορετικά, προσβάλλονται διαφορετικές περιοχές του σώματος ενώ και οι διαταραχές σε γνωστικό και συμπεριφορικό επίπεδο ποικίλλουν.

Η ALS πρωτοεμφανίζεται στα άκρα, στα περίπου δύο τρίτα των ασθενών. Τα πρώτα συμπτώματα είναι πιο συχνά ετερόπλευρα και εστιακά και περιλαμβάνουν πτώση άκρου ποδός, δυσκολία στο περπάτημα, απώλεια λεπτών κινητικών δεξιοτήτων

στα χέρια ή αδυναμία κατά την ανύψωση των χεριών. Καθώς η λειτουργία των άκρων επιδεινώνεται, οι ασθενείς εξαρτώνται από τους φροντιστές. Μπορεί να πέσουν και να χάσουν την ικανότητα να περπατούν. Η ALS προμηκικού τύπου, η οποία είναι συχνότερη στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, έχει χειρότερη πρόγνωση [112]. Οφείλεται σε εκφύλιση των φλοιοπρομηκικών ινών που νευρώνουν το στέλεχος η οποία οδηγεί σε απονεύρωση των προμηκικών μυών. Το πρώτο σύμπτωμα είναι συχνά δυσαρθρία ακολουθούμενη από δυσφαγία και δυσκαταποσία η οποία μπορεί να προχωρήσει σε σιελόρροια, υποσιτισμό και αναρθρία. Μια ατροφική γλώσσα με την παρουσία δεσμιδώσεων είναι πρακτικά διαγνωστική της προμηκικής μορφής.

Όσον αφορά τις σφιγκτηριακές και αισθητικές λειτουργίες υπάρχει η γενική θεώρηση ότι γενικά δεν προσβάλλονται. Ωστόσο κάποιοι ασθενείς αναφέρουν υποκειμενικά αισθητικά ενοχλήματα, παραισθητικού τύπου, όπως αιμωδίες ή αίσθημα βελονών. Ακόμη περιγράφονται μειωμένη αίσθηση κραδασμών, μειωμένη ιδιοδεκτικότητα και μειωμένη ευαισθησία στην επίδραση της θερμοκρασίας και μειωμένη αίσθηση του πόνου. Υπάρχουν ερευνητικές μελέτες που αποδεικνύουν τη διαταραχή της αισθητικότητας και μάλιστα νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ανωμαλίες στις παραμέτρους αγωγής των αισθητικών νεύρων, και συγκεκριμένα καταγραφή παρατεταμένων δυναμικών δράσης των αισθητικών νεύρων και μειωμένο ύψος δυναμικού των αισθητικών προκλητών δυναμικών [463].

Παράλληλα υπάρχει η γενική θεώρηση ότι και οι οφθαλμοκινητικοί μύες δεν επηρεάζονται και ότι οι κινήσεις των ματιών διατηρούνται μέχρι τα προχωρημένα στάδια. Όμως και εδώ υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας (square-wave jerks, abnormal cogwheeling during smooth pursuit, and saccade hypometria) [464].

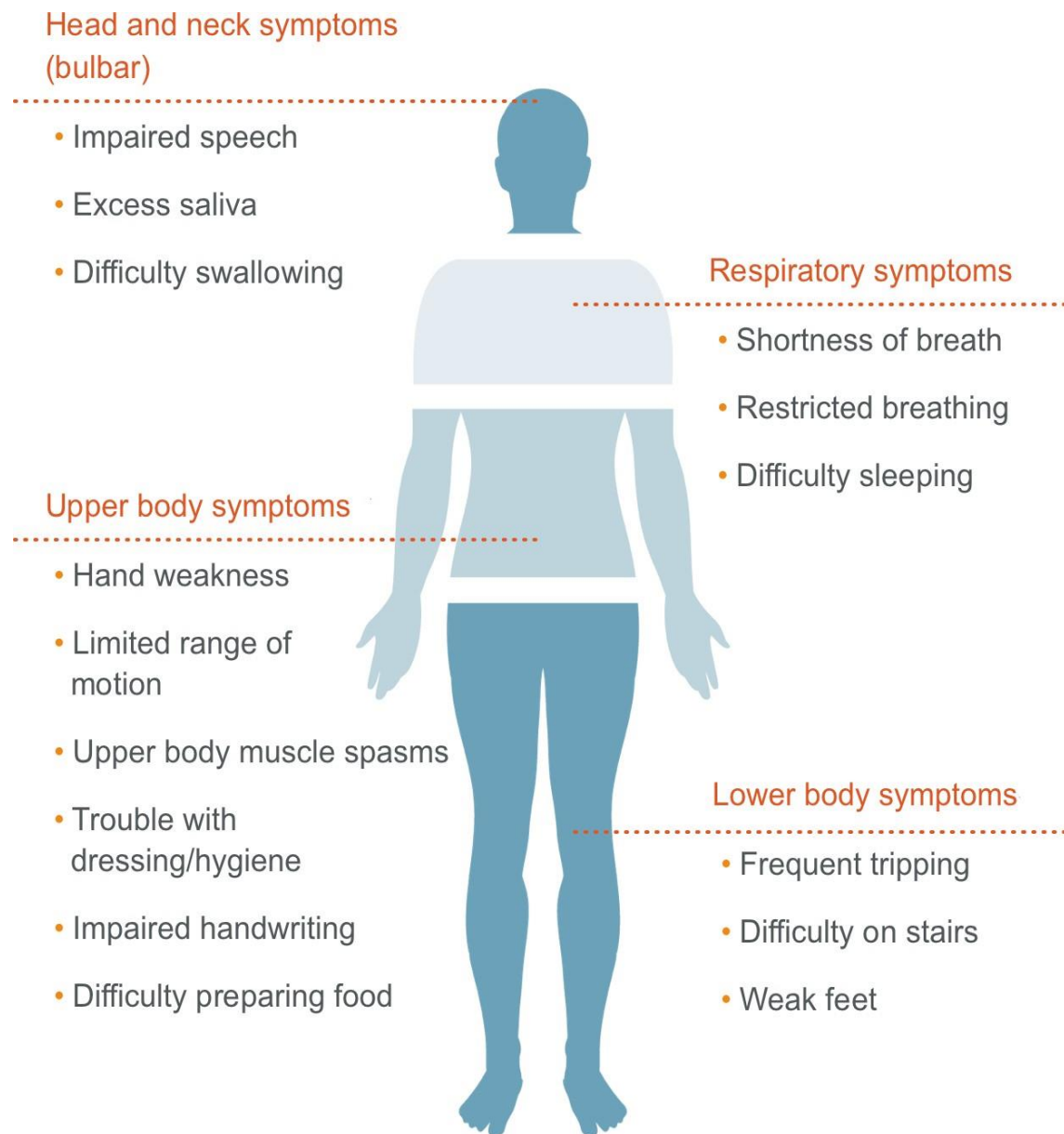
Όσον αφορά το αυτόνομο νευρικό σύστημα, άνηκε στα συστήματα που δεν επηρεάζονται στην ALS. Όμως και εδώ έρχονται μελέτες, και μάλιστα μια πολυκεντρική ελληνική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2022 [462] η οποία επιβεβαιώνει την παρουσία δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ALS και παρουσιάζει στοιχεία υπέρ ατροφίας του πνευμονογαστρικού νεύρου που συσχετίζεται με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου και είναι ανεξάρτητη από την προμηκική συμμετοχή. Υποτίθεται ότι ο εκφυλισμός του ραχιαίου κινητικού

πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου είναι η αιτία διαταραχών από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Η κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε σταδίου της νόσου, από τη στιγμή της διάγνωσης μέχρι την αναπνευστική ανεπάρκεια. Ωστόσο οι ασθενείς με ALS συχνά προσεγγίζουν τη νόσο φιλοσοφικά και τα ποσοστά κατάθλιψης φαίνεται να είναι χαμηλότερα από τα αναμενόμενα [113]. Παρ' όλα αυτά, όταν υπάρχει καταθλιπτική συμπτωματολογία μειώνεται η ποιότητα ζωής μέσω του κακού ύπνου και της μειωμένης όρεξης, καθώς και της άσχημης συναισθηματικής κατάστασης [114].

Ο πόνος θεωρείται σχετικά σπάνιος στην ALS, ιδίως στα πρώιμα στάδια της νόσου. Ωστόσο έχει προταθεί ότι η εμφάνιση και η ένταση του πόνου αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου και τη μείωση της λειτουργικής κατάστασης του ατόμου. Ο πόνος έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής και με υψηλό ποσοστό κατάθλιψης. Πρόσφατα, ο πόνος έχει περιγραφεί σε ποσοστό 51-72% των ασθενών με ALS σε διαφορετικούς πληθυσμούς, σε διασταυρούμενες έρευνες. Ο μυοσκελετικός πόνος μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της πίεσης στα οστά και στις αρθρώσεις που έχουν χάσει την προστατευτική μυϊκή τους κάλυψη λόγω ατροφίας. Επιπλέον, ο πόνος βρέθηκε να συσχετίζεται με μυϊκές συσπάσεις, μειωμένη κινητικότητα αρθρώσεων, μυϊκές κράμπες, σπαστικότητα και πίεση του δέρματος που προκαλείται από την ακινησία. Ο πόνος μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως εκδήλωση μιας νευροπάθειας των μικρών ινών όπως έχει αποδειχθεί σε βιοψίες στο 79% των ασθενών με ALS. Επί του παρόντος, ο πόνος συχνά υποτιμάται και δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς [115].

Πρωινή κεφαλαλγία, αδύναμος βήχας, ορθόπνοια και δύσπνοια είναι συμπτώματα πρώιμης ανεπάρκειας του αναπνευστικού. Καθώς η νόσος προχωράει, η δύσπνοια εμφανίζεται κατά τη διάρκεια απλών εργασιών όπως ντύσιμο και φαγητό και τελικά σε ηρεμία.



Εικόνα 9: Η κλασική ALS είναι η συχνότερη και πιο γρήγορα εξελισσόμενη μορφή της Νόσου του Κινητικού Νευρώνα. Παρουσιάζει ευρήματα από τους ανώτερους και κατώτερους κινητικούς νευρώνες, που μπορεί να εξελιχθούν, είτε με έναρξη από τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες, είτε από τους κατώτερους (Πηγή: <https://www.alspathways.com/als-overview/>)

1.7 Ιστοπαθολογικά Ευρήματα

Η νόσος χαρακτηρίζεται από εκφύλιση και απώλεια των κινητικών νευρώνων και συνακόλουθη ανάπτυξη αστροκυτταρικής γλοΐωσης. Αρχικά διαπιστώνεται απώλεια των εμμύελων νευρικών αξόνων στις πλάγιες και πρόσθιες στήλες του νωτιαίου μυελού και ταυτόχρονα μείωση του μέγεθος των πρόσθιων κέρατων του νωτιαίου μυελού. Συγκεκριμένα υπάρχει εκφύλιση και απώλεια των μεγάλων κινητικών νευρώνων στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, των κατώτερων κρανιακών κινητικών πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους και των κυττάρων Betz στον κινητικό φλοιό. Οι μορφομετρικές μελέτες του σπονδυλικού πρόσθιου κέρατος έχουν δείξει μια γενική μείωση όλων των νευρώνων στο πρόσθιο κέρα, όχι μόνο των μεγάλων άλφα κινητικών νευρώνων. Υπάρχουν ενδείξεις μείωσης του μεγέθους των νευρώνων καθώς και απώλεια και ατροφία των νευρικών ινών. Η αντιδραστική αστρογλοία αρχίζει να περιβάλλει τους εκφυλιστικούς κινητικούς νευρώνες των ασθενών με ALS οδηγώντας σε απελευθέρωση ποικιλίας προφλεγμονωδών κυτοκινών και δημιουργώντας σε υψηλότερο βαθμό νευροφλεγμονή στους ασθενείς με ALS [116].

Σημαντικό γεγονός αποτελεί ότι στους εκφυλιζόμενους νευρώνες και στη γλοΐα παρατηρούνται ενδοκυτταρικά έγκλειστα. Αυτά τα έγκλειστα ανήκουν σε έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω τύπους:

1.7.1 Σωματίδια Bunina

Αποτελούν ηωσινοφυλλικά ενδοκυττοπλασματικά σωματίδια υαλίνης που εντοπίζονται στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού και του εγκεφαλικού στελέχους τόσο στη σποραδική όσο και στην οικογενή μορφή της ALS. Βρίσκονται συχνότερα στο κυτταρόπλασμα των κινητικών νευρώνων, αλλά μπορεί να βρεθούν περιστασιακά σε δενδρίτες. Ο αριθμός τους ανά νευρώνα είναι πολύ μεταβλητός και μπορεί μερικές φορές να δημιουργήσει αλυσίδες και ομάδες. Αυτά σπάνια παρατηρούνται στα κύτταρα Betz, στους νευρώνες των οφθαλμικών πυρήνων και στους πυρήνες του Onuf. Ανοσοϊστοχημικά, τα σωματίδια Bunina είναι θετικά για κυστατίνη C και τρανσφερίνη και μερικώς συνεντοπίζονται με περιφερίνη αλλά είναι αρνητικά για μια ποικιλία πρωτεϊνών που συνδέονται συνήθως με νευροεκφυλισμό,

συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης tau, α - και β -τουμπουλίνης, συναπτοφυσίνη, πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς, ινώδη όξινη πρωτεΐνη της γλοίας και άλφα συνουκλεΐνη [118].

1.7.2 Έγκλειστα ουβικουΐτίνης

Αποτελούν συσσωρευμένα σύμπλοκα ουβικουΐτίνης και μη φυσιολογικών πρωτεϊνών που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων τόσο στην οικογενή όσο και στη σποραδική μορφή της ALS. Αν και συνηθέστερα, βρίσκονται σε νευρώνες, παρατηρούνται περιστασιακά σε γλοιακά κύτταρα. Είναι αρνητικά για τις πρωτεΐνες που συνήθως σχετίζονται με νευροεκφυλιστικά εγκλείσματα, όπως η πρωτεΐνη tau και η α -συνουκλεΐνη.

1.7.3 Σωματίδια που μοιάζουν με Lewy

Πρόκειται για σωματίδια τα οποία με ανοσοϊστοχημεία είναι θετικά για SOD1, ουβικουΐτίνη, φωσφορυλιωμένα νευροινίδια.

1.7.4 Έγκλειστα υαλίνης

Εντοπίζονται, φωσφορυλιωμένες και μη, νευρικές ίνες [117].

1.7.5 Αδιάλυτες πολυγλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες σε έγκλειστα υαλίνης

Βρίσκονται σε ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο SOD1 και περιέχουν ουβικουΐτίνη, φωσφορυλιωμένες νευρικές ίνες και SOD1 [23].

Άλλα παθολογικά χαρακτηριστικά του ALS περιλαμβάνουν την κενотоπία, τους μεγάλους άδειους χώρους κοντά στους νευρώνες και τη σπογγίωση, τις μικροσκοπικές οπές που έχουν σαν αποτέλεσμα να δημιουργούν μια εικόνα παρόμοια με το σφουγγάρι. Επίσης, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, μια κοινή παρατήρηση σε ασθενείς με ALS είναι τα μη φυσιολογικά μιτοχόνδρια και η κατακερματισμένη συσκευή Golgi [23].

1.8 Κριτήρια Διάγνωσης

Για τη δυνατότητα πρόωμης διάγνωσης έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια, που συνδυάζουν την κλινική και νευροφυσιολογική εκτίμηση του ασθενούς. Τα κλινικά και τα νευροφυσιολογικά ευρήματα έχουν την ίδια διαγνωστική αξία στη συνολική εκτίμηση των ασθενών. Για τον καθορισμό κριτηρίων της διάγνωσης της ALS, το σώμα χωρίζεται σε τέσσερις περιοχές: στελεχιαία, θωρακική, αυχενική και οσφυοϊερά περιοχή του νωτιαίου μυελού.

1.8.1 Κριτήρια El Escorial

Σύμφωνα με τα El Escorial κριτήρια πρέπει να εξετάζονται τέσσερις περιοχές του σώματος και συγκεκριμένα: 1. εγκεφαλικό στέλεχος, 2. αυχενική μοίρα, 3. θωρακική μοίρα και 4. οσφυοϊερά μοίρα [119].

Η διάγνωση της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial, απαιτεί την παρουσία:

1. στοιχείων από την κλινική, την ηλεκτροφυσιολογική εξέταση ή νευροπαθολογικά ευρήματα, που υποδεικνύουν εκφύλιση του κάτω κινητικού νευρώνα.
2. στοιχείων από την κλινική εξέταση που υποδεικνύουν εκφύλιση του ανώτερου κινητικού νευρώνα.
3. προοδευτική επέκταση των συμπτωμάτων ή ευρημάτων σε μια περιοχή ή σε άλλες περιοχές, όπως επιβεβαιώνεται από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση ή τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με απουσία:
 - α. ηλεκτροφυσιολογικών ή παθολογικών ενδείξεων εκφυλισμού των KKN και / ή AKN, που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε άλλη νόσο
 - β. νευροαπεικονιστικών στοιχείων, που υποδεικνύουν κάποια άλλη ασθένεια και που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα παρατηρούμενα κλινικά συμπτώματα και τις ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις [119].

Η διάγνωση της νόσου βάσει των αναθεωρημένων κριτηρίων περιλαμβάνει τις εξής πιθανότητες, όπως φαίνεται παρακάτω [119]:

ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρουσία σημείων εκφυλισμού ΑΚΝ και ΚΚΝ σε τρεις τουλάχιστον περιοχές του σώματος.

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρουσία σημείων εκφυλισμού ΑΚΝ και ΚΚΝ σε δύο τουλάχιστον περιοχές του σώματος με ενδείξεις εκφύλισης ΑΚΝ άνωθεν των σημείων εκφύλισης του ΚΚΝ

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ)

Παρουσία σημείων εκφυλισμού ΑΚΝ και ΚΚΝ σε μία περιοχή σώματος ή αποκλειστικά παρουσία σημείων εκφύλισης ΑΚΝ σε μία περιοχή και επιπλέον ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα ενεργού, ή χρόνιου εκφυλισμού ΚΚΝ σε δύο τουλάχιστον περιοχές του σώματος.

ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρουσία σημείων εκφυλισμού ΑΚΝ και ΚΚΝ σε μία περιοχή του σώματος, ή σημεία συμμετοχής του ΑΚΝ σε τουλάχιστον δύο περιοχές του σώματος ή κλινικά σημεία εκφύλισης ΚΚΝ άνωθεν των σημείων προσβολής του ΑΚΝ

1.8.2 Κριτήρια Awaji-Shima

Οι ασθενείς με ALS κατηγοριοποιούνται σε 3 επίπεδα βεβαιότητας όσον αφορά τη διάγνωση της νόσου με βάση τα κριτήρια του Awaji-Shima [122], που έχουν ευαισθησία 60% και ειδικότητα 96%:

1. Η «Κλινικά οριστική ALS» ορίζεται από κλινικά ή ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία για την παρουσία εκφύλισης ΑΚΝ, καθώς και σημάδια εκφύλισης ΚΚΝ σε τρεις περιοχές.
2. Η «Κλινικά πιθανή ALS» ορίζεται από κλινικά ή ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία για την παρουσία εκφύλισης ΚΚΝ, καθώς και σημάδια εκφύλισης ΑΚΝ σε τουλάχιστον δύο περιοχές με τα ευρήματα από τον ΑΚΝ να τοποθετούνται υποχρεωτικά υψηλότερα από τα ευρήματα του ΚΚΝ.
3. Η «Κλινικά δυνατή ALS» ορίζεται από κλινικά ή ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία για την παρουσία δυσλειτουργίας ΑΚΝ και ΚΚΝ, τα οποία συνυπάρχουν σε μία μόνο περιοχή ή αποκλειστικά σημάδια εκφύλισης των ΑΚΝ σε δύο ή περισσότερες περιοχές ή σημάδια εκφύλισης από τους ΚΚΝ τα οποία βρέθηκαν να εκφύονται υψηλότερα από τα ευρήματα του ΑΚΝ.

Σημειώνεται, εδώ, πως η νευροαπεικόνιση και οι κλινικές εργαστηριακές μελέτες πρέπει να έχουν ήδη αποκλείσει άλλες νόσους.

Τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα που στηρίζουν τη διάγνωση της ALS είναι ευρήματα χρόνιας και ενεργού απονεύρωσης τα οποία θα πρέπει να βρεθούν σε τουλάχιστον δύο μυς στην αυχενική και οσφυοϊερά περιοχή του νωτιαίου μυελού και σε έναν μυ του προμήκους και της θωρακικής περιοχής του νωτιαίου μυελού. Τα παρακάτω ευρήματα είναι συμβατά με ALS:

1. Φυσιολογικά αισθητικά νευρικά δυναμικά ενέργειας και αισθητική ταχύτητα αγωγής. Μπορεί να ανευρεθούν παθολογικά ευρήματα όταν υπάρχουν νευροπάθειες από παγίδευση νευρών ή άλλης γνωστής αιτιολογίας.
2. Κινητική ταχύτητα αγωγής $>75\%$ των κατώτερων φυσιολογικών τιμών
3. Ελάχιστος λανθάνων χρόνος F κύματος $< 130\%$ των ανώτερων φυσιολογικών ορίων
4. Τελικός Λανθάνων χρόνος σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας (CMAP) $< 150\%$ των φυσιολογικών ορίων
5. Απουσία block αγωγής και παθολογικής χρονικής διασποράς όπως ορίζεται από την ελάττωση $>50\%$ του αρνητικού CMAP εμβადού σε κεντρικό προς περιφερικό ερεθισμό.

Επιπλέον πρέπει να βρεθούν και ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα που υποδηλώνουν χρόνια απονεύρωση και αυτά είναι:

1. Δυναμικά κινητικών μονάδων με μεγάλο ύψος και αυξημένη διάρκεια
2. Μειωμένη επιστράτευση κινητικών μονάδων, όπως διαπιστώνεται από την ταχεία εκφόρτιση του μειωμένου αριθμού των κινητικών μονάδων [120].

1.8.3 Κριτήρια GOLD COAST

Πρόσφατα, το 2020, σχεδιάστηκαν τα κριτήρια Gold Coast ως ένα νέο απλουστευμένο πλαίσιο για τη διάγνωση της ALS. Στη μελέτη που διενεργήθηκε για τον καθορισμό των κριτηρίων, τα κριτήρια Gold Coast εγκατέλειψαν τις προηγούμενες

διαγνωστικές κατηγορίες της οριστικής ALS, της κλινικά πιθανής και της κλινικά δυνατής. Στη μελέτη αυτή οι 350 από τους 506 ασθενείς που παραπέμφθηκαν για έλεγχο, αποδείχθηκε τελικά ότι είχαν ALS. Έγινε σύγκριση της ακρίβεια των κριτηρίων Gold Coast με τα παλαιότερα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial (rEEC) και Awaji. Τα κριτήρια Gold Coast ήταν εξαιρετικά ακριβή στη διάγνωση της ALS, τα οποία ήταν συγκρίσιμα με τα κριτήρια rEEC/Awaji, αλλά κυρίως πολύ απλούστερα στη χρήση [121].

Τα κριτήρια Gold Coast [123] για τη διάγνωση της ALS περιλαμβάνουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

Προοδευτική κινητική αδυναμία: Πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις προοδευτικής, συνήθως ασύμμετρης, κινητικής αδυναμίας που δεν εξηγείται πλήρως από οποιαδήποτε άλλη διαδικασία της νόσου.

Αποκλεισμός μιμητικών καταστάσεων: Άλλες καταστάσεις που θα μπορούσαν να μιμηθούν τα συμπτώματα της ALS, όπως η περιφερική νευροπάθεια, η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια, η νωτιαία μυϊκή ατροφία και ορισμένες μορφές μυοπάθειας, πρέπει να αποκλειστούν μέσω κλινικών, ηλεκτροφυσιολογικών και εργαστηριακών αξιολογήσεων.

Σημεία του ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα: Θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις/σημεία δυσλειτουργίας του AKN όσο και του KKN. Τα σημεία AKN αναφέρονται σε αυξημένο μυϊκό τόνο, αυξημένα / ζωνρά τενόντια αντανakλαστικά και παθολογικά αντανakλαστικά (όπως το σημείο Babinski). Τα σημεία KKN περιλαμβάνουν μυϊκή ατροφία, αδυναμία και μυϊκές συσπάσεις.

Ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία: Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) και οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας θα πρέπει να καταδεικνύουν ενδείξεις απονεύρωσης και αξονικής απώλειας ελλείψει άλλων αιτιών.

Ρυθμός εξέλιξης: Ο ρυθμός εξέλιξης των συμπτωμάτων θα πρέπει να συνάδει με τα τυπικά πρότυπα που παρατηρούνται στην ALS.

1.9 Διαφοροδιάγνωση

Η διάγνωση της ALS και άλλων μορφών της νόσου του κινητικού νευρώνα ακολουθεί κατά κύριο λόγο μια διαδικασία αποκλεισμού. Εάν, με βάση το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, ανιχνευθούν κλινικά συμπτώματα της νόσου του κινητικού νευρώνα, πρέπει να δημιουργηθεί μια διαφορική διάγνωση και να αποκλειστούν οι νόσοι που μιμούνται τη νόσο του κινητικού νευρώνα. Ο οριστικός διαγνωστικός έλεγχος (μέσω ανάλυσης DNA) είναι διαθέσιμος για τη fALS με γνωστές μεταλλάξεις SOD1, τη νόσο του Kennedy και τις λίγες περιπτώσεις εμφάνισης SMA ενηλίκων στις οποίες ανιχνεύονται μεταλλάξεις της SMN. Για τους περισσότερους ασθενείς με ALS ή τις παραλλαγές της (PMA και PLS), ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, οι εργαστηριακές εξετάσεις, η απεικόνιση και περιστασιακά η βιοψία μυών χρησιμοποιούνται για να αποκλειστούν άλλες διαγνώσεις. Τα El Escorial Criteria, που περιγράφονται παραπάνω, χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθεί η βεβαιότητα της διάγνωσης του ALS όταν αποκλείονται άλλες νόσοι.

Η ALS κατά κύριο λόγο πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από άλλα νοσήματα του κινητικού νευρώνα. Είναι σημαντικό να αποκλειστούν οι θεραπεύσιμες καταστάσεις, όπως είναι η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια και η αυχενική μυελοπάθεια [208]. **Η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια** είναι μία ανοσολογικής αρχής απομυελινωτική κινητική νευροπάθεια όπου η επαναληπτική χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης αποτελεί την ενδεικνύμενη θεραπεία. Χαρακτηριστική είναι η αρχική αδυναμία σε μη ατροφικούς μυς, η διαφορετική αδυναμία κατά μήκος ενός κοινού τελικού κινητικού κλάδου και η διατήρηση των αντανεκλαστικών σε περιοχές χωρίς αδυναμία. Ουσιαστικά, η ανεύρεση block αγωγής των κινητικών νευρών και ο υψηλός τίτλος των IgM αντισωμάτων έναντι της γαγγλιωσίδης GM1 θέτουν τη διάγνωση [209].

Αν και σοβαρή η **αυχενική μυελοπάθεια** μπορεί μερικές φορές να υπάρξει σύγχυση με την ALS, ειδικά όταν υπάρχουν σπαστικότητα και ζωννά τενόντια αντανεκλαστικά στα κάτω άκρα σε συνδυασμό με μυϊκή ατροφία και δεσμιδώσεις στα άνω άκρα. Σίγουρα, η παρουσία δεσμιδώσεων στη γλώσσα ή τα κάτω άκρα δε συνάδουν με τη διάγνωση της αυχενικής μυελοπάθειας. Γι' αυτό η απεικόνιση της αυχενικής μοίρας είναι χρήσιμη, αποκλείοντας ή όχι τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού [210].

Μία άλλη διάγνωση που πρέπει να σκεφτόμαστε στη διαφορική διάγνωση είναι η **νόσος του Kennedy**. Πρόκειται για μια φιλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομική νευροεκφυλιστική διαταραχή των νωτιαίων και προμηκικών κινητικών κυττάρων. Προκαλείται από μια ασταθή επέκταση μιας τρινουκλεοτιδικής αλληλουχίας CAG που διασπά το γονίδιο του υποδοχέα του ανδρογόνου. Χαρακτηρίζεται από μυϊκές κράμπες, τρόμο θέσεως στα άνω άκρα, δεσμιδώσεις, αδυναμία και εξασθένηση των άκρων, καθώς και καταστροφή των μυών που νευρώνονται από τους κινητικούς νευρώνες του προμήκη, που εκδηλώνεται ως δυσαρθρία, δυσφωνία, λαρυγγόσπασμο, δυσκολία μάσησης και μειωμένη κινητικότητα. Επίσης σε ποσοστό άνω του 50% οι ασθενείς εμφανίζουν και σημεία ανεπάρκειας των ανδρογόνων όπως γυναικομαστία, ατροφία όρχεων, μειωμένη γονιμότητα και μειωμένη στύση, χαρακτηριστικά που δε συναντούμε στην ALS [211-214].

Δεν είναι ασυνήθιστο σε ασθενείς με **μυοσίτιδα με έγκλειστα σωματίδια** να έχουν λανθασμένη διάγνωση με ALS [215]. Το μοτίβο μυϊκής αδυναμίας είναι χαρακτηριστικό - προσβολή των καμπτήρων του καρπού, των εν τω βάθει καμπτήρων των δακτύλων, των τετρακέφαλων και των πρόσθιων κνημιαίων. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ήπια δυσφαγία. Το ηλεκτρομυογράφημα αποκαλύπτει τόσο νευρογενή όσο και μυοπαθητικά χαρακτηριστικά. Απαιτείται συνήθως βιοψία μυών για να επιτευχθεί η διάγνωση [216,217].

Η **Πρωτοπαθή Πλάγια Σκλήρυνση**, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική σπαστική αδυναμία και αύξηση των τενοντίων αντανακλαστικών, αποτελεί άλλη μία νόσο που δημιουργεί δυσκολίες κατά τη διαφοροδιάγνωση, ιδίως όταν η έναρξη της ALS γίνεται με την εκφύλιση της πυραμιδικής οδού. Και στις δύο νόσους καταγράφεται παθολογική παράταση των λανθανόντων χρόνων στο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, αλλά ο νευροφυσιολογικός έλεγχος και συγκεκριμένα το ηλεκτρομυογράφημα θα δώσει τη τελική διάγνωση. Με δυσκολία επίσης θα καταστεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ ALS και **Προοδευτικής Μυϊκής Ατροφίας**, ιδίως όταν δεν αναγνωρίζονται με σαφήνεια κλινικά ευρήματα υπερ προσβολής του AKN. Η εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού συμβάλει σημαντικά στην περίπτωση αυτή, γιατί μπορεί να αναδειχθούν παθολογικά ευρήματα στην περίπτωση της ALS [467].

Επίσης κατά τη διαφορική διάγνωση, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν μας και συστηματικά νοσήματα των οποίων η κλινική εικόνα μπορεί λανθασμένα να μας παραπέμψει στη διάγνωση της ALS. Σημαντικός είναι ο έλεγχος του θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα επί θυρεοτοξίκωσης έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία στη φλοιονωτιαία οδό. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της δυσλειτουργίας αυτής είναι η σπαστικότητα, έκπτωση μυϊκής ισχύος κυρίως των κάτω άκρων, αύξηση τενοντίων αντανακλαστικών, κλώνος και σημείο Babinsky. Ωστόσο, συνήθως υπάρχουν επιπρόσθετα συστηματικά συμπτώματα όπως δυσανεξία στη θερμότητα, άγχος, τρόμος, ταχυκαρδία και αϋπνία. Είναι συνετό λοιπόν να συμπεριλαμβάνεται έλεγχος της λειτουργίας θυρεοειδούς στην αξιολόγηση των ασθενών με υποψία ALS. Η αδυναμία μπορεί να παρατηρηθεί και στον υπερπαραθυρεοειδισμό και να μιμηθεί την έναρξη της ALS με εικόνα δυσλειτουργίας κατώτερου κινητικού νευρώνα. Η μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) μπορεί επίσης να μιμείται κλινικά το ALS. Μια αναδρομική ανασκόπηση 1700 περιπτώσεων θετικών σε HIV ασθενών με νευρολογικά συμπτώματα κατέγραψε έξι περιπτώσεις που παρουσιάστηκαν ως ALS-like syndrome [218].

Πίνακας 1: Παθήσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από την ALS

1. Αυχενική Μυελοπάθεια	9. Μακροσφαιριναιμία
2. Γ-σφαιρινοπάθεια	10. Νευροβρουκέλλωση
3. Θυρεοτοξίκωση-Υπερπαραθυρεοειδισμός	11. HIV, HTLV-1, εντεροϊοί, ιός του Δυτικού Νείλου
4. Λέμφωμα	12. Ανεπάρκεια εξοσαμινιδάσης A
5. Παρανεοπλασματικό Σύνδρομο	13. Σύνδρομο Kennedy
6. Μετα-πόλιο Σύνδρομο	14. Προοδευτική Μυϊκή Ατροφία
7. Πολιομυελίτιδα	15. Ανεπάρκεια χαλκού
8. Μυοσίτιδα από Έγκλειστα	16. Συγγενής σπαστική παραπληγία
	17. Musk – Associated Myasthenia Gravis

1.10 Πρόγνωση

Η πρόγνωση για κάθε έναν ασθενή ξεχωριστά είναι δύσκολο να προβλεφθεί και επιπλέον η επιβίωση μετά την έναρξη της νόσου κυμαίνεται από μερικούς μήνες έως και περισσότερο από μια δεκαετία. Το 50% των ασθενών με ALS καταλήγει σε 3 περίπου χρόνια, ενώ το 90% (που έχουν ξεπεράσει την τριετία) σε 6 χρόνια από την έναρξη της νόσου. Ένα μικρό ποσοστό είναι δυνατό να ξεπεράσει τα 10 έτη ζωής [236]. Δεν είναι σαφές ποιες, εάν υπάρχουν, από τις κλινικές μεταβλητές είναι σημαντικές για την πρόβλεψη της επιβίωσης. Σε προηγούμενες μελέτες για τους πληθυσμούς με ALS αναγνωρίστηκαν διάφοροι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης ηλικίας κατά την έναρξη, του γυναικείου φύλου και της εμφάνισης προμηκικής συμπτωματολογίας. Δεδομένου ότι υπάρχει τόσο μεγάλη ασυνέπεια στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη σημασία των προγνωστικών παραγόντων, οι κλινικοί ιατροί καλούνται να παράσχουν μια καλά αιτιολογημένη πρόγνωση σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου, όπως το φύλο, η ηλικία, η αναπνευστική επάρκεια ή η ανατομική περιοχή έναρξης της νόσου, είναι άρρηκτα συνδεδεμένα μεταξύ τους, καθιστώντας αναγκαία την ανάγκη για πολυπαραγοντικές αναλύσεις για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων επιβίωσης. Ενώ αρκετές επιδημιολογικές αξιολογήσεις της ALS αναφέρουν ότι το γυναικείο φύλο, η προμηκική εμφάνιση συμπτωμάτων και η μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου συμβάλλουν στη μικρότερη διάρκεια της νόσου, οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις με μεγάλο μέγεθος δείγματος παρέχουν μια ισχυρότερη αξιολόγηση των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για κακή πρόγνωση. Διαπιστώθηκε ότι η μη διορθωμένη διαφορά στην επιβίωση ανά φύλο μπορεί να εξηγηθεί από σημαντικές διαφορές στην ηλικία κατά τη διάγνωση ανδρών και γυναικών ή από την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προμηκικών συμπτωμάτων στις γυναίκες. Ωστόσο, είναι ασαφές γιατί η ALS τείνει να αναπτύσσεται σε μεγαλύτερη ηλικία για τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Πίνακας 2: Προγνωστικοί παράγοντες της ALS (Hardiman et al., 2011)

Ενθαρρυντικοί Παράγοντες	Δυσμενείς Παράγοντες
Ηλικία <50 ετών	Ηλικία >65 ετών
Έναρξη συμπτωμάτων από τα κάτω άκρα	Προμηκική έναρξη της νόσου ή έναρξη από την αναπνευστική οδό
Χρονικά μεγάλο μεσοδιάστημα από την έναρξη έως τη διάγνωση της νόσου	Σύντομο χρονικό διάστημα από την εμφάνιση συμπτωμάτων έως τη διάγνωση της νόσου
Υπερλιπιδαιμία	Κακή διατροφή
Φροντίδα σε εξειδικευμένη κλινική	Εκτελεστική δυσλειτουργία
Πλήρης έλλειψη κινητικότητας και αίσθησης άνω ή κάτω άκρων (flail arm or flail leg syndrome) Σημάδια εκφύλισης άνω ή κάτω κινητικών νευρώνων	Καλή λιπιδική ισορροπία (χαμηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος)
	Ραγδαία πτώση στη βαθμολογία ALSFRS-R
	Αναπνευστική βίαιη ζωτική χωρητικότητα < 50%
	Ρινική εισπνευστική πίεση < 40cmH ₂ O

Η περιγραφή του κλινικού προτύπου και των προγνωστικών παραγόντων της ALS έχει μεγάλη σημασία για τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους γιατρούς τους, προκειμένου να αναπτυχθεί ένα χρήσιμο, εξατομικευμένο σχέδιο ιατρικής θεραπείας. Ενδεχομένως σημαντικότερο, όσο καλύτερα μπορούμε να προβλέψουμε το αποτέλεσμα, τόσο πιο σαφώς μπορούμε να πάρουμε αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση ασθενών και τις μελέτες θεραπείας για τη μελλοντική έρευνα [180].

1.11 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παθογένειας της ALS είναι ακόμα άγνωστοι, πολλές παθολογικές διεργασίες έχουν εμπλακεί, όπως η τοξικότητα εκ διεγέρσεως από γλουταμινικό οξύ, ο αποπροσανατολισμός και η συσσωμάτωση των πρωτεϊνών, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, η απώλεια νευροτροφικών παραγόντων, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή, η διαταραχή της διακίνησης πρωτεϊνών και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Η θεραπευτική προσέγγιση έχει επικεντρωθεί σε αυτούς τους μηχανισμούς κυτταρικής δυσλειτουργίας.

1.11.1 Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις

Μέχρι τώρα, τα μόνα φάρμακα που έχουν πάρει έγκριση για τη θεραπεία της ALS είναι η ριλουζόλη και η ενταραβόνη.

1.11.1.1 Ριλουζόλη

Έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι η ριλουζόλη (riluzole, Riluteck) συμβάλλει σε μικρό βαθμό στην καθυστερημένη εμφάνιση της αναπνευστικής δυσλειτουργίας και γενικότερα στην εξέλιξη της νόσου για 2-3 μήνες περίπου, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της επιβίωσης κατά 9 % στο πρώτο έτος. Ο μηχανισμός δράσης της ριλουζόλης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι αναστέλλει προσυναπτικά την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος και αυξάνει την επαναπρόσληψή του από τις προσυναπτικές απολήξεις. Μετασυναπτικά δρα ως ανταγωνιστής του γλουταμινικού οξέος, πιθανώς αλληλεπιδρώντας με τους τασεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου, σταθεροποιώντας τους σε ανενεργή μορφή ή με G πρωτεΐνες ελαττώνοντας τη τοξικοδιέγερση. Επίσης σε μελέτες έχει δειχθεί ότι προστατεύει τα νευρογλοιακά κύτταρα κατά της διεγερτικής τοξικότητας του γλουταμινικού. Η ριλουζόλη δεν έχει αποδείξει ότι βελτιώνει την αναπνευστική ή κινητική λειτουργία [124,125].

1.11.1.2 Ενταραβόνη

Πρόσφατα πήρε έγκριση από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) μια επιπλέον αγωγή για

την ALS, η ενταραβόνη (edavarone, Radicava). Πρόκειται για ένα νευροπροστατευτικό φάρμακο που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μειώνει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου και υδροξυλίου στους κινητικούς νευρώνες [91]. Το φάρμακο έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την κινητική επιδείνωση, μειώνει τους βιοδείκτες οξειδωτικού στρες και τη συσσώρευση της SOD1 στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού, βελτιώνοντας έτσι την επιβίωση των κινητικών νευρώνων. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ενδοφλέβια ενταραβόνη μπορεί να μην παρέχει κανένα όφελος που να τροποποιεί τη νόσο [92], γεγονός που θέτει υπό αμφισβήτηση την πραγματική κλινική αποτελεσματικότητα της ενταραβόνης και κατά πόσον η ενταραβόνη συνιστάται για τη θεραπεία της ALS.

1.11.1.3 Πιμοζίδη

Ένα επιπλέον φάρμακο που μελλοντικά ενδέχεται να έχει εφαρμογή στη θεραπεία της ALS είναι η πιμοζίδη (pimozide, Orap®). Η πιμοζίδη αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D2. Η χρήση της πιμοζίδης για τη πιθανή θεραπεία της νόσου βρίσκεται σε στάδιο κλινικών ερευνών. Πρόκειται για μία εγκεκριμένη από τον FDA ουσία που επί του παρόντος χορηγείται για τη θεραπεία της χρόνιας ψύχωσης, του συνδρόμου Tourette καθώς και για τη θεραπεία φωνητικών και κινητικών τικς [237].

1.11.1.4 Λεβοσιμεντάνη

Η λεβοσιμεντάνη (LEVO), είναι ένα φάρμακο με ινóτροπη και αγγειοδιασταλτική δράση που ενδείκνυται για τη βραχυχρόνια θεραπεία της σοβαρής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι κύριες φαρμακολογικές της δράσεις περιλαμβάνουν την αύξηση της καρδιακής συσταλτικότητας μέσω της Ca^{2+} -εξαρτώμενη ευαισθητοποίησης της τροπονίνης C και την καρδιοπροστασία μέσω διάνοιξης των K^{+} -ATP διαύλων του μιτοχονδρίου. Η ενεργοποίηση και η διάνοιξη των ATP ευαίσθητων διαύλων K^{+} στις λείες μυϊκές ίνες συνεισφέρει στις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του φαρμάκου. Η ενεργοποίηση των K^{+} -ATP διαύλων του μιτοχονδρίου έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων διαδικασιών που στοχεύουν την ρύθμιση της παραγωγής ATP [127].

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με ALS, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα όσον αφορά την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τη βελτίωση των μέτρων ποιότητας ζωής. Επιπλέον, η από του στόματος χορηγούμενη λεβοσιμεντάνη παρουσίασε ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, με ελάχιστες αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και τον καθορισμό της βέλτιστης δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας για τους ασθενείς με ALS [127].

1.11.1.5 Tirasemtiv

Το Tirasemtiv είναι ένας ενεργοποιητής συμπλέγματος της τροπονίνης των σκελετικών μυών ταχείας σύσπασης (Fast Skeletal Muscle Troponin Activator -FSTA) που ενεργοποιεί επιλεκτικά το σύμπλεγμα ώστε να απελευθερώνει με βραδύτερο ρυθμό τα μόρια του ασβεστίου (Ca^{+2}), με αποτέλεσμα να ευαισθητοποιεί το σαρκομερίδιο να κάνει σύσπαση.

Αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για τη θεραπεία της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης. Αυτή η ένωση αναπτύχθηκε για τη πιθανή θεραπεία καταστάσεων και ασθενειών που σχετίζονται με εξουθενωτικές μυϊκές παθήσεις, μυϊκή αδυναμία, καθώς και κατά της φυσικής γήρανσης. Συνολικά, το tirasemtiv έδειξε μια αύξηση της μυοσκελετικής δύναμης στην απόκριση των σημάτων κινητικού νευρώνα, καθώς και στη μείωση του ρυθμού μυϊκής κόπωσης. Σε αυτό το πλαίσιο, ταυτόχρονα με τον εκφυλισμό των νευρώνων και τη μείωση της σηματοδότησης των κινητικών νευρώνων, οι μύες των ασθενών με ALS χάνουν δύναμη και αντοχή. Το tirasemtiv μπορεί να εξουδετερώσει αυτές τις επιδράσεις σε μυϊκό επίπεδο και να βοηθήσει να διατηρηθεί η κανονική λειτουργία τους. Επί του παρόντος, είναι δοκιμασμένο σε διαφορετικές κλινικές δοκιμές, ενώ πρόσφατα μπήκε στο καθεστώς ορφανών φαρμάκων τόσο στις ΗΠΑ από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) όσο και στην Ευρώπη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη δυνητική θεραπεία του ALS [242].

1.11.1.6 Relyvrio

Τον Σεπτέμβριο του 2022 έλαβε έγκριση από την FDA το φάρμακο Relyvrio που αποτελεί συνδυασμό φαινυλοβουτυρικού νατρίου και ταυρουρσοδιόλης και επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου προλαμβάνοντας τον κυτταρικό θάνατο. Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε στα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη CENTAUR, μια πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 στην οποία συμμετείχαν 137 άτομα με ALS και η οποία περιελάμβανε μια φάση έξι μηνών τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη ως προς εικονικό φάρμακο και μια ανοικτής επισημάνσης μακροπρόθεσμη συμπληρωματική φάση. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του φαρμάκου δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά στοχεύει τόσο το ενδοπλασματικό δίκτυο όσο και τα μιτοχόνδρια. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μόνο φάρμακο είτε μαζί και με άλλες εγκεκριμένες αγωγές. Το φάρμακο αυτό ελπίζουμε ότι ανοίγει τον δρόμο για περισσότερα φάρμακα που θα στοχεύουν τα μιτοχόνδρια σε ό,τι αφορά και άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους [465].

1.11.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΟ SOD1

1.11.2.1 Tofersen

Το Tofersen είναι ένα αντινοσηματικό νουκλεοτίδιο το οποίο έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) υπό όρους ως την πρώτη τροποποιητική της νόσου θεραπεία που είναι διαθέσιμη για την ALS που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο SOD-1. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης VALOR (NCT02623699), η θεραπεία οδήγησε σε μείωση των επιπέδων των νευροϊνιδίων (NFL) στο αίμα, τα οποία είναι ενδεικτικά της βλάβης των νευρικών κυττάρων. Το φάρμακο στοχεύει το mRNA που παράγεται από μεταλλαγμένα γονίδια SOD1, μειώνοντας αποτελεσματικά τη σύνθεση των τοξικών πρωτεϊνών SOD1 που προκαλούν κακή αναδίπλωση και συσσωμάτωση πρωτεϊνών στους κινητικούς νευρώνες, οδηγώντας σε νευροεκφυλισμό και μυϊκή αδυναμία στους ασθενείς με ALS [466].

1.11.2.2 Παράγωγα Πυραζολόνης

Τα παράγωγα πυραζολόνης έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τη συσσωμάτωση πρωτεϊνών εξαρτώμενες από το υπεροξειδίο της δισμουτάσης 1 (SOD1) [128]. Περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις πυραζολόνες τριτοταγούς αμίνης και τα άλατά τους απέδειξε πολυάριθμα οφέλη τόσο για την κυτταρική δραστηριότητα όσο και για τις φαρμακευτικές ιδιότητες που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα *in vitro* και *in vivo*, πράγμα που δείχνει ότι οι πυραζολόνες τριτοταγούς αμίνης θα είναι υποψήφιοι παράγοντες για περαιτέρω έρευνα στα πλαίσια της θεραπείας για την ALS [128].

1.11.2.3 Πυραμιθαμίνη

Η πυραμιθαμίνη παρεμβαίνει στην αναγέννηση του τετραϋδροφυλλικού οξέος από διϋδροφυλλικό με αναστολή της ανταγωνιστικής αναστολής του ενζύμου της διϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης. Το τετραϋδροφυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του DNA και του RNA σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων. Ωστόσο βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα SOD1 σε καλλιιεργημένα κύτταρα, ποντίκια και ασθενείς με ALS [129]. Παρόλα αυτά, ένα άλλο πείραμα δεν επιβεβαίωσε αυτά τα αποτελέσματα [130]. Θα απαιτηθούν περαιτέρω μελέτες για τον εντοπισμό των επιδράσεων της πυραμιθαμίνης στην πρωτεΐνη SOD1 και το πιο σημαντικό, στην παθολογία της ALS [129].

1.11.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ

Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων συμβάλλει ενδεχομένως στην καταστροφή των κινητικών νευρώνων, γεγονός που αποδεικνύεται από έναν αυξανόμενο αριθμό προκλινικών μελετών. Γι' αυτό το λόγο η αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ της σύντηξης και της σχάσης των μιτοχονδρίων είναι πολύ σημαντική γιατί συμβάλλει στην ομαλή μεταφορά των μιτοχονδρίων κατά μήκος του νευράξονα. Σε μελέτες έχει δείχθει ότι η μείωση της υπερβολικής σχάσης που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ALS, μπορεί να βελτιώσει την κινητική λειτουργία. Σε μελέτες διαπιστώθηκε ότι η παρατεταμένη θεραπεία με έναν αναστολέα του ενεργοποιημένου ρυθμιστή σχάσης Drr1, το πεπτίδιο P110, μειώθηκε η μυϊκή ατροφία, βελτιώθηκε η κινητική λειτουργία και αυξήθηκε η επιβίωση στα ποντίκια G93A SOD1 [132].

Το MitoQ, απόγονος του συνενζύμου Q10 (CoQ10), εισέρχεται γρήγορα στα μιτοχόνδρια των νευρώνων, απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες, μειώνει το οξειδωτικό στρες που παράγει η αυξημένη φλεγμονή και διατηρεί ή ενισχύει την ενέργεια των νευρώνων στα κύτταρα που έχουν επηρεαστεί. Ωστόσο ενώ αποδείχθηκε αναποτελεσματικό στη βελτίωση της κλινικής εικόνας της ALS, παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όταν δοκιμάστηκε σε μύες. Τα αποτελέσματα αποδίδονται στην αντιοξειδωτική του δράση έναντι των αζωτούχων ριζών, που παράγονται, λόγω δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων [131].

1.11.4 ΕΓΧΥΣΗ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (Treg)

Η νευροφλεγμονή αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου, με αποτέλεσμα να αποτελεί έναν ερευνητικό στόχο, με αυξημένο ενδιαφέρον. Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, οι οποίες μπορούν να αποκαταστήσουν το φυσιολογικό ανοσολογικό φαινότυπο, θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύσουν έναν καταλληλότερο ερευνητικό στόχο. Ειδικότερα, αρκετές δοκιμές, με στόχο τη συμβολή των Τ ρυθμιστικών κυττάρων στη θεραπεία, βρίσκονται σε εξέλιξη και μετά την ολοκλήρωσή τους θα καταλάβουμε κατά πόσον αυτό το είδος θεραπείας έχει επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και/ή στην επιβίωση των ασθενών [243].

Σε μία κλινική μελέτη, φάσης Ι, οι μεμονομένες εγχύσεις Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων [133], και στη συνέχεια σε συνδυασμό με την IL-2 [438], ήταν ασφαλείς και καλά ανεκτές σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτή τη διαδικασία. Μετά την έγχυση, ο αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων και η συνοδό κατασταλτική λειτουργία τους αυξήθηκαν. Επιβράδυναν την εξέλιξη της νόσου. Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν το δυνητικό όφελος των εγχύσεων. Εάν οι θεραπείες Treg/IL-2 μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου, απαιτείται μεγαλύτερη κλινική μελέτη.

1.11.5 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Θεραπευτικές προσεγγίσεις μέσω κυτταρικής αντικατάστασης έχουν αποτελέσει πεδίο έρευνας σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η ALS, εδώ και

χρόνια. Βλαστικά κύτταρα μπορεί να διαφοροποιηθούν στο εργαστήριο σε νευρώνες, κύτταρα γλοίας και αστροκύτταρα και να μεταμοσχευτούν απ' ευθείας στον νωτιαίο μυελό, αντικαθιστώντας τα εκφυλισμένα κύτταρα, είτε βελτιώνοντας την επιβίωση των υπολοίπων κυττάρων. Συγκεκριμένα, τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESC) είναι παντοδύναμα (totipotent) και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιοδήποτε τύπο κυττάρου, ενώ τα πολυδύναμα (pluripotent) ενήλικα βλαστικά κύτταρα (PSCs) μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πιο ειδικούς κυτταρικούς τύπους. Τα νευρικά προγονικά κύτταρα (NPCs) είναι PSCs που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε γλοιακά ή νευρικά κύτταρα.

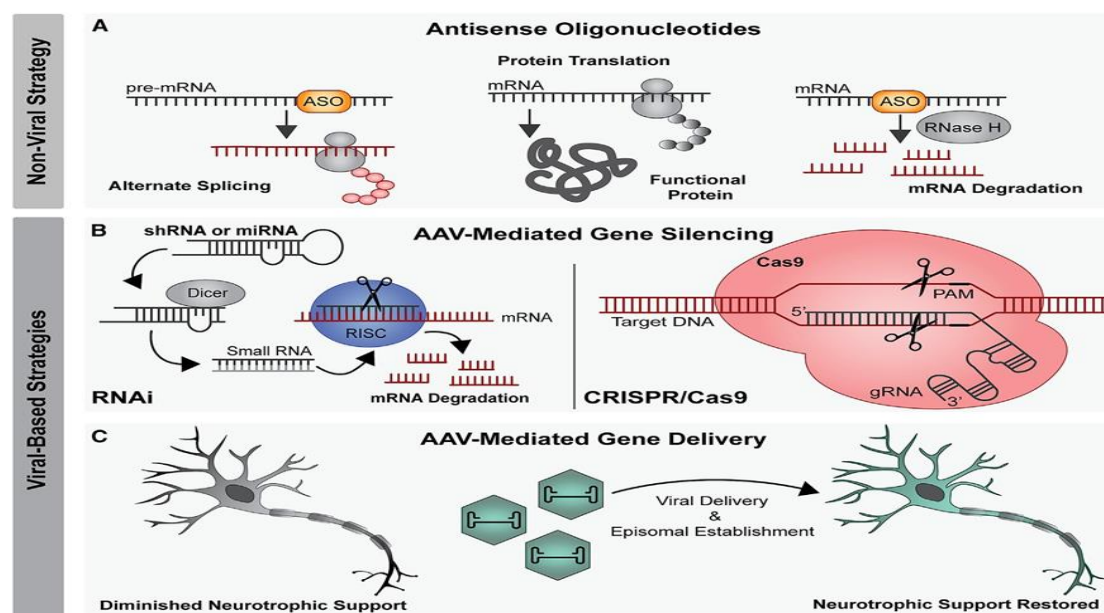
Η αρχική ιδέα για τη θεραπεία της ALS με χρήση βλαστικών κυττάρων ήταν η χρήση ESCs ή PSCs για τη δημιουργία κινητικών νευρώνων στη σπονδυλική στήλη (MNs) με σκοπό τη μεταμόσχευση τους σε ασθενείς με ALS. Πρακτικά, η εφαρμογή φέρει ορισμένες δυσκολίες καθώς για να ενσωματωθούν κατάλληλα τα μεταμοσχευμένα MNs με τα προυπάρχοντα νευρικά κυκλώματα πρέπει να προσβάλλουν τους νευράξονες και να συνυπάρχουν με τους ενδογενείς νευρώνες και τους μύες [238].

Στην παρούσα φάση έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη σοβαρές προσπάθειες για την επαλήθευση της ασφάλειας και της σκοπιμότητας πολλών προσεγγίσεων μεταμόσχευσης κυττάρων. Λόγω της πολυπλοκότητας της ανακατασκευής ολοκληρωμένων κυκλωμάτων κινητικών νευρώνων σε ενήλικες ασθενείς, οι τρέχουσες προσεγγίσεις αποσκοπούν μάλλον στην παράταση της επιβίωσης και της λειτουργίας των υφιστάμενων κινητικών νευρώνων μέσω παρακρινών επιδράσεων ή παραγωγής νέων διάμεσων νευρώνων ή αστροκυττάρων. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα αυτόλογα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα μπορούν να εγχυθούν με ασφάλεια ενδορραχιαία, παροδικά αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις αυξητικού παράγοντα και τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Παρομοίως, ολοκληρώθηκε πρόσφατα μια μικρή πιλοτική μελέτη που διερευνά την ασφάλεια της αυτόλογης μεταμόσχευσης ρυθμιστικών T-κυττάρων για ανοσοδιαμόρφωση. Τέλος, οι δοκιμές πρώιμης φάσης κατέδειξαν την ασφάλεια της άμεσης χειρουργικής μεταμόσχευσης ετερόλογων προερχόμενων από το έμβρυο νευρικών προγονικών κυττάρων στο νωτιαίο μυελό των ασθενών με ALS, ως προσπάθεια να παρασχεθεί μόνιμη πηγή τοπικής τροφικής υποστήριξης για κινητικούς νευρώνες. Τελειώνοντας, με κλινικές δοκιμές που αποδεικνύουν πρόσφατα ότι η

μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων μπορεί να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή στην ALS, το πεδίο είναι τοποθετημένο για να ολοκληρώσει τις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας [134].

1.11.6 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ALS, συμπεριλαμβανομένης της ανακάλυψης πολλών γενετικών υποβάθρων, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη όλο και περισσότερων στοχευμένων θεραπειών, με τις σημερινές κλινικές δοκιμές να υπόσχονται όλο και περισσότερα και να δίνουν ελπίδες για αποτελεσματικές θεραπείες. Προ αυτή την κατεύθυνση, γίνονται προσπάθειες να αναπτυχθεί η γονιδιακή θεραπεία στηριζόμενη στη χρήση της μεθόδου της παρεμβολής του RNA (RNA interference - RNAi) είτε στη χρήση των αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (AntiSense Oligonucleotides - ASO). Επιπλέον, σημαντική κρίνεται και η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας στον τομέα αυτόν με τη χρήση των αδενο-σχετιζόμενων ιικών φορέων (Adeno-Associated Virus – AAV), καθώς και την εφαρμογή της τεχνικής CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).



Εικόνα 9: Περίληψη των στρατηγικών γονιδιακής θεραπείας. (Α) Οι στρατηγικές χωρίς τη μεσολάβηση αδενο-σχετιζόμενων ιικών φορέων περιλαμβάνουν τη χρήση ASOs για την επαγωγή εναλλακτικού ματίσματος ή την αποικοδόμηση με τη μεσολάβηση RNase H (Ribonuclease H). (Β και Γ) Οι στρατηγικές με τη χρήση των αδενο-σχετιζόμενων ιικών φορέων περιλαμβάνουν (Β) γονιδιακή αποσίωψη, μέσω παρεμβολής RNA ή CRISPR-Cas9 ή (Γ) γονιδιακή παράδοση με τη μεσολάβηση, συμπεριλαμβανομένων νευροτροφικών παραγόντων (Πηγή: Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3345–3358)

Στην παρούσα φάση βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές για ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1, είτε σε ασθενείς με την παθολογική επέκταση επαναλήψεων του εξανουκλεοτιδίου (GGGGCC) στο γονίδιο C9orf72, σε ασθενείς με παθολογικές επεκτάσεις τρινουκλεοτιδίων (CAG) στο γονίδιο ATXN2 και μεταλλάξεις στο γονίδιο FUS, καθώς και για ασθενείς με τη σποραδική μορφή της νόσου, χωρίς γνωστή γενετική αιτία.

1.11.6.1 Μέθοδος παρεμβολής του RNA

Η μέθοδος της παρεμβολής του RNA είναι μια τεχνική κατά την οποία εξωγενές δίκλωνο RNA (double-stranded (ds) RNA), το οποίο είναι συμπληρωματικό σε γνωστό mRNA, εισάγεται σε ένα κύτταρο για να καταστρέψει το συγκεκριμένο mRNA, με συνέπεια την ελάττωση ή την πλήρη κατάργηση της γονιδιακής έκφρασης. Συγκεκριμένα, το RNA που μεταγράφεται από το πυρηνικό DNA μπορεί να σχηματίσει μόρια διπλού κλώνου RNA (dsRNA) και τα οποία στη συνέχεια διασπώνται από ένζυμα (ένζυμο Dicer, μέλος της οικογένειας των RNAασων III που είναι ριβονουκλεάσες εξειδικευμένες στην κατάλυση dsRNAs) και παράγονται τα short interfering RNA (siRNA) τα οποία είναι δίκλωνα μόρια RNA, μήκους έως και 21 νουκλεοτιδίων. Προσδένονται σε πρωτεΐνες μέλη του κλάδου Ago της οικογένειας Argonaute που σχετίζονται με το Επαγόμενο από RNA Σύμπλοκο Αποσιώπησης, (RNA Induced Silencing Complex, RISC), ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που διατηρεί κατά προτίμηση έναν από τους κλώνους RNA (ονομάζεται κλώνος οδηγός) ενώ ο άλλος κλώνος αποικοδομείται. Το πρωτεϊνικό σύμπλοκο RISC στοχεύει και καταλύει το mRNA που είναι συμπληρωματικό του siRNA που είναι ήδη δεσμευμένο στο RISC. Έτσι επιτυγχάνεται η αναστολή της μετάφρασης του mRNA-στόχου [135,136].

Σημαντικό βήμα αποτελεί η επιτυχής μεταφορά των siRNAs στα κύτταρα στόχους. Αρκετοί τρόποι μεταφοράς βρίσκονται υπό έρευνα. Ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται η άμεση μεταφορά siRNA μέσα σε φυσιολογικό ορό, η ενθυλάκωση του σε λιποσώματα (liposomes) και λιποπλέγματα (lipoplexes), η σύζευξη του με αντισώματα, πεπτίδια, απταμερή (aptamers) ή άλλα μόρια, και επίσης ο σχηματισμός συμπλόκων με χημικά και βιολογικά πολυμερή. Κάθε είδος μεταφοράς έχει τα προτερήματα του αλλά και συγκεκριμένες προκλήσεις [137].

Η αξιοποίηση της μεθόδου σε ιατρικές εφαρμογές φαίνεται να κερδίζει συνεχώς έδαφος, αφού η RNAi έχει θεωρηθεί ως η πιο σημαντική πρόσφατη ανακάλυψη στο χώρο της βιολογίας. Όσον αφορά την ALS, με τη μεσολάβηση των AAV, έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες που είχαν ως στόχο μεταλλάξεις του γονιδίου SOD1, χωρίς όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ανθρώπους, και τις παθολογικές επεκτάσεις των επαναλήψεων του εξανουκλεοτιδίου (GGGGCC) στο γονίδιο C9orf72, με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα κατά την εφαρμογή σε ανθρώπους.

Πίνακας 3Α: Θεραπευτικές Στρατηγικές βασισμένες στη γονιδιακή θεραπεία για SOD1 και C9orf72 με τη μέθοδο παρεμβολής RNA (Πηγή: Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3345–3358)

AAV-mediated gene silencing				
AAV-RNAi				
SOD1	2013	mouse SOD1 ^{G93A} & SOD1 ^{G37R} ; NHP	i.v. (mice), i.t. (NHP)	increased survival, decreasing with age of administration; reduced SOD1 mRNA in NHP spinal cord
	2014	rat SOD1 ^{G93A}	cortex	delayed disease onset and increased survival; preserved motor function
	2016	mouse SOD1 ^{G93A}	i.c.v.	increased survival; delayed paralysis; increase in motor neurons
	2016	mouse SOD1 ^{G93A} ; NHP	i.v. (mice), i.t. (NHP)	delayed onset; increased survival; preserved motor and respiratory function in mice; reduced SOD1 mRNA in NHP spinal cord
	2018	NHP	i.t.	reduced SOD1 mRNA in spinal cord
	2019	mouse SOD1 ^{G93A}	tongue, subplural	increased survival; lowered SOD1 mRNA in muscle, tongue, and diaphragm
	2020	human SOD1-ALS phase I	i.t.	possible clinical stabilization in 1 patient; lowered spinal cord SOD1 in second, with DRG toxicity and no clear clinical benefit
	2020	mouse SOD1 ^{G37R} ; pig; NHP	lumbar subpial	stopped disease progression in mice; strong LMN targeting in large animals
C9orf72	2015	human iPSC C9-ALS		marked reduction in nuclear foci
	2017	human iPSC C9-ALS		marked reduction in nuclear foci
	2019	(G4C2)44 cells; human iPSC C9-FTD		reduced nuclear foci; silenced C9orf72 in iPSC
	2019	human iPSC C9-FTD; mouse C9orf72_3	striatum	reduced nuclear foci in iPSCs, reduced C9orf72 mRNA in mouse striatum

1.11.6.2 Αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια

Μια δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (antisense oligonucleotides), τα οποία είναι βραχεία συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια (15–20 νουκλεοτίδια σε μήκος) που προσδένονται με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας των βάσεων, σε έναν mRNA-στόχο. Η ειδική σύνδεση με αυτά τα μεταγραφήματα-στόχους τα καθιστά αδρανή, προάγει την αποδόμησή τους και προλαμβάνει την περαιτέρω μετάφρασή τους σε πρωτεΐνες. Η

αποτελεσματικότητα της παραπάνω προσέγγισης έχει ελεγχθεί σε πρότυπα ποντικών [138], ενώ έχουν εκπονηθεί και αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [139] που οδήγησαν στην υπό όρους έγκριση του φαρμάκου Tofersen από τον FDA.

Στην παρούσα φάση, βρίσκεται σε εξέλιξη η ανοικτής επισημάνσης μελέτη επέκτασης (NCT03070119) στην οποία όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν το φάρμακο Tofersen για περίοδο 7 μηνών. Η μελέτη αυτή αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιούνιο του 2024. Σε εξέλιξη επίσης βρίσκεται μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του BIIB078 σε ενήλικες με C9ORF72-ALS (NCT03626012), μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της επίδρασης στην εξέλιξη της νόσου του BIIB105 σε συμμετέχοντες με τη γενετική μετάλλαξη ALS Ataxin-2 (ATXN2) (NCT04494256) και τέλος μελέτη διεξάγεται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής του ION363 (Jacifusen) σε συμμετέχοντες με μεταλλάξεις FUS (FUS-ALS) (NCT04768972) [470].

Πίνακας 3B: Θεραπευτικές Στρατηγικές βασιζόμενες στη γονιδιακή θεραπεία για τα γονίδια SOD1, C9ORF72, ATXN2 και FUS με τη χρήση αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (Πηγή: Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 29(12), 3345–3358)

Gene therapy	Date	Model	Route	Outcome
Antisense oligonucleotides				
SOD1	2006	rat; NHP SOD1 ^{G93A}	i.c.v. (rat), i.t. (NHP)	increased survival; good biodistribution in NHP
	2013	human SOD1-ALS phase I	i.t.	safe; no benefit
	2017	mouse SOD1 ^{G93A}	i.c.v. + i.v.	increased survival, strength, and weight
	2020	human SOD1-ALS phase I/II	i.t.	safe; reduced CSF SOD1
	current	human SOD1-ALS phase III	i.t.	TBD
C9orf72	2013	human iPSC C9-ALS		reduced nuclear RNA foci and excitotoxicity; reversed aberrant gene expression
	2013	human iPSC C9-ALS		reduced nuclear RNA foci and excitotoxicity; reversed aberrant gene expression
	2013	human iPSC C9-ALS; mouse (WT)		reduced nuclear RNA foci; persistent aberrant expression; safe in mice
	2016	mouse C9 ₍₄₅₀₎	i.c.v.	sustained reduction in nuclear RNA foci and DPRs in motor neurons; cognitive benefit
	current	human C9-ALS phase I	i.t.	TBD
ATXN2	2017	mouse hTDP-43	i.c.v.	reduced Atxn2 mRNA; increased survival; improved gait
	2018	human iPSC C9-ALS		reduced nuclear RNA foci and excitotoxicity; reversed aberrant gene expression
	Current	human ATXN2-ALS & sporadic ALS phase I	i.t.	TBD
FUS	2019	human FUS-ALS	i.t.	patient passed; further clinical data not reported
	Current	human FUS-ALS	i.t.	TBD

1.11.6.3 Αδενο-συσχετιζόμενοι Ιοί

Μια τρίτη προσέγγιση αποτελεί η χρήση των αδενο-συσχετιζόμενων ιών. Οι ιοί προτιμώνται τις τελευταίες δεκαετίες για την παράδοση ενός γονιδίου και μπορεί να είναι λεντιοί, ρετροϊοί και αδενοϊοί, όπως ο αδενο-συσχετιζόμενος ιός (AAV). Τα συστήματα χορήγησης των ιών χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Στη πρώτη, ανήκουν οι ιοί των οποίων το γενετικό υλικό μπορεί να ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό του κυττάρου ξενιστή, όπως οι λεντιοί ή οι ρετροϊοί. Στη δεύτερη ανήκουν οι ιοί που παραμένουν στο εσωτερικό του πυρήνα και το κυτταρόπλασμα του ξενιστή όπως ο AAV ή οι αδενοϊοί [293]. Οι γονιδιακές θεραπείες με βάση τον ιό AAV είναι μια εγκεκριμένη και ασφαλής μέθοδος, επιτυγχάνεται μακροχρόνια έκφραση και ήπια ανοσολογική απόκριση [407]. Πρόκειται για μη παθογόνους παρβοϊούς που φέρουν γονιδίωμα DNA μήκους 4.7kb, το οποίο περιέχει 2 πλαίσια ανάγνωσης, το *cap* και το *rep*, που κωδικοποιούν τις δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες του ιού αντίστοιχα. Διαθέτουν υψηλό δυναμικό ένθεσης, ικανοποιητική χωρητικότητα κλωνοποίησης και ένα σχετικά απλό από άποψη δομής γονιδίωμα και απλό κύκλο ζωής [408].

Όσον αφορά την ALS, οι AAV, με τη μέθοδο της παρεμβολής του RNA, έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες που είχαν ως στόχο τη SOD1 και την επέκταση της επανάληψης C90RF72, με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

1.11.6.4 Τεχνική CRISPR

Η τέταρτη προσέγγιση είναι μέσω της τεχνικής CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) – CAS (Crispr-associated) 9, η οποία, συγκριτικά με όλες τις προηγούμενες (τεχνικές), είναι απλούστερη, αποτελεσματικότερη και οικονομικότερη. Πρόκειται για την εφαρμογή (στη διαδικασία τροποποίησης του γονιδιώματος) του μηχανισμού λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος των βακτηρίων για την αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων. Η συγκεκριμένη διαδικασία παρέχει τη δυνατότητα στοχευμένου τεμαχισμού του DNA και τροποποίησής του, μέσω της απομάκρυνσης των υπαρχόντων γονιδίων και / ή την προσθήκη νέων (γονιδίων) στην περιοχή που έγινε ο τεμαχισμός. Παρομοιάζεται με ένα πρόγραμμα επεξεργασίας κειμένου, το οποίο διαπιστώνει και διορθώνει τυπογραφικό λάθος.

Η μέθοδος, μέχρι στιγμής, όσον αφορά την ALS, έχει εφαρμοσθεί σε επίμυες μου φέρουν τη μετάλλαξη G93A στη SOD1 και τόσο σε επίμυες όσο και ανθρώπους που φέρουν μεταλλάξεις στη C9orf72.

Πίνακας 3Γ: Θεραπευτικές Στρατηγικές βασιζόμενες στη γονιδιακή θεραπεία για τα γονίδια SOD1 και C9orf72 με τη τεχνική CRISP (Πηγή: Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3345–3358. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.04.008>)

AAV-CRISPR				
SOD 1	2017	mouse SOD1 ^{G93A}	i.v.	increased survival and strength with decreased SOD1 protein in spinal cord
	2020	mouse SOD1 ^{G93A}	i.c.v.	increased survival and strength with decreased SOD1 protein in spinal cord
	2020	mouse SOD1 ^{G93A}	i.t.	increased survival and strength with decreased SOD1 inclusions in spinal cord
C9orf72	2019	Drosophila C9; human iPSC C9-ALS		reduced apoptotic pathway activation; reduced nuclear foci
	2020	human iPSC C9-ALS		reduced C9orf72 expression; near elimination of dipeptide repeats; reduced axonal degeneration

1.11.6.5 ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνών που προάγουν την ανάπτυξη και την επιβίωση των νευρώνων. Έχουν προταθεί πολλοί νευροτροφικοί παράγοντες ως μία πολλά υποσχόμενη οδός για τη γονιδιακή θεραπεία σύμφωνα με τα θετικά αποτελέσματα που έχουν καταγραφεί σε ζωικά μοντέλα ALS. Το αξιοσημείωτο είναι ότι στους ασθενείς με ALS παρατηρείται αυξημένη έκφραση νευροτροφικών παραγόντων, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα αυξημένα αυτά επίπεδα λειτουργούν ως αμυντικός μηχανισμός έναντι της προοδευτικής εκφύλισης των νευρώνων, τα οποία όμως δεν επαρκούν για να αναστείλουν ή να καθυστερήσουν την πορεία της νόσου. Ανάμεσα στους παράγοντες που έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα θετικά αποτελέσματα ως προς τη νευροπροστασία είναι ο VEGF, HGF, GDNF, CNTF, IGF1 και GCSF. Ωστόσο η μεγάλη επιτυχία σε ζωικά μοντέλα δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους [157].

Πίνακας 3Δ: Θεραπευτικές Στρατηγικές βασισμένες στη γονιδιακή θεραπεία – Νευροτροφικοί Παράγοντες (Πηγή: Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3345–3358)

Neurotrophic support				
IGF	2010	mouse SOD1 ^{G93A}	i.c.v.	improved motor function and increased survival
	2016	mouse SOD1 ^{G93A}	i.m.	preserved motor neurons; increased survival
	2018	mouse SOD1 ^{G93A}	i.m.	preserved motor neurons; increased survival
	2018	mouse SOD1 ^{G93A}	i.v.	preserved motor neurons; increased survival
VEGF	2010	mouse SOD1 ^{G93A}	i.c.v.	improved motor function and increased survival
	2013	feline Lix1 ^{-/-} (LMN disease)	i.c.v., i.v., or i.c.m.	only i.c.m. delivery resulted in sustained VEGF in spinal cord, without therapeutic benefit
	2016	mouse SOD1 ^{G93A}	i.t.	improved motor function and increased survival
GDNF	2017	rat SOD1 ^{G93A}	i.v.	improved strength, but no effect on survival; worsened cognitive function, decreased activity
G-CSF	2011	mouse SOD1 ^{G93A}	intra-spinal	preserved motor units; increased survival
HGF	2019	mouse SOD1 ^{G93A}	i.t.	improved motor function and increased survival
	2019	mouse SOD1 ^{G93A}	i.t.	improved motor function and increased survival

1.11.7 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του θανάτου των κινητικών νευρώνων στην ALS [140]. Πολλοί παράγοντες που στοχεύουν στα φλεγμονώδη μονοπάτια παρουσιάζουν κάποιο όφελος στα μοντέλα ALS. Η N-ακετυλο-τρυπτοφάνη, ένας αναστολέας απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c και επίσης ανταγωνιστής του υποδοχέα της νευροκινίνης 1 (NK-1R), κατέστειλε τη φλεγμονή, αποκατέστησε τα επίπεδα της NK-1R, μείωσε την απώλεια και την ατροφία των κινητικών νευρώνων, συνέβαλε στην καθυστερημένη εμφάνιση της νόσου, στην εκτεταμένη επιβίωση σε mSOD1 (G93A) ALS διαγονιδιακά ποντίκια [144]. Η ερυθροποιητίνη επίσης μείωσε σημαντικά το επίπεδο των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και ανέβασε το ρυθμιστικό επίπεδο των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, καθυστέρησε την έναρξη των συμπτωμάτων και συνέβαλε στη συντήρηση των κινητικών νευρώνων [145]. Ο παράγοντας NP001, ένας νέος ανοσορυθμιστής των φλεγμονωδών μονοκυττάρων / μακροφάγων, ήταν γενικά ασφαλής και καλά ανεκτός, μειώνοντας τους παράγοντες φλεγμονής σε ασθενείς με ALS [146]. Ο TNF-α

προτάθηκε ότι μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της ALS [147]. Η θαλιδομίδη αναστέλλει την παραγωγή TNF- α , μειώνει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μειώνει το ποσοστό ατροφίας και τον θάνατο των κινητικών νευρώνων, και επέκτεινε σημαντικά την επιβίωση σε mSOD1G93A ποντικούς [148]. Ωστόσο, σε μια ανοιχτή φάση II κλινική δοκιμή αποδείχθηκε ότι η θαλιδομίδη δεν μπορεί να τροποποιήσει αποτελεσματικά την πρόοδο της νόσου και έχει ανεπιθύμητες ενέργειες [147]. Η κινάση 3 συνθάσης γλυκογόνου (GSK-3) είναι αυξημένη στο μυελό της σπονδυλικής στήλης των ασθενών με ALS [149]. Ο αναστολέας της GSK-3 VIII μείωσε την κασπάση-3 και το κυτόχρωμα c, μείωσε τους δείκτες της φλεγμονής, καθυστέρησε την εμφάνιση συμπτωμάτων και οδήγησε σε αυξημένη επιβίωση του κινητικού νευρώνα στο medulla spinalis των ποντικών SOD1G93A [150]. Ένας άλλος GSK-3 αναστολέας, ο παράγοντας JGK-263, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κινητικής λειτουργίας και παρέτεινε το χρόνο μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε διαγονιδιακά SOD1-G93A ποντίκια [151]. Η μελιτίνη (το κύριο ενεργό συστατικό του apitoxin -δηλητήριο μελισσών-) όχι μόνο έχει αντινευροφλεγμονώδη αποτελέσματα στον νωτιαίο μυελό, αλλά επίσης μείωσε την έκφραση των φλεγμονωδών πρωτεϊνών. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η μελιτίνη μπορεί να είναι υποψήφια για θεραπευτική επιλογή στην ALS [152]. Στοχευμένη στο CN η θεραπεία με τον αντιφλεγμονώδη παράγοντα 2B3-201 (λιποσωμιακή μεθυλπρεδνιζολόνη) αποδείχθηκε ότι μειώνει την ενεργοποίηση κατά προτίμηση στα αστροκύτταρα σε σύγκριση με τη μικρογλοία, μειώνοντας έτσι την απώλεια νευρώνων και την κενотоπία σε πυρήνες του στελέχους στο μοντέλο ποντικού SOD1G93A του ALS [153]. Η κινάση Janus 2 (συχνά αναφερόμενη ως JAK2) είναι μία ανθρώπινη κυτταροπλασματική κινάσης της τυροσίνης και αποτελεί έναν από τους παράγοντες κλειδί στη φλεγμονή. Ο παράγοντας R723, ένας επιλεκτικός αναστολέας της JAK2, μείωσε σημαντικά τον αριθμό των Ly6c μονοκύτταρων του αίματος, τα επίπεδα έκφρασης την IFN- γ , τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου καθώς και την επαγωγίμη μορφή (iNOS) στο νωτιαίο μυελό, αλλά δεν τροποποίησε την εξέλιξη της νόσου ή την επιβίωση ποντικών mSOD1G93A [154]. Η βιθαφερίνη A (WA), ένας αναστολέας του μεταγραφικού παράγοντα NF- κ B, έχει βρεθεί ότι μειώνει τη νευροφλεγμονή και την απώλεια κινητικών νευρώνων [155,156].

1.11.8 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανοσοθεραπεία στηρίζεται στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων τα οποία είναι ειδικά στο να αναγνωρίζουν τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη και να προσδένονται ανταγωνιστικά μαζί της ή να μειώνουν τη συγκέντρωσή της [157]. Σε κλινική δοκιμή, φάσης II, σε ανθρώπους βρίσκεται το μονοκλωνικό αντίσωμα οζανεζουμάβη (NCT01753076) έναντι του αναστολέα ανάπτυξης των νευρικών κυττάρων (neurite outgrowth inhibitor – NOGO-A). Πρόκειται για έναν αναστολέα νευριτικής ανάπτυξης που παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της νευροαξονικής αναγέννησης, εκφράζεται στα ολιγοδενδροκύτταρα. Σε πολύ χαμηλά επίπεδα εκφράζεται στους υγιείς σκελετικούς μύες ενώ αντίθετα αυξάνεται σε ασθενείς με ALS.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα οζανεζουμάβη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του NOGO-A το οποίο ήταν καλά ανεκτό στη phase I, στον άνθρωπο. Αν και η πρώτη μελέτη δε σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα, τα τελικά αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά. Ωστόσο στη phase II δεν επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα [158].

1.11.9 ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1.11.9.1 Αριμοκλομόλη

Πρόκειται για πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας (heat shock protein) που πιστεύεται ότι λειτουργεί μέσω διέγερσης ενός επιδιορθωτικού μονοπατιού στο οποίο συμμετέχουν μοριακές σαπερόνες. Οι μοριακές σαπερόνες είναι πρωτεΐνες που βοηθούν στη συναρμολόγηση/αποσυναρμολόγηση μακρο-/μικρομοριακών δομών, κυρίως στην αναδίπλωση. Από τις κλινικές μελέτες έχει δειχθεί ότι είναι ασφαλής και κλινικά ανεκτή σε δόση 200mg για διάστημα ως 12 μηνών. Αν και στατιστικά τα αποτελέσματα δεν είναι τα αναμενόμενα, κρίνεται αναγκαίο περαιτέρω έρευνα με την αριμοκλομόλη ως πιθανό θεραπευτικό μέσο για την ALS [159].

1.11.9.2 Μαστινίμπη

Πρόκειται για έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης που απέδειξε πολύ θετικά αποτελέσματα σε μοντέλα αρουραίων ALS, ασκώντας νευροπροστασία μέσω των ανοσοδιαμορφωτικών ιδιοτήτων της και συγκεκριμένα μέσω στόχευσης στη μικρογλοία, στη δραστηριότητα των μακροφάγων και των μαστοκυττάρων, τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερειακό νευρικό σύστημα. Ουσιαστικά, αποδείχτηκε ότι μειώνει τη φλεγμονή και τη βλάβη του νευρικού συστήματος. Ακολούθησε μια βασική μελέτη, η μελέτη AB10015, στην οποία μετείχαν 394 ασθενείς με ALS, όπου η μαστινίμπη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) και τα οποία αμφότερα λαμβάνονταν μαζί με ριλουζόλη. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή στα συμπτώματα των ασθενών έπειτα από 48 εβδομάδες θεραπείας, όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση τυποποιημένης κλίμακας για την ALS. Η μελέτη AB10015 αντιπροσωπεύει την πρώτη επιτυχημένη τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη δοκιμή, φάσης 2 όπου χρησιμοποιείται ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης στην ALS. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μαστινίμπη μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με ALS. Μια επιβεβαιωτική μελέτη φάσης 3 (AB19001) έλαβε εντός του 2021 έγκριση από τον FDA και θα ξεκινήσει για να επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα [239].

1.11.9.3 Διαμεμβρανική Πρωτεΐνη 259 / Μεμβραλίνη

Η μεμβραλίνη αποτελεί συστατικό του ενδοπλασματικού δικτύου, με ασαφή μηχανισμό δράσης. Σε μελέτες με επίμυες αποδείχθηκε ότι η διαγραφή μεμβραλίνης στα αστροκύτταρα είχε ως αποτέλεσμα τη δραματική συσσώρευση γλουταμινικού οξέος, με αποτέλεσμα τη γλουταμινεργική τοξικότητα προς τους κινητικούς νευρώνες λόγω μειωμένης έκφρασης του αστροκυτταρικού μεταφορέα του γλουταμινικού EAAT2. Και αυτό γιατί η διαγραφή της μεμβραλίνης καταστέλλει την έκφραση του EAAT2 μέσω της οδού TNF-α / TNFR1 / NFκB. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της μεμβραλίνης και του EAAT2 είναι μειωμένα σε ασθενείς-μοντέλα με ALS καθώς και σε επίμυες με μεταλλαγμένη SOD1 ενώ η έκφραση της μεμβραλίνης βελτίωσε τις παθολογικές και θανατηφόρες επιδράσεις στο μοντέλο ποντικού SOD1G93A ALS. Αποκαλύπτεται λοιπόν ένας σημαντικός ρόλος για τη λειτουργία της μεμβραλίνης σε σχέση με τη γλουταμινεργική τοξικότητα και πως μπορεί να

συμβάλλει στην ομοιοστασία του γλουταμινικού μεσολαβούμενου από EAAT2. Τίθεται λοιπόν η σκέψη για μία γονιδιακή θεραπεία που θα αποκαθιστά τα επίπεδα της μεμβραλίνης η οποία θα συμβάλλει στον περιορισμό της γλουταμινεργικής νευροτοξικότητας [240].

1.11.9.4 Ροπιρινόλη – Ρετιγκαμπίνη – Βοσουτινίμπη

Η ροπιρινόλη, η ρετιγκαμπίνη και η βοσουτινίμπη αποτελούν τρία πιθανά αντι-ALS φάρμακα που βασίζονται στη τεχνολογία των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (induced pluripotent stem cells, iPSC). Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα είναι ένας τύπος πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων που μπορεί να δημιουργηθούν απευθείας από ένα σωματικό κύτταρο. Τα επαγόμενα βλαστικά κύτταρα αντικαθιστούν σταδιακά τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα (embryonic stem cells, ESC) στο πεδίο της έρευνας. Αυτό το οποίο έχει στρέψει την προσοχή πολλών επιστημόνων στα επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα είναι ότι υπερβαίνουν κάποια μειονεκτήματα που έχει η χρήση των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων όπως τα ηθικά και τα θρησκευτικά διλήμματα τα οποία εγείρει η χρήση τους, εφόσον απαιτείται η καταστροφή ανθρώπινων εμβρύων.

Πιο αναλυτικά, η **ροπιρινόλη** είναι ένας μη εργολινικός D2/D3 αγωνιστής της ντοπαμίνης ο οποίος διεγείρει τους ντοπαμινικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος. Βελτιώνει την ανεπαρκή έκκριση της ντοπαμίνης που χαρακτηρίζει τη νόσο του Πάρκινσον, διεγείροντας τους ντοπαμινικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος. Πιθανός μηχανισμός δράσης στην ALS είναι η καταστολή του οξειδωτικού στρες, η αναστολή συγκέντρωσης TDP-43 και FUS, η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, η καταστολή συμπίεσης νευριτών και του κυτταρικού θανάτου.

Η **ρετιγκαμπίνη** είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο που δρα ενισχύοντας το νευρωνικό ρεύμα M που παράγεται από τους διαύλους KCNQ2-5, αλληλεπιδρώντας με ένα διατηρημένο κατάλοιπο τυροσίνης στην περιοχή πόρου καναλιού. Ο πιθανός μηχανισμός στην ALS είναι η αναστολή της κινητικής νευρωνικής διέγερσης, η μείωση της ενεργοποίησης του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και η καταστολή του κυτταρικού θανάτου.

Η **βοσουτινίμπη** αποτελεί έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης που δρα αναστέλλοντας τα ένζυμα τυροσινικής κινάσης Src και Bcr-Abl, τα οποία υπάρχουν σε ορισμένους υποδοχείς στην επιφάνεια λευχαιμικών κυττάρων και συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της ανεξέλεγκτης διαίρεσης των κυττάρων. Ο πιθανός μηχανισμός στην ALS είναι η πρόκληση αυτοφαγίας, η αναστολή συσσωμάτωσης της SOD1 και η καταστολή του κυτταρικού θανάτου [241].

2. ΝΕΑΝΙΚΗ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis

2.1 Γενικά Στοιχεία

Ο όρος Νεανική Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (JALS) χρησιμοποιείται ως όρος για τους ασθενείς με εμφάνιση της νόσου πριν από το 25^ο χρόνο ζωής. Τα συμπτώματα συχνά εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία [245].

Η νόσος φέρει κοινά χαρακτηριστικά με τη μορφή των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση τόσο των ανώτερων όσο και των κατώτερων κινητικών νευρώνων. Όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία δυσλειτουργίας τόσο του ανώτερου όσο και του κατώτερου κινητικού νευρώνα και αυτή η συμπτωματολογία διαχωρίζει τη νόσο από τις νωτιαίες μυϊκές ατροφίες.

Υπάρχουν αρκετές διαφορές στην JALS σε σύγκριση με την ενήλικη ALS. Πρώτον, η JALS έχει μεγαλύτερη γενετική επικράτηση, με περίπου 40% των περιπτώσεων να σχετίζονται με συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις [246], ενώ στη ενήλικη ALS η γενετική επικράτηση είναι 10% [247-249]. Δεύτερον, η πρόγνωση στην JALS και η πορεία της νόσου ποικίλλει ανάλογα με τη γονιδιακή μετάλλαξη, με ένα εύρος από πολύ επιθετικό έως πιο ήπιο, ενώ η ενήλικη ALS έχει σχεδόν ομοιόμορφη επιθετική πορεία με θάνατο σε 2-3 χρόνια. Τρίτον, τα περιστατικά με JALS μπορεί να έχουν συνδρομική παρουσίαση, επηρεάζοντας και άλλες περιοχές του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος εκτός από την εκφύλιση των κινητικών νευρώνων.

2.2 Γενετικό υπόβαθρο

Η συμβολή της γενετικής και των διαφόρων μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί, στη ανακάλυψη γενετικών μεταλλάξεων είναι καθοριστική για να τεθεί η διάγνωση. Η JALS περιλαμβάνει αρκετούς γενετικούς υποτύπους. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις της JALS εντοπίζονται στα γονίδια FUS, SIGMAR1, SPG11, SETX και ALS2 [219, 280] και παρακάτω περιγράφονται οι υπότυποι:

Υπότυπος ALS 6

Ο υπότυπος αυτός σχετίζεται με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο FUS. Όπως έχει περιγραφεί και στο προηγούμενο κεφάλαιο, το γονίδιο FUS έχει χαρτογραφηθεί στη θέση 16p11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σύντηξης του σαρκώματος (fused in sarcoma, FUS) [201]. Η πρωτεΐνη FUS είναι μια πρωτεΐνη που συμβάλλει στην επεξεργασία του RNA οπότε και ενισχύει την υπόθεση ότι διαταραχές στο μεταβολισμό του RNA μπορεί να προκαλέσουν ALS [202]. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου FUS σχετίζονται συχνότερα με τη JALS [250,219]. Μια ανασκόπηση 38 δημοσιευμένων περιπτώσεων FUS-JALS [245] έδειξε ότι η πλειονότητα των FUS-JALS είναι de novo μεταλλάξεις. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 21 έτη. Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζουν σημεία δυσλειτουργίας του ανώτερου & κατώτερου κινητικού νευρώνα, με σπαστικότητα και αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά [251]. Η FUS-JALS έχει ταχέως επιδεινούμενη πορεία, καταλήγοντας στο θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας που εμφανίζεται εντός 1-2 ετών [252]. Γνωστική εξασθένηση έχει αναφερθεί σε λίγες περιπτώσεις με FUS-ALS, συμπεριλαμβανομένης της ατροφίας του μετωπιαίου λοβού και υποδιάχυση στη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) [253,254].

Υπότυπος ALS 16

Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο SIGMAR1 (Sigma non-opioid intracellular receptor 1. Είναι ένα γονίδιο τεσσάρων εξωνίων που κωδικοποιεί μια μοριακή σαπερόνη του ενδοπλασματικού δικτύου (ER), η οποία εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους κινητικούς νευρώνες της σπονδυλικής στήλης. Εδράζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 9q13.3. Αυτή η πρωτεΐνη έχει εξέχουσα έκφραση στους κινητικούς νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού [259]. Εντοπίζεται στις μιτοχονδριακές μεμβράνες και εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην απόκριση στο στρες του ER, στην έναρξη της αυτοφαγίας, στο μεταβολισμό του ασβεστίου, διαδικασίες που διαδραματίζουν ρόλο στο νευροεκφυλισμό. Έχει βρεθεί σε καλλιέργειες πρωτογενών κινητικών νευρώνων ότι η απενεργοποίηση του SIGMAR1 προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απορρύθμιση της αιμόστασης ασβεστίου, νευροεκφυλισμό. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις στη διαμεμβρανική περιοχή [255] και μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου προς τα πάνω στη

θέση 95 (p. L95fs) [256]. Να σημειωθεί ότι τα επίπεδα SIGMAR1 έχουν βρεθεί μειωμένα στο νωτιαίο μυελό ασθενών με ALS [223].

Στην αρχική περιγραφή έξι ατόμων με SIGMAR1-JALS [255], η κλινική έναρξη είναι σε ηλικία 1-2 ετών με μυϊκή αδυναμία και σπαστικότητα. Αρχικά επηρεάζονται οι άκρες χείρες και τα αντιβράχια με τελική πλήρη ατροφία των εκτεινόντων του αντιβραχίου και των τρικέφαλων. Δεν έχει αναφερθεί προμηκική συμμετοχή και η νόσηση διατηρείται. Η εμφάνιση του SIGMAR1-ALS σε ενήλικες μπορεί να σχετίζεται με την FTD, αν και η γνωστική έκπτωση δεν παρατηρείται στους SIGMAR1-JALS [256,257]. Μεταλλάξεις SIGMAR1 έχουν επίσης συσχετιστεί με την απομακρυσμένη κληρονομική κινητική νευροπάθεια (dHMN) [258].

Υπότυπος ALS 5

Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο SPG11. Η κληρονομική σπαστική παραπληγία, που οφείλεται σε μικτές ετερόζυγες ή ομόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου SPG11, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σπαταξίνη και εδράζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 15q15-21, έχει συσχετιστεί με JALS σε δύο μελέτες [260,220]. Αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού φλοιού. Έχουν καταγραφεί περισσότερες από 100 παθογόνες μεταλλάξεις [221]. Οι μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε απουσία ή λειτουργική εξασθένηση της πρωτεΐνης σπαταξίνης. Η σπαταξίνη συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας του κυτταροσκελετού και τη ρύθμιση της μεταφοράς συναπτικών κυστιδίων. Η ηλικία εμφάνισης για το SPG11-JALS κυμαίνεται από 7 έως 23 έτη, με έναρξη συχνότερα κατά τη δεύτερη δεκαετία, διάρκεια νόσου 34.3 έτη (εύρος 27- 40) και ακολουθώντας αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας [220]. Πρώιμη παρουσία προμηκικής συμπτωματολογίας είναι συχνή στη SPG11-JALS, ενώ γνωστικά ελλείμματα και τα θέματα ψυχικής υγείας είναι ασυνήθιστα ευρήματα. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *spatacsin* σχετίζονται επίσης με την κληρονομική σπαστική παραπληγία (HSP). Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά που εντοπίζονται σε ασθενείς με HSP με προοδευτικά σημεία εκφύλισης του ανώτερου κινητικού νευρώνα, αισθητική νευροπάθεια και απουσία προμηκικής συμμετοχής διακρίνουν αυτή τη νόσο από την κλινική εικόνα της SPG11-JALS [261]. Επιπλέον, η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία της HSP δείχνει μια λέπτυνση του μεσολοβίου που δεν παρατηρείται στην

SPG11-JALS. Οι μεταλλάξεις της SPG11-JALS συνήθως οδηγούν σε αποκοπή της πρωτεΐνης, χωρίς να έχει εντοπιστεί κάποια συγκεκριμένη περιοχή-κέντρο [220].

Υπότυπος ALS 4

Σχετίζεται με μετάλλαξη στο γονίδιο SETX. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της σεναταξίνης είναι η μόνη γονιδιακή μετάλλαξη που συνήθως σχετίζεται με αυτοσωμική κυρίαρχη μορφή στη JALS και ονομάζεται ALS4 [262-264]. Μια σειρά με 31 ασθενείς έχει δείξει μια βραδέως εξελισσόμενη πορεία της νόσου με μέση ηλικία έναρξης τα 16 έτη [262]. Το γονίδιο SETX εδράζεται στη γενετική θέση 9q43 και κωδικοποιεί μια DNA/RNA ελικάση, τη σεναταξίνη, η οποία εμπλέκεται στην επιδιόρθωση, την αντιγραφή, τον ανασυνδυασμό και τη μεταγραφή του DNA, την επεξεργασία του RNA, στη σταθερότητα της μεταγραφής και την έναρξη της μετάφρασης. Παθογόνες μεταλλάξεις του γονιδίου έχει περιγραφεί να προκαλούν εκφυλιστικές διαταραχές των κινητικών νευρώνων [222].

Μεταλλάξεις στη σεναταξίνη σχετίζονται επίσης με αταξία και με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2. Αυτή η αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή χαρακτηρίζεται από παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοκινητική απραξία, νευραξονική αισθητικοκινητική νευροπάθεια και αυξημένη α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη ορού. Οι μεταλλάξεις της σεναταξίνης που σχετίζονται με τον αυτοσωμικό επικρατών τύπο της JALS εμφανίζονται σε διακριτές θέσεις που τείνουν να περιλαμβάνουν τα πρώτα 400 αμινοξέα, αν και υπήρξαν μεταλλάξεις σε όλο το γονίδιο και συμπεριλαμβανομένου του τομέα της ελικάσης [265-267].

Υπότυπος ALS 2

Το ALS2, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αλσίνη, συνδέεται με μια αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή της JALS, η οποία έχει περιγραφεί αρχικά στις χώρες της Βόρειας Αφρικής [268,269] και της Μέσης Ανατολής [249,270]. Στο ALS2-JALS, ο εκφυλισμός του κινητικού νευρώνα εμφανίζεται νωρίς και γενικά εξελίσσεται αργά [38]. Μια ανασκόπηση 21 περιπτώσεων στη βιβλιογραφία έδειξε ότι η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 4,9 έτη, με ηλικιακό εύρος 1-20 ετών [272]. Κλινικά, υπάρχει πρόωμη ανάπτυξη παθολογικών σημείων όπως σπαστικότητα, δυσαρθρία, δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης, αισθητηριακές διαταραχές. Η

δυσαρθρία μπορεί να εξελιχθεί σε αναρθρία μέσα στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Η ψευδοπρομηκική παράλυση έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μεγάλες οικογενειακές κοόρτες, αν και η γνωστική εξασθένηση δεν αποτελεί εξέχον χαρακτηριστικό, μπορεί ωστόσο να παρατηρηθεί [268,272]. Οι ασθενείς με ALS2-JALS μπορεί επίσης να αναπτύξουν σκολίωση στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους [271]. Εκτός από το JALS, το ALS2 σχετίζεται με ένα φάσμα διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της νεανικής πρωτογενούς πλευρικής σκλήρυνσης [273], της παιδικής αύξουσας κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας [268] και της δυστονίας [274].

Υπάρχουν επίσης και άλλες αναφορές για JALS που προκαλείται από μεταλλάξεις στα γνωστά γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την ενήλικη ALS όπως SOD1, UBQLN2, TARDB καθώς και στα γονίδια SPTLC1 (Serine palmitoyltransferase, long-chain base subunit 1) [275], ERLIN1 (Endoplasmic reticulum lipid raft-associated protein 1) [276], GNE (glucosamine [UDP-N-acetyl-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase]) [277], VRK1 (vaccinia-related kinase 1 gene) [278], BICD2 (BICD cargo adaptor 2 gene) [224], SYNE1 (Spectrin repeat containing the nuclear envelope protein 1 gene) [225], DDHD1 (DDHD domain containing 1) [244] και CLEC4C (C-type lectin domain family 4 member C) [161, 224, 225].

Υπάρχει ένας αριθμός κλινικών σημείων που μπορεί να μιμούνται την JALS και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να σχετίζονται και τα ίδια γονίδια που σχετίζονται με τη JALS. Οι πιο συνηθισμένες παθολογικές κλινικές καταστάσεις που μιμούνται την ALS είναι η JPLS (Juvenile Primary Lateral Sclerosis) και η HSP (Hereditary Spastic Paraplegia). Και οι δύο αυτές κλινικές καταστάσεις περιορίζονται σε κλινικά σημεία βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα (σπαστικότητα και δυσαρθρία). Επιπλέον, η HSP μπορεί να έχει νωρίτερη και ταχύτερη έναρξη των συμπτωμάτων και η JPLS μπορεί να σχετίζεται με παθολογικά οφθαλμοκινητικά ευρήματα [294]. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της αλσίνης σχετίζονται με την JPLS και την HSP. Επίσης, μεταλλάξεις στα γονίδια SPG11 και ERLIN1 έχουν συσχετιστεί με την HSP. Η SMA (Spinal Muscular Atrophy) και η dHMN (distal hereditary motor neuropathy), που εκδηλώνονται κυρίως με διαταραχές από τον κατώτερο κινητικό νευρώνα, μπορεί να μιμούνται επίσης τη JALS. Υπάρχει μια αναφορά για ένα κορίτσι 10 ετών, με ένα μιτοχονδριακό νευροεκφυλιστικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο, το οποίο παρουσίασε μια κλινική εικόνα

συμβατή με JALS αλλά αργότερα αποκαλύφθηκε παθολογική εναπόθεση σιδήρου στα βασικά γάγγλια. Είχε μία σύνθετη ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο C19orf12 [295].

Οι μεταλλάξεις μπορεί να κληρονομούνται από έναν γονέα ή να εμφανίζονται για πρώτη φορά σε ένα άτομο με τη νόσο. Η κληρονομικότητα μπορεί να είναι αυτοσωμική, υπολειπόμενη ή αυτοσωμική επικρατούσα ανάλογα με το γονίδιο που εμπλέκεται. Ωστόσο η πλειοψηφία των περιπτώσεων της JALS είναι οικογενούς μορφής.

Η νεανική πλαγία μυατροφική σκλήρυνση είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού και πρέπει να την υποψιαζόμαστε σε ένα παιδί που παρουσιάζει συνδυασμό σημείων ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Η σποραδική μορφή της JALS είναι σπάνια αλλά έχει καλύτερη πρόγνωση από αυτή της οικογενούς μορφής.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη JALS. Η διαχείριση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει γενικά στρατηγικές για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της κινητικότητας. Η φαρμακευτική προσέγγιση περιλαμβάνει σκευάσματα που θα μειώσουν την κόπωση και θα ελαχιστοποιήσουν τις μυϊκές κράμπες. Οι πολυεπιστημονικές ομάδες διαφόρων επαγγελματιών υγείας μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων σχεδίων θεραπείας [161-166].

3. Τα μη κινητικά συμπτώματα στην ALS

3.1 Στοιχεία από τη Γνωσιακή Αξιολόγηση

Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS), αν και είναι νόσος που προσβάλλει τον ανώτερο και κατώτερο κινητικό νευρώνα, είναι δυνατόν να προσβάλλει επίσης, σε ένα αρκετό υψηλό ποσοστό ασθενών, νευροανατομικές περιοχές που σχετίζονται με τις γνωσιακές λειτουργίες και τη συμπεριφορά. Είναι πια καλά αναγνωρισμένο ότι υπάρχει κλινική, παθολογική και γενετική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ALS και νοητικής δυσλειτουργίας.

Για πρώτη φορά το 1932 αρχίζει να μελετάται η συσχέτιση μεταξύ ALS και άνοιας και πολλοί ερευνητές αρχίζουν να δημοσιεύουν περιπτώσεις ασθενών όπου συνυπάρχει ALS και άνοια [297-299]. Ακολούθησαν νευροψυχολογικές, νευροαπεικονιστικές και νευροπαθολογικές μελέτες που έδειξαν ότι οι ασθενείς με ALS έχουν ένα εύρος γνωστικών διαταραχών. Εκτιμάται ότι το 3% έως και 10% των ασθενών με ALS πληρούν κριτήρια άνοιας ή αφασίας. Εξαιρουμένων αυτών των υποομάδων, η πλειονότητα των ασθενών με ALS παρουσιάζει ήπιες γνωστικές διαταραχές, που σχετίζονται κυρίως με την εκτελεστική λειτουργία, τη μνήμη, τη γλώσσα και την κοινωνική συμπεριφορά [296,297,315].

Ο επιπολασμός και οι τύποι γνωσιακής έκπτωσης που περιγράφονται σε συνδυασμό με την ALS ποικίλλουν σημαντικά. Οι πρώτες αναφορές υποδεικνύουν ότι η συχνότητα της γνωστικής έκπτωσης στην ALS ήταν περίπου 1 έως 4% [300]. Μια σημαντική μελέτη έδειξε ότι το 36% των ασθενών με ALS είχε κλινικά σημαντική γνωστική έκπτωση [301]. Επιπλέον, περιγράφονται πιο πρόσφατες μελέτες με το βαθμό έκπτωσης να κυμαίνεται από 55 έως 75 % στους ασθενείς με ALS [301,302].

Η γνωσιακή έκπτωση που παρατηρείται στους πάσχοντες από ALS χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην προσωπικότητα, ευερεθιστότητα, ιδεοληψίες, φτωχή κρίση και εκτεταμένη έκπτωση σε δοκιμασίες αξιολόγησης εκτελεστικών λειτουργιών. Η εικόνα αυτή είναι παρόμοια με την αλλαγή χαρακτήρα, την αντικοινωνική συμπεριφορά και το γνωστικό προφίλ που παρουσιάζουν οι ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια - Frontotemporal Dementia, FTD - [303,315].

Η συσχέτιση των απεικονιστικών ευρημάτων με τη γνωσιακή έκπτωση στην ALS περιλαμβάνει την ατροφία του μετωπιαίου λοβού και τον υπομεταβολισμό στο

φλοιό, ιδιαίτερα στις μετωποκροταφικές περιοχές και στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου [304, 305, 306]. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι σε ορισμένους ασθενείς που έχουν ALS χωρίς άνοια επηρεάζονται και άλλοι νευρώνες, πέρα από τους κινητικούς νευρώνες, ιδιαίτερα εκείνοι κατά μήκος των θαλαμομετωπιαίων συνδέσεων. Οι μελέτες απεικόνισης έχουν επίσης ενοχοποιήσει τη δυσλειτουργία του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού σε ορισμένους ασθενείς με ALS που παρουσιάζουν γνωστικές διαταραχές [307-309].

Λίγες μελέτες έχουν γίνει σχετικά με τις νευροπαθολογικές και βιοχημικές συσχετίσεις της γνωσιακής έκπτωσης σε καλά χαρακτηρισμένες κλινικές ομάδες ασθενών με ALS. Τα ευρήματα από τέτοιες μελέτες περιγράφουν μετωποκροταφική ατροφία με συνοδό νευρωνική απώλεια, σπογγώδη αλλαγές και ενδονευρωνικά έγκλειστα ουβικουϊτίνης με αυξημένη συγκέντρωση παθολογικών συσσωματωμάτων της TDP-43. Αυτά τα ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα στους ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια [310-312]. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς με τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά της μετωποκροταφικής άνοιας έχουν επίσης κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά εκφυλισμού των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού [313].

3.1.2 Ταξινόμηση - Διαγνωστικά Κριτήρια

Προκειμένου να διαμορφωθεί ένα κοινό πλαίσιο μέσα στο οποίο θα συζητηθούν τα χαρακτηριστικά των γνωστικών και συμπεριφορικών συνδρόμων της ALS και με τα οποία θα διεξάγεται κλινική και νευροπαθολογική έρευνα, διεξήχθη στο Λονδίνο του Καναδά τον Ιούνιο του 2007 ένα διεθνές ερευνητικό workshop σχετικά με την ανάπτυξη κριτηρίων που θα συμβάλλουν στη διάγνωση και τη ταξινόμηση των μετωποκροταφικών συνδρόμων στην ALS.

Προτάθηκε λοιπόν η προσέγγιση για τον κλινικό χαρακτηρισμό των μετωποκροταφικών συνδρόμων στην ALS να βασίζεται σε τέσσερις κύριους διαγνωστικούς άξονες, οι οποίοι είναι οι εξής:

Άξονας I: ορίζει τη νόσου του κινητικού νευρώνα ή παραλλαγή αυτής.

Άξονας II: καθορίζει τη γνωστική και συμπεριφορική δυσλειτουργία.

Άξονας III: καθορισμός πρόσθετων μη κινητικών εκδηλώσεων.

Άξονας IV: παρουσία τροποποιητών της νόσου.

ΑΞΟΝΑΣ Ι: Ορισμός νόσου του κινητικού νευρώνα ή παραλλαγή αυτής

Οι νόσοι του κινητικού νευρώνα είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που έχουν ως κοινό παρανομαστή τον προοδευτικό εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων. Τέτοιες νόσοι μπορούν να εμπλέκουν αποκλειστικά τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες (UMN) είτε τους κατώτερους κινητικούς νευρώνες (LMN) είτε να έχουν προμηκική προέλευση είτε μπορούν να εμφανιστούν ως συνδυασμένες διαταραχές UMN και LMN. Οι συνηθισμένοι φαινότυποι της νόσου είναι: η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση, η πρωτοπαθής πλάγια σκλήρυνση, η προοδευτική μυϊκή ατροφία, η νωττία μυϊκή ατροφία, το σύνδρομο Kennedy, η προοδευτική προμηκική παράλυση, η νευραλγική μυατροφία και η μονομελική μυϊκή ατροφία. Για τον καθορισμό της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης τα κριτήρια El Escorial (αναθεωρημένα) αποτελούν τον πυρήνα για να τεθεί η διάγνωση [119,314]. Στην αναθεωρημένη μορφή τους, τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιούν κλινικές, ηλεκτροφυσιολογικές και νευροαπεικονιστικές μεθόδους για να καθοριστεί το επίπεδο βεβαιότητας στη διάγνωση της ALS. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων El Escorial ως διαγνωστικά κριτήρια για την ALS έχουν επικυρωθεί σε νευροπαθολογικές μελέτες. Ωστόσο σημαντική είναι και η γενετική διάγνωση της νόσου που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει αξιοθαύμαστη πρόοδο. Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση μπορεί να ταξινομηθεί ως σποραδική ή οικογενής, όπως ήδη έχει περιγραφεί. Παρόλο που υπάρχει λίγη βιβλιογραφία σχετικά με την εμφάνιση της μετωποκροταφικής εκφύλισης στην οικογενή ALS, οι σύγχρονες μελέτες παρουσιάζουν δεδομένα ότι η μετωποκροταφική εκφύλιση μπορεί να είναι πιο συνηθισμένη μεταξύ αυτής της παραλλαγής της ALS [316,317]. Υπάρχουν επίσης και νευροπαθολογικά στοιχεία που δείχνουν ευρεία συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος στη μορφή της ALS που σχετίζεται με μεταλλάξεις της δισμουτάσης του υπεροξειδίου χαλκού / ψευδαργύρου (SOD1) (mtSOD1, η πιο κοινή παραλλαγή της FALS) [318]. Αυτό αντικατοπτρίζει όχι μόνο τις περιπτώσεις αυτές που παρουσιάζονται με τυπικές εκδηλώσεις της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης, αλλά επιπρόσθετα τις περιπτώσεις εκείνες όπου οι αρχικές εκδηλώσεις ενός συνδρόμου FTD είναι ακολουθούμενες είτε από κλινική είτε από ηλεκτροφυσιολογική εκδήλωση της ALS.

ΑΞΟΝΑΣ II: Καθορισμός της γνωστικής και συμπεριφορικής δυσλειτουργία

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που υποστηρίζουν την ύπαρξη της γνωστικής και συμπεριφορικής δυσλειτουργίας στην ALS, συμπεριλαμβανομένου ενός φάσματος μετωποκροταφικών συνδρόμων. Οι διαφορετικές εκφάνσεις είναι οι παρακάτω: η καθαρή μορφή της ALS στην οποία εμφανίζεται μόνο εκφυλισμός του κινητικού νευρώνα με αμιγώς κινητική δυσλειτουργία, ALS σε συνδυασμό με γνωστική έκπτωση (ALSci), ALS σε συνδυασμό με διαταραχή της συμπεριφοράς (ALSbi) και ALS με ταυτόχρονη άνοια που πληροί τα κριτήρια για FTD (ALS-FTD). Επιπλέον, σε αυτή την κατηγοριοποίηση μπορεί να συμπεριληφθεί η άνοια που προηγείται της ALS, που περιγράφεται μεταξύ του πληθυσμού της Ιαπωνίας. Επιπλέον, μια παραλλαγή της νόσου του Alzheimer μπορεί επίσης να συμβεί στην ALS, αν και δεν είναι σαφές εάν πρόκειται για μια τυχαία συνύπαρξη.

Πίνακας 4: Υποκατηγορίες ασθενών βάσει νοητικής/συμπεριφορικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με τα κριτήρια των Strong et al. (2009)

Υποκατηγορίες ALS ασθενών		Νοητική/Συμπεριφορική δυσλειτουργία
ALS-FTD	ALS/bvFTD	Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για FTD κατά Hodges ή Neary
	ALS/PNFA	Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για PNFA (Progressive Non-Fluent Aphasia) κατά Neary
	ALS/SD	Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για SD (semantic dementia) κατά Neary
ALS-bi		Ασθενείς που έχουν τουλάχιστον δύο μη-αλληλεπικαλυπτόμενα υποστηρικτικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά για FTD κατά Hodges ή Neary
ALS-ci		Επίδοση $\leq$ 5ου%στημορίου σε τουλάχιστον δύο διακριτές νευροψυχολογικές δοκιμασίες ευαίσθητες στις επιτελικές δοκιμασίες
FTD / MND-like		Νευροπαθολογική διάγνωση με πρωτοπαθή διάγνωση μετωποκροταφικής εκφύλισης και ενδείξεις MND-τύπου εκφύλισης, όχι όμως αρκετές για κατηγοριοποίηση ως ALS
ALS/dementia		ALS με άνοια, αλλά όχι FTD
ALS/parkinsonism		ALS με άνοια ή παρκινσονισμό στις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού
Dementia complex		

Ωστόσο, αυξήθηκαν τα στοιχεία που προέκυψαν ως προς την ετερογένεια της γνωστικής έκπτωσης στην ALS. Έτσι, ενώ η προηγούμενη έμφαση είχε δοθεί στην εκτελεστική δυσλειτουργία, υπήρξαν επιπλέον στοιχεία που αποδείκνυαν ότι η ύπαρξη γλωσσικής δυσλειτουργίας δεν είναι τόσο ασυνήθιστη ακόμη και σε ασθενείς χωρίς εκτελεστική δυσλειτουργία [321,322]. Επίσης, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι έχουν παρατηρηθεί ελλείμματα και στην κοινωνική νόηση, αν και δεν είναι απολύτως σαφές εάν τα ελλείμματα στην κοινωνική νόηση είναι εντελώς ανεξάρτητα από την εκτελεστική δυσλειτουργία στην ALS [323-330]. Επιπλέον, ενώ η αρχική ταξινόμηση σε ALS_{ci} και ALS_{bi} επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση των ομάδων, προτάθηκε ότι υπάρχουν ασθενείς με γνωστική έκπτωση οι οποίοι δεν μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με αυτά τα αρχικά κριτήρια [330]. Ξεκίνησε λοιπόν να υπάρχει διαμάχη σχετικά με τη δυσλειτουργία της μνήμης στη ταξινόμηση της γνωστικής έκπτωσης σε άτομα με ALS. Όλα αυτά τα στοιχεία οδήγησαν στην αναθεώρηση και συνοδό διεύρυνση των κριτηρίων ως προς τη νοητική/συμπεριφορική δυσλειτουργία.

Πίνακας 5: Υποκατηγορίες ασθενών βάσει νοητικής/συμπεριφορικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια των Strong et al. (2017)

Υποκατηγορίες ALS ασθενών	Νοητική/Συμπεριφορική δυσλειτουργία
ALS-FTD	Η διάγνωση της ALS-FTD απαιτεί: 1. Στοιχεία προοδευτικής επιδείνωσης της συμπεριφοράς και / ή της νόησης βάσει κλινικής παρατήρησης ή ιστορικού ΚΑΙ 2. Παρουσία τουλάχιστον 3 από τα συμπεριφορικά / γνωστικά συμπτώματα που περιγράφονται από τους Rascovsky & Hodges, 2011 (332) Ή 3. Παρουσία τουλάχιστον 2 από τα προαναφερόμενα συμπεριφορικά / γνωστικά συμπτώματα, μαζί με απώλεια της εν συνείδησης ή / και ψυχωτικών συμπτωμάτων Ή 4. παρουσία γλωσσικής δυσλειτουργίας που πληροί κριτήρια για πρωτοπαθή προοδευτική αφασία (σημασιολογική παραλλαγή ή μη-ρέουσα παραλλαγή). Μπορεί να συνυπάρχουν συμπεριφορικά / γνωστικά συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω
ALS_{bi}	Η διάγνωση του ALS _{bi} απαιτεί:

		1. Ταυτοποίηση της απάθειας με ή χωρίς άλλη αλλαγή συμπεριφοράς
		Ή
		2. Παρουσία τουλάχιστον δύο μη επικαλυπτόμενων υποστηρικτικών διαγνωστικών χαρακτηριστικών από τα κριτήρια Rascovsky (332)
ALSci		Η διάγνωση του ALSci απαιτεί στοιχεία είτε εκτελεστικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικής νόησης) είτε γλωσσικής δυσλειτουργίας ή συνδυασμός και των δύο. <u>Η εκτελεστική δυσλειτουργία ορίζεται ως:</u> 1. Μειωμένη λεκτική ευχέρεια. Ή 2. Ελλείμματα σε δύο άλλα μη επικαλυπτόμενα μέτρα εκτίμησης εκτελεστικών λειτουργιών (που μπορεί να περιλαμβάνει την κοινωνική νόηση) <u>Η γλωσσική δυσλειτουργία ορίζεται ως:</u> 1. Ελλείμματα σε δύο μη επικαλυπτόμενες δοκιμασίες στις οποίες η γλωσσική δυσλειτουργία δεν εξηγείται αποκλειστικά από ελλείμματα στη λεκτική ευχέρεια.
ALSbι		Ασθενείς που πληρούν κριτήρια για ALSbι και ALSci
ALS-dementia	ALS-D	ALS με άνοια, όχι τυπική FTD
	ALS-AD	ALS σχετιζόμενη με νόσο Alzheimer
	ALS-αγγειακή άνοια	ALS σχετιζόμενη με αγγειακή άνοια
	ALS-μεικτή άνοια	ALS σχετιζόμενη με μεικτή άνοια
FTD-MND-like		Μια νευροπαθολογική διάγνωση στην οποία η FTLD είναι η πρωταρχική διάγνωση αλλά στην οποία υπάρχουν νευροπαθολογικά στοιχεία για εκφυλισμό κινητικού νευρώνα, αλλά ανεπαρκή για να ταξινομηθεί ως ALS.
ALS-Parkinsonism-dementia-complex		ALS ταυτόχρονα με άνοια και / ή παρκινσονισμό που εμφανίζονται σε περιοχές του δυτικού Ειρηνικού

ΑΞΟΝΑΣ III: Καθορισμός πρόσθετων μη κινητικών εκδηλώσεων

Οι ασθενείς με νόσο του κινητικού νευρώνα μπορεί να έχουν και άλλες μη κινητικές εκδηλώσεις. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι η παρουσία ή η απουσία αυτών των μη κινητικών εκδηλώσεων πρέπει επίσης να είναι τεκμηριωμένη. Πρόκειται λοιπόν για ένα «περίπλοκο» φαινότυπο, όπου μπορεί να είναι εμφανείς και άλλες εκδηλώσεις της νόσου, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών σημείων (βραδυκινησία, δυσκαμψία

τύπου «οδοντωτού τροχού», τρόμος), παρεγκεφαλιδικός εκφυλισμός, δυσλειτουργία του αυτονόμου (μη φυσιολογικά καρδιαγγειακά αντανακλαστικά, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του γαστρεντερικού συστήματος), δυσλειτουργία της αισθητικότητας (μειωμένοι κραδασμοί, αμβλύνοις διακρίσεων λόγω θερμοκρασίας) ή ανωμαλίες οφθαλμικής κίνησης. Το σημαντικό είναι να σημειωθούν συγκεκριμένες μη κινητικές εκδηλώσεις που διαφέρουν από τις γνωστικές και συμπεριφοριστικές εκδηλώσεις [379].

ΑΞΟΝΑΣ IV: Παρουσία τροποποιητών της νόσου

Ενώ η μέση επιβίωση στην ALS είναι δύο έως τρία χρόνια μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, η τιμή αυτή είναι παραπλανητική δεδομένου ότι οι καμπύλες επιβίωσης στρέφονται προς τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση [380]. Υπάρχουν πολλοί τροποποιητές της νόσου που έχουν αντίκτυπο στην επιβίωση, εκτός από συγκεκριμένους φαινοτύπους ασθένειας. Μερικοί ασθενείς έχουν έναν αήττητο ρυθμό εξέλιξης με επιβίωση μεγαλύτερη των 10 ετών.

Γενικά, η μεγαλύτερη επιβίωση σχετίζεται με νεότερη ηλικία κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, αφορά κυρίως τους άνδρες και η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι από τα άκρα σε αντίθεση με εμφάνιση συμπτωμάτων προμηκικής αιτιολογίας [381,382]. Μια ελαφρά υπεροχή υπέρ του ανδρικού φύλου τείνει να χαθεί με την αυξανόμενη ηλικία [383,384]. Αυτά τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού έχουν κάποια σημασία επειδή μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα μιας μελέτης. Τόσο το κάπνισμα όσο και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (μεγαλύτερος από τον προβλεπόμενο για την ηλικία) έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ALS [66,385] αν και δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνδέουν αυτούς τους παράγοντες με την πορεία της νόσου. Καταλήγοντας, πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες μεταβλητές: ηλικία εμφάνισης συμπτωμάτων, διάρκεια νόσου (από την εμφάνιση συμπτωμάτων), θέση εμφάνισης νόσου (προμήκης ή άκρο) και το φύλο. Ωστόσο με την αναθεώρηση των κριτηρίων, οι ερευνητές συνέστησαν ότι ο άξονας IV δεν απαιτείται πλέον και να αντικατασταθεί από πληροφορίες από την αξιολόγηση του Άξονα I και II.

3.2. ALS και μετωποκροταφική άνοια

Η συσχέτιση μεταξύ της ALS και της άνοιας περιγράφεται σε πλήθος μελετών από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα [296,315]. Μεγάλος αριθμός των μελετών αυτών προέρχεται από την Ιαπωνία ενώ αρχικά δεν ήταν σαφές αν η συνύπαρξη άνοιας και ALS ήταν απλώς τυχαίο και συμπτωματικό εύρημα ή αποτελούσε στοιχείο πιθανής συσχέτισης των δυο οντοτήτων. Ο Hudson [296] μελέτησε για πρώτη φορά αυτή τη σχέση μεταξύ της ALS και της άνοιας, επισημαίνοντας τις δυσκολίες στη διάγνωση της άνοιας στην ALS και παρουσίασε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση όπου το 15% των ασθενών με κληρονομική ALS είχαν και άνοια συγκριτικά με ποσοστό 3-22% των σποραδικών περιπτώσεων ALS.

Πρόσφατες επαναστατικές ανακαλύψεις έχουν εντοπίσει κοινές γενετικές αιτίες για την ALS και την FTD, μετασχηματίζοντας την κατανόηση αυτών των διαταραχών [77]. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο C9ORF72 σχετίζονται τόσο με την FTD όσο και με την ALS [78]. Επιπλέον, ετερόζυγες μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας στο γονίδιο TBK1 έχουν συνδεθεί τόσο με την ALS όσο και με την FTD [78].

Υπάρχει σημαντική κλινική, γενετική και παθολογική επικάλυψη μεταξύ της ALS και της FTD [107]. Στην πραγματικότητα, έως και το 50% των περιπτώσεων εμφανίζουν συννοσηρότητα μεταξύ των δύο νόσων [126]. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν κοινοί υποκείμενοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και των δύο διαταραχών.

Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι η διαταραχή της ομοιόστασης του RNA και των πρωτεϊνών, η οποία έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την ALS όσο και για την FTD [77]. Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες δέσμησης RNA, όπως οι FUS και TDP-43, έχουν βρεθεί και στις δύο ασθένειες [77]. Αυτές οι μεταλλάξεις διαταράσσουν τη φυσιολογική λειτουργία αυτών των πρωτεϊνών, οδηγώντας στη συσσώρευση μη φυσιολογικών συσσωματωμάτων RNA και πρωτεϊνών στους προσβεβλημένους νευρώνες.

Ένας άλλος κοινός μηχανισμός είναι οι απορρυθμισμένες μοριακές οδοί. Μελέτες έχουν εντοπίσει διάφορα δυσρυθμισμένα μονοπάτια στο φάσμα ALS-FTD, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αφορούν το γονίδιο C9ORF72, το οποίο εμπλέκεται στον μεταβολισμό του RNA και τη μετάφραση των πρωτεϊνών [141]. Άλλα

μονοπάτια που εμπλέκονται και στις δύο ασθένειες περιλαμβάνουν εκείνα που σχετίζονται με πρωτεΐνες που δεσμεύουν το DNA, ουβικουιτίνες και πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου [77].

Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ALS και η FTD μπορεί επίσης να έχουν επιγενετικές συνιστώσες. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις των ιστονών, μπορούν να ρυθμίσουν τη γονιδιακή έκφραση και έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια και των δύο ασθενειών [126].

Κλινικά, οι γνωστικές διαταραχές παραπέμπουν στη μετωποκροταφική άνοια, όπως ήδη έχει περιγραφεί. Γι' αυτό η βασική πτυχή της διαγνωστικής κατηγοριοποίησης σχετίζεται με την παρουσία ή την απουσία FTD, που μπορεί να εκδηλωθεί σε τρία διαφορετικά κλινικά σύνδρομα [313,319]. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, αυτά περιλαμβάνουν τους υποτύπους bvFTD, PNFA ή SD, οποιοδήποτε από τους οποίους μπορεί να παρουσιαστεί σε συνδυασμό με την ALS. Είναι κρίσιμο να αναγνωρίσουμε ότι μια συμπεριφορική έκπτωση είναι το κεντρικό στοιχείο του bvFTD, το συνηθέστερο από τα τρία σύνδρομα. Αντίθετα, η έκπτωση της εκφραστικής και λεκτικής ευφράδειας υποδηλώνουν χαρακτηριστικά της PNFA και της SD, αντίστοιχα. Ωστόσο, η ταξινόμηση των ασθενών με μετωποκροταφική άνοια στους τρεις υποτύπους (bvFTD, PNFA και SD) έχει αποδειχθεί ότι δεν χρησιμεύει για να περιγράψει επαρκώς το πλήρες φάσμα των γνωστικών και συμπεριφορικών συνδρόμων που σχετίζονται με την ALS, γι' αυτό – όπως ειπώθηκε και παραπάνω - ακολούθησε μια διεύρυνση ως προς τη μελέτη, αξιολόγηση και ταξινόμηση των γνωστικών και συμπεριφορικών ελλειμμάτων.

Συμπερασματικά, η ALS και η FTD είναι δύο νευροεκφυλιστικές ασθένειες που μοιράζονται κοινούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου και παθολογικά χαρακτηριστικά. Υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των δύο νόσων, με έως και το 50% των περιπτώσεων να παρουσιάζουν συννοσηρότητα. Η διαταραχή της ομοιόστασης του RNA και των πρωτεϊνών, οι απορρυθμισμένες μοριακές οδοί και οι επιγενετικές τροποποιήσεις έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη τόσο της ALS όσο και της FTD. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για αυτές τις καταστροφικές ασθένειες.

3.3 ALS και διαταραχές συμπεριφοράς (ALS-behavioral impaired/ALS-bi)

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς αποτελούν ένα αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό των ασθενών με ALS [315]. Η διάγνωση του ALSbi απαιτεί το άτομο να παρουσιάζει τουλάχιστον δύο μη αλληλεπικαλυπτόμενα διαγνωστικά χαρακτηριστικά είτε από τα κριτήρια Neary (όπως μείωση της προσωπικής υγιεινής και καλλωπισμού, ανεπαρκή γνωστική ευελιξία ή πνευματική ακαμψία, διατροφικές αλλαγές, στερεότυπες συμπεριφορές, συμπεριφορά χρησιμοποίησης – οι ασθενείς έχουν την παρόρμηση να σηκώνουν διαθέσιμα αντικείμενα και να τα χρησιμοποιούν ή να μιμούνται τη χρήση τους-) είτε τα κριτήρια Hodge (όπως απώλεια του αισθήματος αμηχανίας, απογοήτευση, ανησυχία, αμηχανία, μειωμένη ενσυναίσθηση ή αδιαφορία για τους άλλους, έλλειψη προνοητικότητας ή προγραμματισμού, παρορμητικότητα, κοινωνική απόσυρση, απάθεια ή απώλεια αυθορμητισμού, μειωμένη λεκτική παραγωγή με συνοδό στερεότυπα ή ηχολαλία, προφορική ή κινητική επιμονή, φτωχή αυτοπεποίθηση, θλίψη, σεξουαλική υπερδραστηριότητα) [331, 319].

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή νευροψυχολογικών κλιμάκων όπως το Neuropsychiatry Inventory και το Frontal Systems Behaviour Scale έδειξαν ότι το 63% των ασθενών με ALS χωρίς άνοια παρουσιάζουν συμπτώματα απάθειας, εκνευρισμού και δυσκολίας ελέγχου συναισθημάτων και συμπεριφορών [319]. Η απάθεια συγκεκριμένα αποτελεί ένα χαρακτηριστικό που καταγράφεται συχνά σε ασθενείς με ALS και μάλιστα στον προμηκικό υπότυπο της νόσου. Η απάθεια μπορεί να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα αδυναμίας να δημιουργηθεί μια σύνδεση μεταξύ συναισθηματικών-αισθητηριακών σημάτων ή να εκπονηθεί ένα σχέδιο δράσης, με αλλαγή της συμπεριφοράς δευτερογενώς λόγω βλάβης που αφορά τις δομές του προμετωπιαίου φλοιού και των σχετικών υποπεριοχών των βασικών γαγγλίων [471].

Υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία που περιγράφουν ασθενείς με ALS οι οποίοι παρουσιάζουν μια σειρά «εκρηκτικών συναισθηματικών αντιδράσεων» [333] και μάλιστα καταγράφεται ότι τέτοια συμπτώματα παρουσιάζει το 10-20% των ασθενών [334]. Αυτή η συμπεριφορά χαρακτηρίζεται ως συναισθηματική έκρηξη και επικεντρώνεται σε παθολογική εμφάνιση ξαφνικών επεισοδίων ανεξέλεγκτου κλάματος ή γέλιου. Είναι δύσκολο να ελεγχθεί και μπορεί να προκαλέσει αμηχανία και θλίψη τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και σε αυτούς που τους φροντίζουν [315].

Υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν αυτή τη συναισθηματική έκρηξη με την κατάθλιψη σε περιπτώσεις συχνού κλάματος [337]. Ωστόσο είναι σχεδόν απίθανο η κλινική κατάθλιψη να είναι η πραγματική αιτία παθολογικού γέλιου ή κλάματος. Η συναισθηματική έκρηξη καταγράφεται επίσης σε αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με τον προμηκικό υπότυπο σε ποσοστό 27-49% [335]. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια ότι η συναισθηματική έκρηξη είναι συχνό σύμπτωμα και σε άλλες παθήσεις όπως σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, με άνοια, και πολλαπλή σκλήρυνση. Η αντιμετώπιση αυτής της συναισθηματικής έκρηξης στηρίζεται κυρίως στη χρήση αντικαταθλιπτικών και μάλιστα των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης [315]. Σε ό,τι αφορά τους μηχανισμούς της, υπάρχουν μελέτες που επικεντρώνονται σε δυσλειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους [337], ενώ άλλες νευροψυχολογικές έρευνες δείχνουν να υπάρχει σύνδεση με δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού [336].

3.4 ALS και γνωστική διαταραχή (ALS-cognitive impaired / ALS-ci)

Ο ακριβής επιπολασμός της γνωστικής έκπτωσης παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Σε μια από τις πρωταρχικές και μεγαλύτερες μελέτες αναδείχθηκε ότι το 51% των ασθενών με ALS παρουσίασαν γνωστικές διαταραχές [368].

Για να διαγνωστεί ένας ασθενής με ALSci πρέπει να επιδείξει γνωστική έκπτωση σε τουλάχιστον δύο τυποποιημένες νευροψυχολογικές κλίμακες σε σύγκριση με την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, ευαίσθητες στην εκτελεστική λειτουργία. Επιπλέον, τομείς εκτός της εκτελεστικής λειτουργίας θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται, σύμφωνα με μια νευροψυχολογική εκτίμηση, ώστε να αποκλείονται και άλλες γνωστικές διαταραχές.

3.4.1 Εκτελεστική Λειτουργία

Οι εκτελεστικές λειτουργίες ορίζονται ως οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, που οργανώνουν και ρυθμίζουν τις υπόλοιπες γνωστικές λειτουργίες. Οι νευροανατομικές περιοχές του εγκεφάλου όπου εδράζονται οι εκτελεστικές λειτουργίες ανήκουν στον προμετωπιαίο φλοιό. Πρόκειται για ένα ετερογενές σύνολο λειτουργιών που διευκολύνουν την επίλυση προβλημάτων και τις αντιδράσεις σε νέα

ερεθίσματα. Οι εκτελεστικές λειτουργίες, επίσης, εμπλέκονται στη διατήρηση του συμπεριφορικού ελέγχου, της μνήμης εργασίας, της συγκέντρωσης και της προσοχής [315].

Η εκτελεστική δυσλειτουργία είναι χαρακτηριστική του προφίλ των γνωστικών ελλειμμάτων στους πάσχοντες από ALS [338], ένα εύρημα που έχει επιβεβαιωθεί μέσω μελετών [339] και μετα-αναλύσεων [340]. Η λεκτική ευχέρεια είναι η πιο συχνά επηρεασμένη εκτελεστική διεργασία στην ALS [341-344]. Όπως περιγράφεται από την Τσερμεντσέλη [315], η δοκιμασία λεκτικής ευφράδειας είναι μία πολύ ευαίσθητη δοκιμασία αξιολόγησης των εκτελεστικών λειτουργιών. Σε αυτή τη δοκιμασία απαιτείται ταχεία παραγωγή λέξεων (γραπτώς ή προφορικά) που ανήκουν στην ίδια σημασιολογική κατηγορία είτε λέξεων που ξεκινούν από το ίδιο γράμμα. Η διαπίστωση ταυτόχρονης δυσλειτουργίας και στα δύο είδη λεκτικής ευχέρειας (σημασιολογικής και φωνολογικής) ή μόνο στη φωνολογική ευχέρεια υποκρύπτει συχνά δυσλειτουργία του εκτελεστικού μηχανισμού, ενώ η δυσλειτουργία μόνο στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια παραπέμπει σε δυσλειτουργία του σημασιολογικού συστήματος.

Η διαταραγμένη λεκτική ευχέρεια αποτελεί ένα χαρακτηριστικό που έχει περιγραφεί σε όλες τις μελέτες που έχουν εξετάσει τις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με ALS [302,304,341,342,347]. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που παρουσιάζουν απουσία δυσλειτουργίας της σημασιολογικής ή ακόμα και της φωνολογικής ευχέρειας. Καθώς η παραγωγή λέξεων αξιολογείται από προφορικές ή γραπτές δοκιμασίες, τα αποτελέσματα μπορεί να περιπλακούν από κινητικές δυσλειτουργίες που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η λεκτική ευχέρεια μπορεί να αξιολογηθεί σε αυτούς τους ασθενείς μετά από τροποποίηση στα νευροψυχολογικά τεστ.

Οι χαμηλές επιδόσεις σε δοκιμασίες αξιολόγησης της λεκτικής ευχέρειας, εκτός από βλάβη στον εκτελεστικό μηχανισμό, μπορεί να υποδεικνύει επίσης και γλωσσική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Abrahams et al. έγινε προσπάθεια να εξετασθούν μηχανισμοί της μειωμένης λεκτικής ευχέρειας των ασθενών με ALS χρησιμοποιώντας δοκιμασίες λεκτικής και προφορικής ευχέρειας καθώς και τεστ λεκτικής μνήμης, ανάκλησης λέξεων και φωνολογικής ενημερότητας. Οι ασθενείς με ALS παρουσίασαν βραδύτερη γραπτή παραγωγή λέξεων και ελλειμματική μνήμη

εργασίας, ενώ η απόδοση τους στις γλωσσικές δοκιμασίες ήταν φυσιολογική. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η ελλειμματική λεκτική ευχέρεια των ασθενών με ALS δεν προέρχεται από διαταραχές του φωνολογικού συστήματος ή των ανώτερων γλωσσικών λειτουργιών, αλλά είναι αποτέλεσμα ενός δυσλειτουργικού εκτελεστικού συστήματος [342].

3.4.2 Κοινωνική Νόηση

Ο όρος «κοινωνική νόηση» αναφέρεται στις νοητικές διεργασίες που υποστηρίζουν την κωδικοποίηση και αποκωδικοποίηση των πληροφοριών που φέρουν κοινωνικό περιεχόμενο και σχετίζονται με σχετική επεξεργασία, όπως οι προθέσεις των άλλων και τα συναισθήματα [348]. Οι διεργασίες αυτές υποστηρίζονται από ένα δίκτυο μεταπο-ραβδωτών περιοχών [349]. Η διερεύνηση της κοινωνικής νόησης στην ALS εστιάζεται κυρίως στη συναισθηματική αναγνώριση και στη Θεωρία του Νου, δηλαδή την ικανότητα να οδηγείται κάποιος σε συμπεράσματα για τη νοητική και συναισθηματική κατάσταση των άλλων έτσι ώστε να μπορεί να κατανοήσει και να προβλέψει την απάντηση/συμπεριφορά τους [350]. Μια πρόσφατα ενημερωμένη μετα-ανάλυση παρουσίασε τα ελλείμματα της κοινωνικής νόησης ως αναπόσπαστο τμήμα του γνωστικού προφίλ στην ALS [351].

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ALS εμφανίζουν ελλείμματα σε ένα φάσμα κοινωνικών γνωστικών διεργασιών συμπεριλαμβανομένης της μεταβαλλόμενης συναισθηματικής επεξεργασίας και της μειωμένης αναγνώρισης της συναισθηματικής έκφρασης προσώπων (ιδιαίτερα αρνητικών), παρόλο που αυτό είναι πιθανότερο σε εκείνους με συννοσηρότητα με FTD [323,353-355]. Οι ασθενείς με ALS αντιμετωπίζουν επίσης δυσκολίες στις μελέτες όπου χρησιμοποιούνται δοκιμασίες της Θεωρίας του Νου, καθώς παρουσιάζουν δυσκολίες στην περιγραφή των προθέσεων και των συναισθημάτων των παρουσιαζόμενων χαρακτήρων [327,325,357], στην αναγνώριση και ερμηνεία κοινωνικά λανθασμένων οδών (social faux pas) [359] και στην εκτίμηση των επιλογών των χαρακτήρων για κάποια αντικείμενα με βάση την κατεύθυνση του βλέμματος [323].

3.5 ALS και Μνήμη

Τα ελλείμματα μνήμης στην ALS έχουν μελετηθεί εκτενώς. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών καταδεικνύουν βλάβες στην κωδικοποίηση [362, 369,370], στην άμεση ή καθυστερημένη ανάκληση [367-369, 370-373], στην αναγνώριση [374], ή στην εμπλοκή σε συνδυασμό μνημονικών διαδικασιών. Άλλες μελέτες υποδεικνύουν άθικτη τη μνήμη αναγνώρισης [301,362,367]. Επίσης, σε αρκετές νευροψυχολογικές μελέτες σε ασθενείς με ALS έχει καταγραφεί φυσιολογική επίδοση σε δοκιμασίες βραχυπρόθεσμης λεκτικής ανάκλησης [361], ενώ άλλες μελέτες έχουν αναδείξει δυσλειτουργία στη λεκτική ανάκληση [362].

Επίσης, σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην ALS βρέθηκε ότι υπάρχει μικρή επίδραση όσον αφορά την καθυστερημένη λεκτική μνήμη καθώς και την εκτελεστική δυσλειτουργία, ενώ μεγαλύτερη επίδραση φαίνεται να υπάρχει σε άλλα πεδία όπως η ευχέρεια, η γλώσσα και η κοινωνική νόηση [351]. Επιπλέον, αν και η καθυστερημένη ανάκληση στη λεκτική μνήμη παρουσιάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την οπτική μνήμη [351], ελλείμματα στην οπτική μνήμη έχουν ανιχνευθεί [368]. Μάλιστα υπάρχουν δύο παλαιότερες έρευνες [308,363] που έχουν δείξει ότι η ανάκληση οπτικών παραστάσεων είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με ALS.

Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση [365], αναφέρεται ότι οι δυσλειτουργίες μνήμης στην ALS μπορεί να οφείλονται στη δυσκολία αποκωδικοποίησης της πληροφορίας και όχι στη ταχύτητα λήψης. Όπως αναφέρει η Τσερμεντσέλη [315], αυτή η άποψη έρχεται σε συμφωνία με θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η αποκωδικοποίηση της πληροφορίας αποτελεί μέρος της εκτελεστικής λειτουργίας της μνήμης, που ελέγχεται από ένα δίκτυο νευρώνων το οποίο ξεκινά από τον αριστερό μετωπιαίο λοβό και όχι από τους κροταφικούς λοβούς. Επιπλέον, υπάρχουν ερευνητές που πρότειναν ότι οι ασθενείς με ALS είτε ανεπαρκούν στο να αγνοήσουν τις μη σχετικές πληροφορίες κατά τη διαδικασία της αποκωδικοποίησης [366] είτε δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά στρατηγικές μάθησης [362]. Καταλήγοντας, η συσχέτιση μεταξύ της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και των ελλειμμάτων της μνήμης στην ALS επιβεβαιώνεται επανειλημμένα [301,362,368-370,374]. Μεταβλητές όπως η επιλεκτική προσοχή και ο διανοητικός έλεγχος εξηγούν τη σημαντική διακύμανση των βαθμών μνήμης. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα ελλείμματα μνήμης είναι η

λιγότερο κοινή συννοσηρότητα σε ασθενείς με ALSci που εμφανίζουν εκτελεστική δυσλειτουργία [316]. Τέλος, η αξιολόγηση της μνήμης στην ALS θα πρέπει να εξετάσει εναλλακτικές συνθήκες που καταλήγουν σε εξασθένηση της μνήμης και παράγοντες όπως αναπνευστική μυϊκή αδυναμία που μπορεί να προκαλέσει νυκτερινή υποξαιμία.

3.6 ALS και γλώσσα

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αυξανόμενο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που αποσκοπούν στο να προσδιορίσουν τον επιπολασμό και τη φύση της γλωσσικής δυσλειτουργίας στην ALS [321,367]. Εκτιμάται ότι περίπου σε ποσοστό 35-40% των ατόμων με ALS και χωρίς συνοδό άνοια παρουσιάζουν γλωσσικές δυσλειτουργίες [321] και συνοδά υπάρχουν νευροαπεικονιστικά ευρήματα που δείχνουν ότι περιοχές ελέγχου της γλώσσας δυσλειτουργούν [376].

Οι ασθενείς με ALS παρουσιάζουν προβλήματα λεκτικής παραγωγής, δυσχέρεια στην ονομασία αντικειμένων, ηχολαλία, σημασιολογική παραφασία και χρήση στερεοτυπικών εκφράσεων. Μπορεί να εμφανίσουν κάποια συμπτώματα προοδευτικής αφασίας ή σημασιολογικής άνοιας [315]. Σε παλαιότερη μελέτη [377], οι μελετητές αναφέρουν γλωσσικές δυσλειτουργίες σε ασθενείς με ALS και άνοια, κυρίως σε δοκιμασίες ονομασίας αντικειμένων και συντακτικής κατανόησης. Αντίθετα, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό άνοιας παρουσίασαν κυρίως διαταραχές στην παραγωγή λέξεων, δυσκολία στην ονομασία αντικειμένων και είχαν την τάση να κάνουν σημασιολογικές αντικαταστάσεις λέξεων. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν φυσιολογικά σκορ σε τεστ μη λεκτικής σημασιολογικής γνώσης καθώς και φυσιολογική κατανόηση της γραμματικής.

Σε αρκετές μελέτες περιγράφονται δυσκολίες στην κατονομασία αντικειμένων σε ασθενείς με ALS στοιχείο που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η γλωσσική δυσλειτουργία έγκειται στη βασική επεξεργασία εύρεσης λέξης [315]. Υπάρχουν και άλλες ενδιαφέρουσες αναφορές όπου παρουσιάζουν ασθενείς με ALS και συνοδό αφασία ή άνοια να έχουν δυσχέρεια μόνο στην επεξεργασία ρημάτων αλλά όχι ουσιαστικών [378]. Οι ερευνητές κατέληξαν στην άποψη ότι η επιλεκτική γλωσσική φθορά στην ALS συσχετίζεται με την εκφύλιση συγκεκριμένων γλωσσικών περιοχών. Συγκεκριμένα, με τις κατώτερες μετωπιαίες και ανώτερες κροταφικών περιοχών, που εμπλέκονται στη λεξιλογική ανάκτηση και γραμματική/συντακτική επεξεργασία

[439,440] και την αριστερή οπίσθια μέση κροταφική έλικα, που εμπλέκεται στην ανάκτηση των ορθογραφικών λεξικών αναπαραστάσεων των λέξεων [441].

3.7 Παράγοντες που επηρεάζουν το γνωστικό επίπεδο

Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης στους ασθενείς με ALS φαίνεται να συσχετίζεται με αρκετούς εξωτερικούς παράγοντες. Η δυσαρθρία, η κινητική αναπηρία και οι αναπνευστικές δυσκολίες που αναπτύσσουν οι ασθενείς με ALS αποτελούν τροχοπέδια στον εντοπισμό και τον καθορισμό γνωστικών δυσλειτουργιών, καθώς οι ασθενείς δεν ολοκληρώνουν επαρκώς τα νευροψυχολογικά τεστ. Σε αρκετές πρόσφατες μελέτες, οι ερευνητές έχουν καταφέρει να διορθώσουν αυτά τα προβλήματα επιφέροντας τροποποιήσεις στα υπάρχοντα τεστ, ώστε να ελαχιστοποιήσουν τις χρονομετρούμενες αντιδράσεις και τη χρήση κινητικών ικανοτήτων.

Τα προμηκικά συμπτώματα μπορεί επίσης να επιφέρουν δυσκολίες στον εντοπισμό αλλαγών στη διάθεση, την προσωπικότητα και τις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με ALS [315]. Τα αναπνευστικά προβλήματα επίσης είναι ένας άλλος παράγοντας που καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με ALS. Καθώς οι ασθενείς επιδεινώνονται με το πέρασμα του χρόνου, η αναπνευστική λειτουργία εξασθενεί και οι ασθενείς εμφανίζουν χρόνια υποξία, κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει γνωστική εξασθένηση. Γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχουν πολλοί επιβαρυντικοί παράγοντες στη μελέτη των γνωστικών λειτουργιών στην ALS και αυτό ίσως εξηγεί από μία πλευρά τον περιορισμένο αριθμό σχετικών μελετών.

Είτε έτσι είτε αλλιώς, η αναγνώριση και αποδοχή της παρουσίας μιας μετωποκροταφικής εκφυλιστικής κατάστασης στο πλαίσιο της ALS προσφέρει μια νέα κατεύθυνση προς την κατανόηση αυτής της διαταραχής. Ακόμη και πριν την εισαγωγή των κριτηρίων Strong, είχε αυξηθεί η συνειδητοποίηση ότι τα νευροψυχολογικά ελλείμματα είναι διαδεδομένα σε ολόκληρο το φάσμα των νόσων των κινητικών νευρώνων. Τα αναθεωρημένα κριτήρια Strong προσφέρουν ένα μεγαλύτερο επίπεδο διαγνωστικής βεβαιότητας.

Κρίνεται, λοιπόν, αναγκαίο να υπάρξει πλήρης χαρακτηρισμός της συχνότητας και του εύρους της γνωστικής έκπτωσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ALS. Αυτό

με τη σειρά του θα συμβάλλει στην παροχή ενός ισχυρού συστήματος ταξινόμησης το οποίο μπορεί να επικυρωθεί πλήρως και να ενσωματωθεί στα υφιστάμενα κριτήρια El Escorial για την ALS.

3.8 Στοιχεία από την ψυχιατρική αξιολόγηση

3.8.1 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη παρατηρείται μεταξύ των ασθενών με ALS, κυρίως στα πρώτα στάδια αμέσως πριν ή μετά τη διάγνωση ή στα τελευταία στάδια. Όσον αφορά την εμφάνιση κατάθλιψης πριν τη διάγνωση της ALS, υπάρχουν αρκετά πιθανά σενάρια να σχετίζεται η κατάθλιψη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ALS. Για παράδειγμα, η κατάθλιψη μπορεί να είναι ένα πρόδρομο σύμπτωμα της ALS. Μολονότι τα κινητικά συμπτώματα είναι παραδοσιακά ως τα πρώτα και κύρια συμπτώματα της ALS, δεν είναι απίθανη η εμπλοκή μη κινητικών συμπτωμάτων τόσο πριν όσο και μετά την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων [387]. Η κατάθλιψη μπορεί επίσης να αποτελεί μια πρώιμη εκδήλωση εκφυλισμού του μετωπιαίου λοβού και ταυτοχρόνως ένα σημείο δυσλειτουργίας του ανώτερου κινητικού νευρώνα. Επιπλέον, τα συμπτώματα κατάθλιψης μπορεί επίσης να αλληλεπικαλύπτονται με σημεία γνωστικής έκπτωσης, οδηγώντας σε πιθανά λανθασμένη ταξινόμηση αυτών των δυο διαγνώσεων σε ασθενείς με ALS που έχουν ταυτόχρονα γνωστική δυσλειτουργία ή FTD. Εκτός από τη FTD, η συννοσηρότητα της ALS με άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η νόσος του Parkinson, μπορεί επίσης να συμβάλει στη συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ALS [388].

Η συχνότητα της κατάθλιψης, όπως διαγιγνώσκεται με δομημένη συνέντευξη σύμφωνα με τα DSM-IV κριτήρια, εκτιμάται μεταξύ 9-11% στους ασθενείς με ALS [389], με το ποσοστό να είναι ελάχιστα μόνο μεγαλύτερο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό κατά 4-7% [390]. Παράγοντες που δεν σχετίζονται άμεσα με τη νόσο, όπως το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών, έχουν συνδεθεί με το ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης, με τους ασθενείς που έχουν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο να έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν κατάθλιψη, πιθανώς λόγω της χρήσης στρατηγικών διαχείρισης της διάγνωσης και της νόσου [391]. Στη μόνη έως τώρα μελέτη που αφορά την εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ALS στην Ελλάδα που δημοσιεύθηκε το 2011 από τους Ferentinis et al. [392], έχει βρεθεί ότι περίπου 38%

των ασθενών είχαν διαγνωσθεί με κατάθλιψη ενώ μόνο σε 13.5% των ασθενών η κατάθλιψη επόταν της έναρξης της νόσου. Παρά το γεγονός ότι η κατάθλιψη επιδρά στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών, φαίνεται ότι δεν σχετίζεται με το ρυθμό εξέλιξης της νόσου [393]. Από την άλλη, αν και υπάρχουν αναφορές για θετική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της λειτουργικής αναπηρίας και της συναισθηματικής καταπόνησης, δεν λείπουν τα ευρήματα περί αρνητικής συσχέτισης, καθώς υπάρχουν ασθενείς, με σχετικά φυσιολογική λειτουργικότητα, να εκδηλώνουν «βαθύτερη» συμπτωματολογία κατάθλιψης συγκριτικά με τους ασθενείς που παρουσιάζουν λειτουργική αναπηρία [394].

Μέχρι σήμερα, η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης εξακολουθεί να είναι ασαφής αλλά τα τελευταία χρόνια η εκφύλιση των νευρογλοιακών κυττάρων έχει θεωρηθεί ότι παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης. Πράγματι, απώλεια νευρογλοίας στις προμετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με κατάθλιψη, υποδηλώνοντας ότι η κατάθλιψη και οι νευροεκφυλιστικές νόσοι πιθανά να ακολουθούν το ίδιο παθοφυσιολογικό μονοπάτι για τη γήρανση των νευρώνων [395-396].

3.8.2. Ψευδοπρομηκική συμπτωματολογία: αναίτιο γέλιο και κλάμα

Η ψευδοπρομηκική διάθεση [pseudobulbar affect (PBA)] που σχετίζεται με τη συναισθηματική ευμεταβλητότητα (“emotional lability”) είναι μια διαταραχή που παρατηρείται σε μια ευρεία ποικιλία νευρολογικών ασθενειών, αλλά είναι ιδιαίτερα συχνή σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ALS, η νόσος του Parkinson, η πολλαπλή σκλήρυνση και διάφοροι τύποι άνοιας. Χαρακτηρίζεται από ακούσια και ανεξέλεγκτα επεισόδια γέλιου ή/και κλάματος που είναι υπερβολικά ή ασυμβίβαστα με το υποκείμενο συναίσθημα του ασθενούς [397,398]. Αυτή η κατάσταση θεωρείται συνέπεια βλάβης του άνω κινητικού νευρώνα στη φλοιοπρομηκική οδό της πυραμιδικής οδού - αποσύνδεσης μεταξύ του προμήκου και των φλοιϊκών περιοχών που ασκούν ανασταλτικό έλεγχο - και παρατηρείται σε νευρολογικές παθήσεις, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, νόσος Alzheimer, πολλαπλή σκλήρυνση και ALS [399].

Η συχνότητα εμφάνισης της PBA στην ALS πλησιάζει ακόμα και το 50% κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου [401]. Μια αρκετά πρόσφατη μελέτη για την

παρουσία PBA στην ALS, που δημοσιεύθηκε το 2017, επιβεβαιώνει τις προηγουμένως περιγραφείσες και κλινικά αναγνωρισμένες συσχετίσεις της PBA στην ALS. Σε δείγμα 735 ασθενών η νευρολογική εξέταση ανίχνευσε την PBA σε ποσοστό 28,4% (209/735) των ασθενών με σημαντική σύνδεση με προμηκικού τύπου έναρξη της νόσου, δυσλειτουργία ανώτερου κινητικού νευρώνα, γνωστική έκπτωση, κατάθλιψη και χαμηλότερη ποιότητα ζωής [400]. Η ψευδοπρομηκική διάθεση έχει συσχετισθεί με προμηκικού τύπου έναρξη της νόσου, που απορρέει από την ανατομική εντόπιση των δεματίων λευκής ουσίας (φλοιο-προμηκικό και φλοιο-νωτιαίο) που εμπλέκονται στην PBA και την προμηκική συμπτωματολογία γενικότερα. Οι Floeter et al. [401], με την χρήση της μεθόδου DTI, βρήκαν ότι η PBA σχετίζεται με μεταβολή της ακεραιότητας των δεματίων λευκής ουσίας που συνδέουν μετωπιαίες περιοχές με την παρεγκεφαλίδα μέσω των πρόσθιων σκελών της έσω κάψας και των γεφυρικών πυρήνων. Βλάβη κατά μήκος αυτής της οδού μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνικά ακατάλληλη ή δυσανάλογη συναισθηματική απάντηση σε σχέση με το πραγματικό ερέθισμα/πραγματική κατάσταση. Ο προμήκης γειτνιάζει με τη γέφυρα και τα φλοιο-προμηκικά και φλοιο-νωτιαία δεμάτια που διέρχονται από την έσω κάψα. Η σχέση της συναισθηματικής ευμεταβλητότητας με την καταθλιπτική διάθεση δεν μπορεί να αποκλειστεί, αν και έχει βρεθεί ότι οι βαθμολογίες σε ερωτηματολόγια κατάθλιψης ερμηνεύουν μόνο ένα μικρό ποσοστό (6%) της διακύμανσης της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο CNS-LS (Center for Neurologic Study-Lability Scale) [335]. Από την άλλη, η νοητική δυσλειτουργία, ιδιαιτέρως επιτελικού τύπου, που είναι συχνή στην ALS [367,403] δεν έχει βρεθεί συστηματικά να σχετίζεται με το PBA, με μελέτες να υποστηρίζουν ένα κοινό νευροανατομικό υπόβαθρο στο πλαίσιο των μετωπο-υποφλοιωδών συνδέσεων, η προσβολή των οποίων μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση επιτελικής δυσλειτουργίας και PBA. Ωστόσο, υπάρχουν και αναφορές για απουσία συσχέτισης μεταξύ της νοητικής δυσλειτουργίας των ασθενών και του PBA [401,404].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΣΚΟΠΟΣ

Υπήρχε η κοινή θεώρηση ότι η ALS είναι μία αμιγώς κινητική νόσος. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ALS εμφανίζουν συννοσηρότητα με μετωποκροταφική άνοια (FTD), ενώ έχει παρατηρηθεί κάποιου βαθμού γνωσιακή έκπτωση των ασθενών με ALS χωρίς άνοια. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρούνται κυρίως ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία, τη γλώσσα, τη μνήμη και συμπεριφορικές αλλαγές, στοιχεία που έχουν τεκμηριωθεί όπως είδαμε από αρκετές μελέτες. Πρόσφατα έχουν αναφερθεί επίσης αλλαγές στη συναισθηματική επεξεργασία και την κοινωνική νόηση, αν και με ασυνεπή ευρήματα. Οπότε η παραδοσιακή θεώρηση ότι η ALS είναι μια αμιγώς κινητική νόσος, έχει δώσει τη θέση της σε μία θεώρηση ότι η ALS είναι μια πάθηση με ποικίλες διαταραχές από το ΚΝΣ. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της γνωσιακής διαταραχής στην ALS μέσω της χρήσης της κλίμακας FAB & MoCA.

4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.2.1 Τύπος μελέτης

Η μελέτη αποσκοπεί στη νευροψυχολογική ψυχομετρική εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών ομάδας ασθενών με πλαγία μυατροφική σκλήρυνση, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου υγιών, με τη χρήση γνωστικών δοκιμασιών. Στην ομάδα των ασθενών εξετάζονται και πιθανοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την απόδοση στις γνωστικές δοκιμασίες (η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, ο τύπος της νόσου, το μορφωτικό επίπεδο). Η ερευνητική μεθοδολογία που εφαρμόζεται είναι αρχικά η συγκριτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων για τον εντοπισμό τυχόν παρουσίας γνωστικού ελλείμματος στους ασθενείς και σε τι βαθμό σε σχέση με τους μάρτυρες, στη συνέχεια ακολουθεί μελέτη των ασθενών με τρεις διαφορετικές χρονολογικές αξιολογήσεις με σκοπό τον εντοπισμό πιθανού γνωστικού ελλείμματος καθώς και των παραμέτρων που είναι υπεύθυνες για την διακύμανση της απόδοσης των ασθενών στις δοκιμασίες γνωστικής αξιολόγησης και εν συνεχεία η μελέτη ολοκληρώνεται με την ανάλυση εκείνων των ασθενών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς και τις δύο δοκιμασίες κατά τις τρεις διαφορετικές χρονολογικές αξιολογήσεις.

4.2.2 Συμμετέχοντες

4.2.2.1 Ηθική και Δεοντολογία

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας που ορίζει η διακήρυξη του Helsinki (2013) έχοντας λάβει έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών (437/06.09.2018). Πρόκειται για μία συγχρονική προοπτική μελέτη στην οποία η συμμετοχή των ασθενών ήταν εθελοντική και είχε ως απαραίτητη προϋπόθεση τη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη. Κάθε συμμετέχων γνώριζε ότι μπορεί να αποσυρθεί από τη μελέτη, οποιαδήποτε στιγμή, χωρίς αυτό να επηρεάζει την τρέχουσα ή μελλοντική ιατρική του αντιμετώπιση από το προσωπικό του Νοσοκομείου.

4.2.2.2 Ασθενείς με ALS

Στη μελέτη συμμετείχαν πενήντα δύο (52) ασθενείς με ALS που προσήλθαν διαδοχικά στην Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε στα αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια El Escorial (Brooks et al., 2000) για ταξινομήση και διάγνωση ασθενών με κλινικά βέβαιη, κλινικά πιθανή, κλινικά πιθανή-εργαστηριακώς υποστηριζόμενη και ενδεχόμενη ALS, κατόπιν εκτενούς κλινικού και παρακλινικού ελέγχου για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων που μιμούνται την ALS και την επιβεβαίωση της σχετικής διάγνωσης.

4.2.2.3 Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού

Με βάση την ισχύουσα ερευνητική κατεύθυνση και τις αντίστοιχες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την ALS, επιλέχθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη: α) ηλικία < 80 έτη, β) εκπαίδευση ≥ 3 έτη σπουδών και γ) ελληνική ως μητρική γλώσσα, δ) διάγνωση βέβαιης, πιθανής, κλινικά πιθανής εργαστηριακώς υποστηριζόμενης ή ενδεχόμενης ALS σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial, ε) αδρός νοητικός έλεγχος με τη χρήση της κλίμακας Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 24 [432]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ η κλίμακα MMSE δεν είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση δυσλειτουργιών της εκτελεστικής λειτουργίας, χρησιμοποιείται συχνά στις νευροψυχολογικές μελέτες στην

ALS και αναδεικνύει αξιόλογες διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες μετα-ανάλυσης [351,433]. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν είναι: α) ιστορικό νευρολογικής νόσου (πλην της νόσου ALS για τους ασθενείς), β) ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης (μείζων κατάθλιψη, σχιζοφρένεια) ή με σκορ < 7 στην κλίμακα Hamilton, και γ) κατάχρηση οινόπνευματος ή ψυχοτρόπων ουσιών.

4.2.2.4 Ομάδα ελέγχου

Στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν υγιείς εθελοντές που δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και το φύλο με την ομάδα των ασθενών. Κριτήρια αποκλεισμού για την ομάδα ελέγχου ήταν η παρουσία ιστορικού επιληπτικών κρίσεων, η διάγνωση νευρολογικής νόσου, το εγκεφαλικό τραύμα, η νοητική στέρωση, το ιστορικό χρήσης ουσιών, η πρόσληψη φαρμάκων που επηρεάζουν την γνωστική απόδοση, η μεγάλη διαφορά στην πρόσληψη καφεΐνης ή νικοτίνης του τελευταίου εικοσιτετράωρου σε σχέση με το σύνηθες. Συμμετείχαν 52 άτομα στην ομάδα ελέγχου.

4.2.2.5 Κλινική αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου

Σε όλους τους ασθενείς με τη διάγνωση της ALS που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης, αξιολογήθηκε κλινικά η βαρύτητα της νόσου με βάση την αναθεωρημένη κλίμακα Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Η συγκεκριμένη κλίμακα συμβάλλει σημαντικά στην αξιολόγηση της βαρύτητας της αναπηρίας στους ασθενείς με ALS και έχει υψηλή συσχέτιση με κλίμακες σχετικές με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η κλίμακα λαμβάνει τιμές από 0 έως 48, με χαμηλότερη βαθμολογία να υποδηλώνει χειρότερη κλινική εικόνα για τον ασθενή [160].

4.3 Γνωσιακή Αξιολόγηση με χρήση των κλιμάκων FAB & MoCA

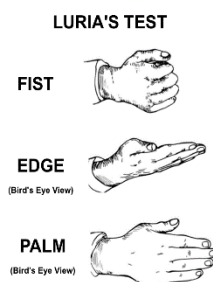
4.3.1 Κλίμακα FAB

Η συστοιχία εκτίμησης των μετωπιαίων λειτουργιών (Frontal Assessment Battery - FAB) είναι μια σύντομη και εύκολα διαχειρίσιμη γνωστική δοκιμασία που έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητη στην αξιολόγηση δυσλειτουργιών του μετωπιαίου

λοβού [430,431]. Αναπτύχθηκε από τους Dubois et al. το 2000 και έγινε ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και από μη εξειδικευμένους επαγγελματίες [435]. Περιλαμβάνει έξι υποδοκιμασίες που διερευνούν διαφορετικές γνωστικές λειτουργίες που σχετίζονται με τον μετωπιαίο λοβό. Αυτές είναι: α. Ομοιότητες (έλεγχος αντιληπτικής ικανότητας), β. Δεκτική Ευχέρεια (έλεγχος νοητικής ευελιξίας), γ. Προγραμματισμό Κινήσεων βάση Luria Test (Προγραμματισμός), δ. Αντικρουόμενες Οδηγίες (έλεγχος ευαισθησίας στις παρεμβολές), ε. Ανασταλτικός Έλεγχος (Go / No Go δοκιμασία), στ. Αντανακλαστική Συμπεριφορά (έλεγχος περιβαλλοντικής αυτονομίας).

Συγκεκριμένα, η αντιληπτική ικανότητα εξετάζεται με τις ομοιότητες, ο εξεταζόμενος καλείται π.χ. να βρει σε τι μοιάζουν ένα μήλο με μία μπανάνα, ένα τραπέζι με μία καρέκλα και ένα τριαντάφυλλο με μία μαργαρίτα. Τρεις σωστές απαντήσεις δίνουν 3 βαθμούς, οι δύο σωστές απαντήσεις δίνουν 2 βαθμούς και η μία έναν βαθμό. Η νοητική ευελιξία, εξετάζεται καλώντας τον εξεταζόμενο να αριθμήσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί μέσα σε ένα λεπτό, οι οποίες ξεκινούν από το γράμμα «π», χωρίς να λαμβάνονται υπόψη στην βαθμολογία κύρια ονόματα, επαναλήψεις ή λέξεις με κοινή ετυμολογία. Περισσότερες από 9 λέξεις βαθμολογούνται με 3 βαθμούς από 6-9 με 2, από 3-5 με έναν βαθμό και οι λιγότερες με 0 βαθμούς.

Ο προγραμματισμός ελέγχεται με τη δοκιμασία του Luria εναλλάσσοντας χτύπημα με το δάχτυλο-την άκρη της παλάμης-την παλάμη. Προηγείται επίδειξη της δοκιμασίας από τον εξεταστή. Στη συνέχεια ο εξεταζόμενος καλείται να την επαναλάβει μόνος του. Αν επιτύχει 6 σωστές αλληλουχίες μόνος του παίρνει 3 βαθμούς, σε τρεις προσπάθειες μόνος του παίρνει 2 βαθμούς και σε 3 προσπάθειες αλλά με βοήθεια 1 βαθμό. Μηδενικό είναι το σκορ επί αδυναμίας του ασθενούς να εκτελέσει τη δοκιμασία ακόμη και με τη βοήθεια του εξεταστή.



Η αντίσταση στην παρεμβολή ελέγχεται με την εξής δοκιμασία. Ο εξεταστής χτυπά το χέρι στο τραπέζι μία φορά ενώ ο εξεταζόμενος δύο, αυτό γίνεται 3 φορές 1-1-1. Στη συνέχεια ο εξεταστής χτυπά το χέρι του στο τραπέζι 2 φορές ενώ ο εξεταζόμενος 1, 2-2-2. Η αλληλουχία είναι η εξής: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Όταν ο εξεταζόμενος δεν έκανε κανένα λάθος έπαιρνε 3 βαθμούς, από 1-2 λάθη 2 βαθμούς, πάνω από δύο λάθη 1 βαθμό και όταν ο εξεταζόμενος ακολουθούσε το χτύπημα του

εξεταστή για τουλάχιστον 4 συνεχόμενες φορές δεν έπαιρνε βαθμό. Η ικανότητα αναστολής ελέγχεται με παρόμοιο τρόπο. Ο εξεταζόμενος χτυπά μία φορά όπως και ο εξεταστής 1-1-1. Αλλά δεν πρέπει να χτυπήσει όταν ο εξεταστής χτυπά 2 φορές, 2-2-2. Η αλληλουχία είχε ως εξής: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Κανένα λάθος βαθμολογείται με 3 τρεις βαθμούς, 1-2 λάθη με 2 βαθμούς, παραπάνω από 2 λάθη 1 βαθμό και όταν ο εξεταζόμενος ακολουθούσε το χτύπημα του εξεταστή για τουλάχιστον 4 συνεχόμενες φορές δεν έπαιρνε βαθμό.

Η περιβαλλοντική αυτονομία του εξεταζόμενου αξιολογείται μέσω της αντίστασης του να ενεργοποιήσει μοτίβα συμπεριφορών ως αντίδραση σε κάποια περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Στη συγκεκριμένη δοκιμασία εξετάζεται το κατά πόσο η αισθητηριακή αντίληψη των χεριών του εξεταστή οδηγεί τον εξεταζόμενο να τα πιάσει ενώ του έχει δοθεί οδηγία ρητώς να μην το κάνει. Εξεταστής και εξεταζόμενος κάθονται απέναντι και ο εξεταστής πλησιάζει τις παλάμες του ανοικτές στις παλάμες του εξεταζόμενου και τις αγγίζει. Αν αυτός πιάσει τις παλάμες του εξεταστή αυτόματα ο εξεταστής του λέει να τις αφήσει. Το σκορ είναι 3 βαθμοί όταν ο εξεταζόμενος δεν αγγίζει τον εξεταστή, 2 βαθμοί όταν ο εξεταζόμενος διστάζει και ρωτάει τι πρέπει να κάνει, ένας βαθμός όταν αγγίζει τις παλάμες χωρίς δισταγμό και 0 όταν τις αγγίζει ακόμη και αν του έχει δοθεί η εντολή να μην το κάνει. Το συνολικό σκορ το οποίο προκύπτει από το άθροισμα των σκορ των 6 υποδοκιμασιών είναι 18 το οποίο αντιστοιχεί στο άριστα.

Αυτές οι υποδοκιμασίες έχουν συσχετιστεί σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το μεταβολισμό των μετωπιαίων λοβών, όπως αυτός μετρήθηκε με την τοπική κατανομή της 18-φλουοροδεοξυγλυκόζης σε μία μελέτη με PET σε ασθενείς με βλάβη μετωπιαίων λοβών διαφόρων αιτίων [423]. Επιπλέον κάθε υποδοκιμασία σχετίζεται με συγκεκριμένες μετωπιαίες περιοχές με βάση νευροψυχολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα [166] και συγκεκριμένα η αντιληπτική ικανότητα από τις πλαγιοπίσθιες περιοχές [168,169], η παραγωγή λέξεων με μέσες περιοχές [426,427] και ο ανασταλτικός έλεγχος με κογχικές και μέσες μετωπιαίες περιοχές [428,429].

Και από τον επιστημονικό κόσμο θα τεθεί το ερώτημα: Ποια τα πλεονεκτήματα και ποια τα μειονεκτήματα χρήσης της κλίμακας FAB ; Το μειονέκτημα της χρήσης της κλίμακας FAB για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς με ALS είναι ότι η απόδοση μπορεί να επηρεαστεί από το επίπεδο κινητικής

αναπηρίας των ασθενών όπως μυϊκή αδυναμία του άνω άκρου και διαταραχή της ομιλίας. Η λεκτική ευχέρεια, ειδικότερα, θα μπορούσε να επηρεαστεί από τη δυσαρθρία που εμφανίζουν ασθενείς με ALS κυρίως AKN, ενώ οι κινητικές ασκήσεις Luria θα μπορούσαν να επηρεαστούν από την αδυναμία των χεριών. Έτσι, ακόμη και αν αποκλείσουμε αυτούς τους ασθενείς που έχουν είτε σοβαρή αδυναμία των άνω άκρων ($\leq$ MRC βαθμού III) είτε δυσλειτουργία του λόγου (όπου η ομιλία είναι κατανοητή μόνο μετά την επανάληψη), δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανή «συγκαλυμμένη» επίδραση της κινητικής βλάβης στην εφαρμογή της κλίμακας. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να εκτιμηθεί πώς μειώνεται η απόδοση στην κλίμακα FAB καθώς η μετωπιαία γνωστική εξασθένηση αυξάνεται στους ασθενείς με ALS.

Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη FAB για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού στην ALS και τα ευρήματά τους έδειξαν ότι η FAB είναι μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης. Ωστόσο, ως κλίμακα δεν είναι εξαντλητική στην ανίχνευση της πολυδιάστατης φύσης των γνωστικών/ συμπεριφορικών ελλειμμάτων που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με ALS. Έχει όμως αρκετά σαφή πλεονεκτήματα σε σχέση με πιο εκτεταμένες νευροψυχολογικές εξετάσεις. Είναι μια μέθοδος με σημαντική εξοικονόμηση χρόνου που δεν απαιτεί τεχνικές υψηλής ειδίκευσης και παράγει αποτελέσματα παρόμοια με αυτά άλλων, πιο εκτεταμένων, νευροψυχολογικών μελετών. Συνεπώς αποτελεί μια αποτελεσματική και αξιόπιστη μέθοδο διαλογής για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς με ALS [424].

4.3.2 Κλίμακα MoCA

Η Γνωστική Αξιολόγηση Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) αναπτύχθηκε από το Nasreddine [414] και κατόπιν σταθμίστηκε από τους Chertknow, Phillips, Whitehead, Bergman, Collin, Cummings και Hébertto (2004-2005). Πρόκειται για μία δοκιμασία εκτίμησης της νευρογνωσιακής λειτουργικότητας, και ένας από τους κύριους λόγους που αναπτύχθηκε είναι η ανίχνευση της ήπιας γνωσιακής διαταραχής (mild cognitive assessment – MCI) πιο αποτελεσματικά σε σχέση με την MMSE [406]. Γενικά, έχει χρησιμοποιηθεί ικανοποιητικά για ποικίλης βαρύτητας γνωσιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της MCI και της άνοιας [409], για την

εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών στα πλαίσια της νόσου του Parkinson [410,411] και της πολλαπλής σκλήρυνσης [412, 413], στη γηριατρική [414], καθώς επίσης και για τον έλεγχο περιεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών [415,416]. Έχει σταθμιστεί σε 46 γλώσσες σε ποικίλους πληθυσμούς ασθενών, μεταξύ άλλων και στα ελληνικά σε δείγμα ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας [418]. Πρόκειται για μία φιλική προς το χρήστη και σύντομη δοκιμασία, για την εκτέλεση της οποίας χρειάζονται περίπου δέκα λεπτά [405,417]. Τα νευρογνωσιακά πεδία που εξετάζει είναι η προσοχή και η συγκέντρωση, η αντίληψη, η μνήμη, οι οπτικοχωρικές δεξιότητες, ο αριθμητικός υπολογισμός και ο προσανατολισμός. Η μέγιστη βαθμολογία είναι οι 30 βαθμοί, με τους 26 βαθμούς να αποτελούν το όριο κάτω από το οποίο υπάρχει ένδειξη νευρογνωσιακής διαταραχής. Παρόλα αυτά, στην πρόσφατη μελέτη του Milani [419] οι συγγραφείς προτείνουν την προσαρμογή των ορίων ανάλογα με τη φυλή/εθνότητα των εξεταζόμενων. Οι ερωτήσεις που περιλαμβάνει η MoCA διακρίνονται σε ομάδες κατηγοριών ανάλογα με τη λειτουργία που αντιπροσωπεύουν:

- Οπτικοχωρικές/εκτελεστικές ικανότητες → 5 βαθμοί
- Κατονομασία → 3 βαθμοί
- Προσοχή → 3 βαθμοί
- Αριθμητικός υπολογισμός → 3 βαθμοί
- Γλώσσα (επανάληψη και λεκτική ροή) → 3 βαθμοί
- Αφαιρετική σκέψη → 2 βαθμοί
- Καθυστερημένη ανάκληση → 5 βαθμοί
- Προσανατολισμός → 6 βαθμοί

Για κάθε ασθενή με ≤ 12 έτη εκπαίδευσης προστίθεται ένας βαθμός επιπλέον.

Η δοκιμασία MoCA είναι ανεξάρτητη από το φύλο και παρουσιάζει καλή συσχέτιση με την ηλικία. Οι αναφερόμενες ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για την ανίχνευση της MCI κυμαίνονται από 83 – 90% και 50 – 87% αντίστοιχα σε διάφορους πληθυσμούς, που ποικίλουν ανάλογα με την προηγούμενη κατάσταση υγείας τους, την ηλικία και το ιστορικό νευρογνωσιακών διαταραχών [420-422]. Σε σχέση με την MMSE, η κλίμακα MoCA περιλαμβάνει δυσκολότερη δοκιμασία μνήμης, που απαιτεί

την απαγγελία και ανάκληση 5 αντί 3 λέξεων [406], και θεωρείται πιο ευαίσθητη όσον αφορά στην ανίχνευση MCI, με μία ευαισθησία 90% έναντι 18% για την MMSE.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταδεικνύει ότι η MoCA είναι ένα αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ALS. Μπορεί να ανιχνεύσει αποτελεσματικά τη γνωστική έκπτωση και να παρακολουθήσει τις αλλαγές με την πάροδο του χρόνου. Η τακτική χρήση της MoCA μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση, παρακολούθηση και διαχείριση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ALS, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική ποιότητα ζωής τους [425].

4.4 Νευροψυχολογική αξιολόγηση

Η νευροψυχολογική εξέταση των ασθενών διενεργήθηκε ξεχωριστά για κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πάτρας (Διευθύντρια: Χρόνη Ελισάβετ, Καθηγήτρια Νευρολογίας) και ακολούθως ανά 6 μήνες κατά το follow-up των ασθενών στη μονάδα των Νευρομυικών Παθήσεων. Η κύρια νευροψυχολογική εξέταση των ασθενών στηρίχθηκε στις κλίμακες FAB & MoCA. Η δοκιμασία Mini Mental State Examination, στην ελληνική έκδοση, χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα ως εργαλείο εισόδου είτε αποκλεισμού από τη μελέτη. Η κλίμακα Hamilton χρησιμοποιήθηκε προς ανίχνευση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Όσον αφορά τη κλίμακα Hamilton χρησιμοποιείται επί πολλά χρόνια στην κλινική πράξη και αξιολογεί τη βαρύτητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Αποτελείται από 21 λήμματα, εκ των οποίων στη σύντομη εκδοχή της κλίμακας βαθμολογούνται τα πρώτα 17 λήμματα. Οκτώ λήμματα βαθμολογούνται σε πενταβάθμια κλίμακα που έχει από 0 (απουσία συμπτώματος) ως και 4 (μέγιστης βαρύτητας σύμπτωμα), ενώ τα υπόλοιπα 9 λήμματα βαθμολογούνται σε τριβάθμια κλίμακα με εύρος 0 (απουσία συμπτώματος) ως και 2 (μέγιστης βαρύτητας σύμπτωμα). Η βαθμολογία της κλίμακας θεωρείται παθολογική εφόσον είναι άνω των 20 βαθμών. Η χορήγηση γίνεται μέσω κλινικής συνέντευξης και η διάρκειά της είναι περίπου 15-20 λεπτά [469].

Η δοκιμασία Mini Mental State Examination (MMSE, Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης) αφορά ένα σύντομο εργαλείο ανίχνευσης νοητικής εξέτασης, αποτελούμενο από δέκα μέρη, όπου εξετάζονται οι ικανότητες προσανατολισμού, μνήμης, προσοχής, κατονομασίας, κατανόησης, εκτέλεσης προφορικών και γραπτών εντολών, αυθόρμητης γραφής και ευπραξίας. Απαραίτητο είναι να συνοδεύεται από λεπτομερή εκτίμηση των επιμέρους νοητικών λειτουργιών και να υπόκειται σε κριτική, όταν δε συνάδει με την κλινική εικόνα του ασθενούς. Η αξιοπιστία της δοκιμασίας εξαρτάται από την εκτίμηση της προνοσηρής λειτουργικότητας του ασθενούς. Πρόκειται για ένα σύντομο εργαλείο ανίχνευσης νοητικής εξέτασης [468].

Επιπλέον, καταγράφονταν για κάθε ασθενή δημογραφικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, φυλή/εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, περιοχή έναρξης της νόσου και διάρκεια της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: Στατιστική Ανάλυση & Αποτελέσματα

5.1 Περιγραφική ανάλυση

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται η περιγραφική ανάλυση που αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών ατόμων (ομάδα ελέγχου) που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Συχνά, τα αποτελέσματα συνοδεύονται από κατάλληλα γραφήματα όπως κυκλικό γράφημα είτε ραβδόγραμμα.

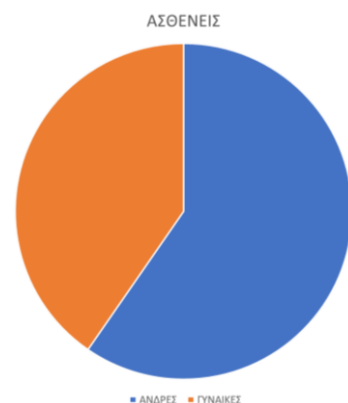
Ασθενείς

Στη μελέτη συμμετείχαν 52 ασθενείς, εκ των οποίων οι 31 (60%) ήταν άνδρες και οι 21 (40%) ήταν γυναίκες (Πίνακας 1). Η κατανομή του φύλου των ασθενών παρουσιάζεται παρακάτω υπό μορφή κυκλικού γραφήματος (Γράφημα 1).

Πίνακας 1: Φύλο του δείγματος

	N	Ποσοστό %
ΑΝΔΡΕΣ	31	60%
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	21	40%
ΣΥΝΟΛΟ	52	100%

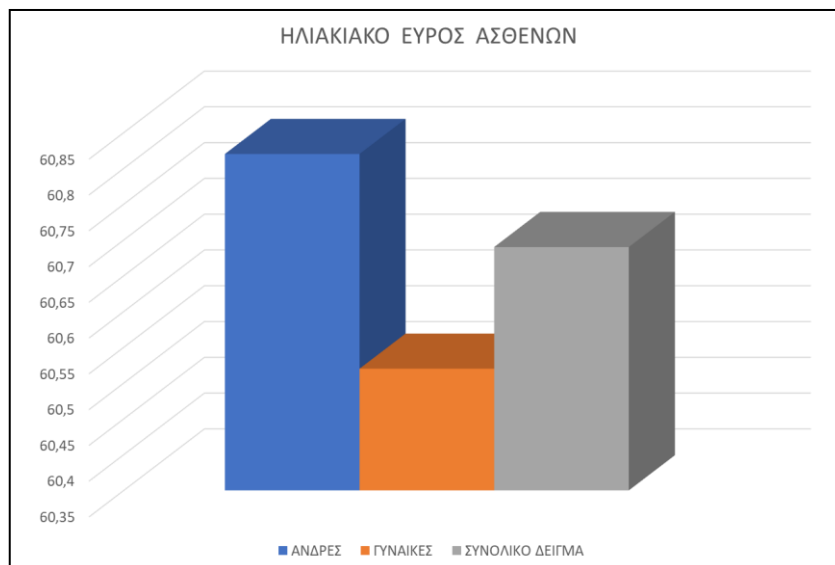
Γράφημα 1: Κατανομή φύλου



Όσον αφορά το ηλικιακό προφίλ των ασθενών (Πίνακας 2), ο μέσος όρος ηλικίας για τους άνδρες ήταν 60.82 έτη, για τις γυναίκες 60.52 έτη και ο συνολικός μέσος όρος του δείγματος ήταν 60.69 έτη (Σχήμα 2)

Πίνακας 2: Ηλικιακό προφίλ ασθενών

	N	min	max	mean	std. deviation
ΑΝΔΡΕΣ	31	45	77	60.82	9.686
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	21	42	80	60.52	9.421
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	52	42	80	60.69	9.488

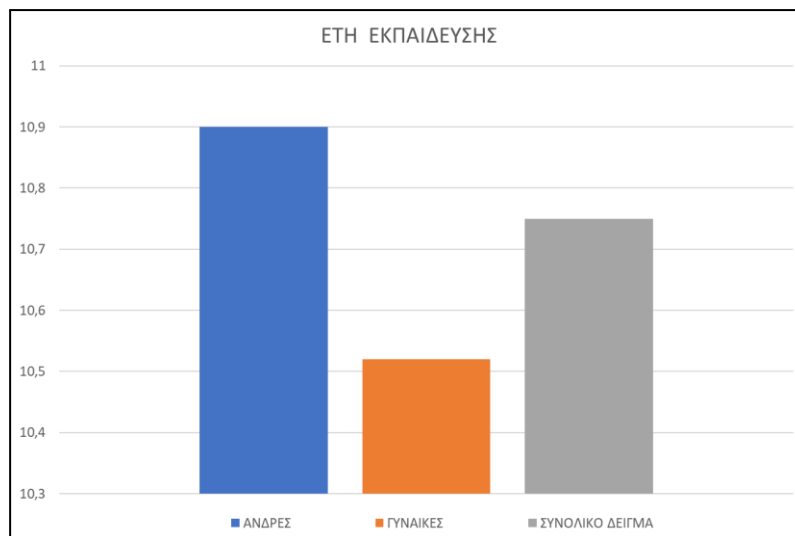


Γράφημα 2: Κατανομή ηλικιακού εύρους ασθενών ανά φύλο και συνολικό δείγμα

Όσον αφορά τα έτη εκπαίδευσης (Πίνακας 3), ο μέσος όρος για τα έτη εκπαίδευσης των ανδρών ήταν τα 10.90 έτη, για τις γυναίκες τα 10.52 έτη και συνολικά για όλο το δείγμα ήταν τα 10.75 έτη (Γράφημα 3).

Πίνακας 3: Έτη εκπαίδευσης των ασθενών

	N	min	max	mean	std. deviation
ΑΝΔΡΕΣ	31	3	18	10.90	4.300
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	21	6	18	10.52	3.894
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	52	3	18	10.75	4.106



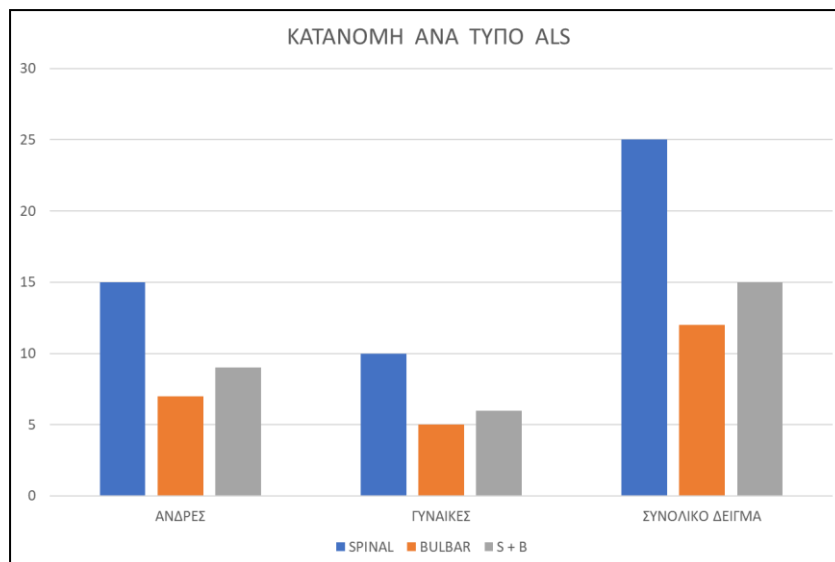
Γράφημα 3: Κατανομή των ετών εκπαίδευσης ανά φύλο και συνολικό δείγμα

Όσον αφορά τη διάρκεια νόσου, υπολογίζοντάς την από την έναρξη των συμπτωμάτων, ο μέσος όρος κατά την 1^η εξέταση, που είχαν εξεταστεί και οι 52 ασθενείς ήταν 6.40 μήνες, κατά τη 2^η επανεξέταση ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου, όπου 48 ασθενείς ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις δοκιμασίες, ήταν 11.96 μήνες, και κατά την 3^η επανεξέταση, όπου 42 ασθενείς ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις δοκιμασίες, ο μέσος όρος ήταν 17.83 μήνες.

Όσον αφορά την κατανομή των ασθενών βάσει την περιοχή έναρξης των συμπτωμάτων (Πίνακας 4), 25 ασθενείς διαγνώστηκαν με τον κορμικό τύπο της νόσου (spinal). Από αυτούς, 15 ήταν άνδρες και 10 γυναίκες. Με τον προμηκικό τύπο (bulbar) διαγνώστηκαν 12 ασθενείς, από τους οποίους 7 ήταν άνδρες και 5 γυναίκες. Τέλος, με μεικτού τύπου χαρακτηριστικά, διαγνώστηκαν 15 ασθενείς, από τους οποίους 9 ήταν άνδρες και 6 γυναίκες (Γράφημα 4).

Πίνακας 4: Κατανομή ασθενών ανά τύπο ALS

ALS type	n	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
spinal (S)	25	15	10
bulbar (B)	12	7	5
S+B	15	9	6



Γράφημα 4: Κατανομή των τύπων ALS ανά φύλο και συνολικό δείγμα

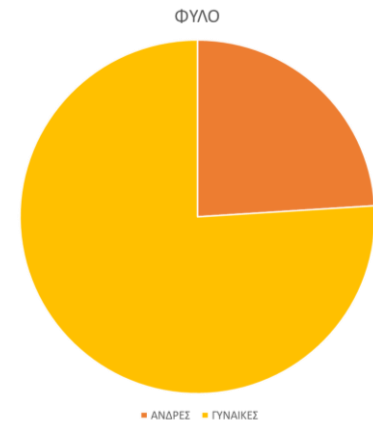
Όσον αφορά το βαθμό αναπηρίας των ασθενών βάσει των σκορ που πέτυχαν στην κλίμακα ALS-FRS προέκυψαν τα εξής: Κατά την 1^η αξιολόγηση, ο μέσος όρος για τους άνδρες ήταν 41.32/48, για τις γυναίκες 40.04/48 και ο συνολικός μέσος όρος ήταν 40.80/48. Κατά την 2^η αξιολόγηση, ο μέσος όρος για τους άνδρες ήταν 38.83/48, για τις γυναίκες 36.63/48 και ο συνολικός μέσος όρος ήταν 37.96/48. Κατά την 3^η αξιολόγηση, ο μέσος όρος για τους άνδρες ήταν 36.2/48, για τις γυναίκες 35/48 και ο συνολικός μέσος όρος ήταν 35.71/48. Συνεπώς διαπιστώνεται ότι υπάρχει επιδείνωση των ασθενών στο πέρασμα του χρόνου.

Υγιείς

Στη συνέχεια ακολουθεί η περιγραφική ανάλυση που αφορά τα υγιή άτομα. Στον Πίνακα 5 παρατηρούμε ότι το δείγμα των υγιών αποτελείται από 52 άτομα, εκ των οποίων οι άνδρες είναι 12 (24%) και οι γυναίκες είναι 40 (76%). Η κατανομή του φύλου παρουσιάζεται υπό μορφή κυκλικού γραφήματος (Γράφημα 5)

Πίνακας 5: Φύλο του δείγματος

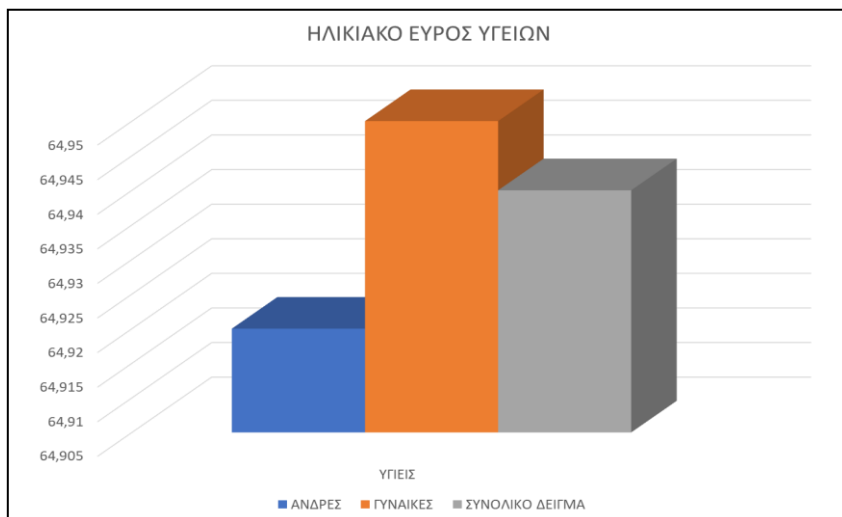
	N	Ποσοστό %
ΑΝΔΡΕΣ	12	24%
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	39	76%
ΣΥΝΟΛΟ	51	100%

Γράφημα 5: Κατανομή φύλου

Όσον αφορά το ηλικιακό προφίλ (Πίνακας 6), ο μέσος όρος ηλικίας για τους άνδρες ήταν 64.92 έτη, για τις γυναίκες 64.95 έτη και ο συνολικός μέσος όρος του δείγματος ήταν 64.94 έτη (Γράφημα 6).

Πίνακας 6: Ηλικιακή κατανομή δείγματος

	N	min	max	Mean	std.deviation
ΑΝΔΡΕΣ	12	50	73	64.92	7.292
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	40	42	76	64.95	8.724
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	52	42	76	64.94	8.346

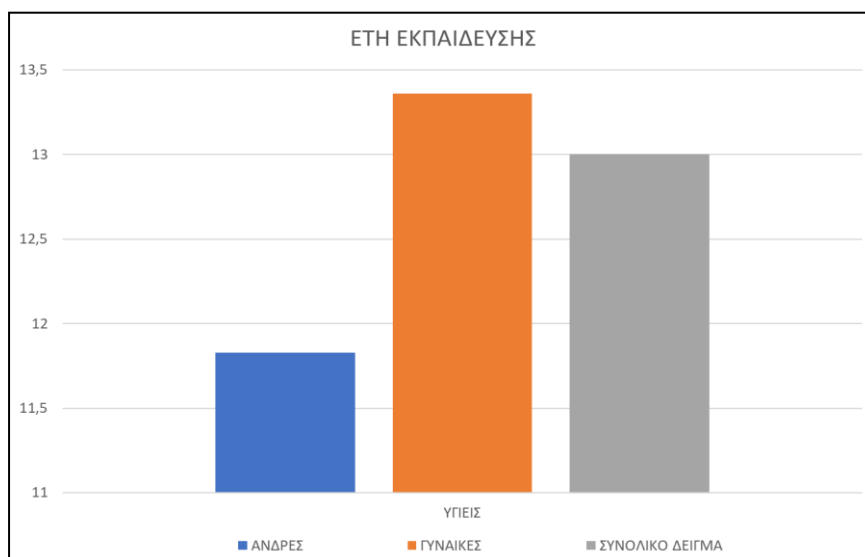


Γράφημα 6: Κατανομή ηλικιακού εύρους υγείων ανά φύλο και συνολικό δείγμα

Όσον αφορά τα έτη εκπαίδευσης (Πίνακας 7), ο μέσος όρος για τα έτη εκπαίδευσης των ανδρών ήταν 11.83 έτη, για τις γυναίκες είναι 13.36 και συνολικά για όλο το δείγμα 13 (Γράφημα 7).

Πίνακας 7: Έτη εκπαίδευσης

	N	min	max	mean	std. deviation
ΑΝΔΡΕΣ	12	4	16	11.83	4.609
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	39	6	18	13.36	3.248
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	51	4	18	13	3.622



Γράφημα 7: Κατανομή ετών εκπαίδευσης ανά φύλο και συνολικό δείγμα

Ακολουθεί ένας συγκεντρωτικός πίνακας (Πίνακας 8) με τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ALS ανά υποομάδα και του control group

Πίνακας 8: Δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ALS ανά υποομάδα και του control group

ALS patients				Control Group
	Spinal subgroup	Bulbar subgroup	Spinal-Bulbar subgroup	No cognitive impairment
Variables	Mean (sd) – [min-max]	Mean (sd) – [min-max]	Mean (sd) – [min-max]	Mean (sd) – [min-max]
N (baseline)	25	12	15	52
Age (years)	58.6 (9.45) – [42-78]	62.1 (8.34) – [52-80]	63.1 (10.2) – [45-77]	64.9 (8.35) – [42-76]
Sex, female [N (%)]	10 (40%)	5 (42%)	6 (40%)	40 (77%)
Education (years)	11.2 (4.49) – [3-21]	11.8 (2.95) – [6-16]	9.2 (4.02) – [6-18]	13 (3.62) – [4-18]
Time since ALS diagnosis (months)				
-baseline	6 (4.41) – [1-18]	4.5 (3.03) – [1-12]	8.6 (6.79) – [1-24]	NA

-6-month follow-up	11.8 (4.53) – [7-24]	10.4 (3.14) – [7-18]	13.5 (5.49) – [7-24]	NA
-12-month follow-up	17.9 (4.44) – [13-30]	15.8 (1.99) – [13-18]	19.6 (5.10) – [13-27]	NA
ALSFRS-R (/48)				
-baseline	42.4 (2.05) – [38-46]	39.3 (2.93) – [34-45]	39.4 (3.94) – [33-44]	NA
-6-month follow-up	40.4 (3.60) – [32-46]	35.5 (3.96) – [32-43]	35.8 (4.69) – [28-44]	NA
-12-month follow-up	38.5 (4.14) – [32-45]	30.2 (2.54) – [26-34]	34.3 (4.35) – [28-41]	NA
MoCA total score				
-baseline	27 (1.37) – [22-29]	25.3 (1.44) – [22-27]	25.5 (2.45) – [20-29]	28.9 (1.16) – [26-30]
-6-month follow-up (N=48)	25.7 (1.92) – [22-29] (N=23)	23.6 (2.01) – [21-28] (N=11)	23 (2.57) – [18-27] (N=14)	NA
-12-month follow-up (N=42)	24.8 (2.03) – [20-29] (N=23)	20.3 (2.12) – [17-25] (N=9)	21.2 (3.58) – [13-24] (N=10)	NA
FAB total score				
-baseline	17.1 (1.13) – [15-18]	15.3 (1.30) – [13-18]	15.3 (1.90) – [10-18]	16.1 (1.83) – [14-18]
-6-month follow-up (N=48)	16.9 (1.41) – [14-18] (N=23)	13.6 (1.75) – [11-17] (N=11)	14.2 (1.89) – [11-17] (N=14)	NA
-12-month follow-up (N=42)	16.3 (1.63) – [12-18] (N=23)	11.6 (1.81) – [9-14] (N=9)	12.9 (2.51) – [8-17] (N=10)	NA
ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised; FAB: Frontal Assessment Battery; MoCA: Montreal Cognitive Assessment				

5.2 Αναλύσεις Δεδομένων με τη χρήση στατιστικών μεθόδων

Σκοπός της ανάλυσης ήταν η διαχρονική (longitudinal) νευροψυχολογική εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών ομάδας ασθενών με ALS με τη χρήση των κλιμάκων FAB και MoCA.

Ξεκινώντας η ανάλυση, υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για όλες τις μεταβλητές, χρησιμοποιώντας τους μέσους όρους, τις τυπικές αποκλίσεις, τη διάμεσο και το εύρος για τις συνεχείς μεταβλητές και τις μετρήσεις και τα ποσοστά για τα κατηγορικά δεδομένα. Οι πρωταρχικές στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το Pearson Chi square test, το Skilling-Mack test και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης αναλογικών αποδόσεων (Proportional Odds Logistic Regression Model - POLR) για να εξεταστούν οι πιθανοί παράγοντες πρόβλεψης της γνωστικής έκπτωσης. Συγκεκριμένα, οι παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στη διακύμανση της απόδοσης των ασθενών στις δοκιμασίες των γνωστικών λειτουργιών και που αποφασίστηκε να ελεγχθούν, με βάση την προυπάρχουσα βιβλιογραφία ήταν το φύλο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, ο τύπος της νόσου, η διάρκεια της νόσου και η κλινική βαρύτητα των ασθενών όπως περιεγράφηκε και παραπάνω.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας σε κλινικές υποομάδες που περιλάμβαναν άτομα με ALS και άτομα χωρίς τη νόσο. Στη συνέχεια, διενεργήθηκε διαχρονική ανάλυση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την εφαρμογή των κλιμάκων, η οποία περιελάμβανε συγκρίσεις σε τρεις διαφορετικές χρονολογικές αξιολογήσεις (T0, T1, T2). Η ανάλυση αυτή πραγματοποιήθηκε σε ολόκληρο το δείγμα ασθενών, καθώς και σε υποομάδες (subgroups) ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν ως spinal subgroup, bulbar subgroup και spinal-bulbar subgroup βάση των περιοχών έναρξης της νόσου. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο περιβάλλον R για στατιστικούς υπολογισμούς και οπτικοποίηση.

Συγκεκριμένα η στατιστική σκέψη ακολούθησε τα παρακάτω:

- Δημιουργία δύο κατηγορικών μεταβλητών και συγκεκριμένα κατανομή των συνολικών σκορ για τη FAB κάτω από 16 (ασθενής) ή 16 και πάνω (υγής) και αντίστοιχα κατανομή των συνολικών σκορ για τη MoCA κάτω από 26 (ασθενής) ή 26 και πάνω (υγής).

- Συγκριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή των δύο κλιμάκων μεταξύ των ασθενών και της ομάδα ελέγχου και έλεγχος τυχόν επίδρασης δημογραφικών παραγόντων.
- Χρήση μοντέλου παλινδρόμησης, κατά τη φάση baseline (t0) με εξαρτημένες μεταβλητές τα FAB και MoCA scores και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το τύπος της νόσου, τη διάρκεια της νόσου και την κλινική βαρύτητα των ασθενών να ελεγχθεί αν επηρεάζεται η επίδοση στις κλίμακες.
- Έλεγχος πιθανής εξάρτησης των σκορ ανά υποδοκιμασία για κάθε κλίμακα (FAB items, MOCA items) τόσο σε όλο το δείγμα ασθενών όσο και για κάθε υποομάδα ασθενών.

Στη συνέχεια στο πλήθος των ασθενών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις δύο δοκιμασίες κατά τις τρεις αξιολογήσεις, αξιολογήθηκε:

- αν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές ως προς την επίδραση του χρόνου σε FAB total score και MOCA total score τόσο σε όλο το δείγμα των ασθενών όσο και ανά υποομάδα ασθενών.
- αν υπάρχουν διαφορές στην εξέλιξη των παραπάνω παραμέτρων μεταξύ των ατόμων με ALS with bulbar onset, ALS with spinal onset, ALS with both bulbar and spinal onset.

5.2.1 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ 1^Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Συμμετείχαν 52 ασθενείς και 52 υγιή άτομα ως η ομάδα ελέγχου που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο δειγματοληψία ευκολίας (convenience sampling) προσπαθώντας να προσεγγίζουν το ηλικιακό και μορφωτικό επίπεδο των ασθενών. Σε αυτό το δείγμα ασθενών και υγιών, εφαρμόσαμε τις κλίμακες FAB και MoCA.

Ξεκινώντας την ανάλυση, ελέγχθηκε αν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ των συνολικών σκορ στην κλίμακα MoCA (MoCA total score) και του φύλου, σε όλο το

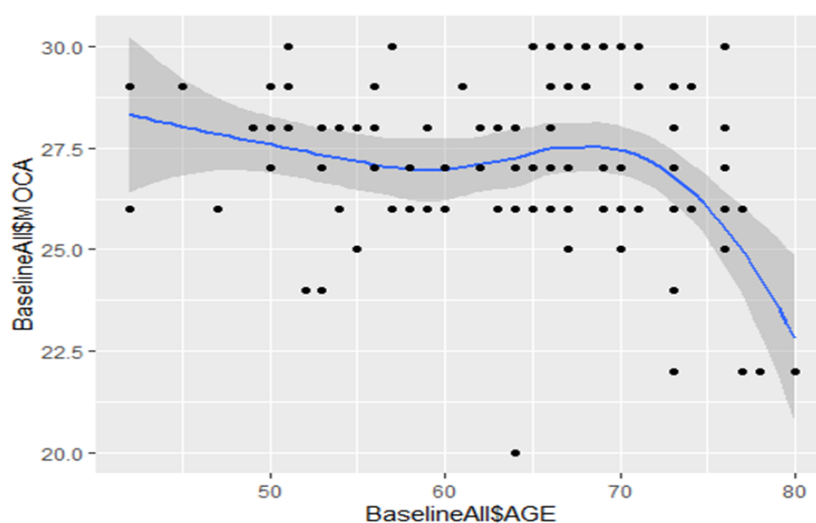
δείγμα, 52 ασθενείς και 52 υγιείς. Όσον αφορά την επίδραση του φύλου, εφαρμόστηκε το Pearson's Chi-squared test και διαπιστώθηκε πως δεν υπάρχει εξάρτηση σε σχέση με το φύλο και συνεπώς το σκορ (φυσιολογικό ή μη) δε διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών (**p-value = 0.382**).

Πίνακας 9: Συνολικά σκορ στη MoCA σε όλο το δείγμα

	MoCA 26:30	MoCA 0:25	N
ΑΝΔΡΕΣ	34	6	40
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	58	6	64
	92	12	104

Επίσης, όσον αφορά τον έλεγχο για την επίδραση της ηλικίας στα συνολικά σκορ, εφαρμόστηκε το Wilcoxon rank sum test (**p-value=0.032**) και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (**rho=-0.1851282**) και παρατηρήθηκε ότι το σκορ μειώνεται οριακά όσο αυξάνεται η ηλικία.

Γράφημα 8: Συσχέτιση συνολικών σκορ MoCA με την ηλικία

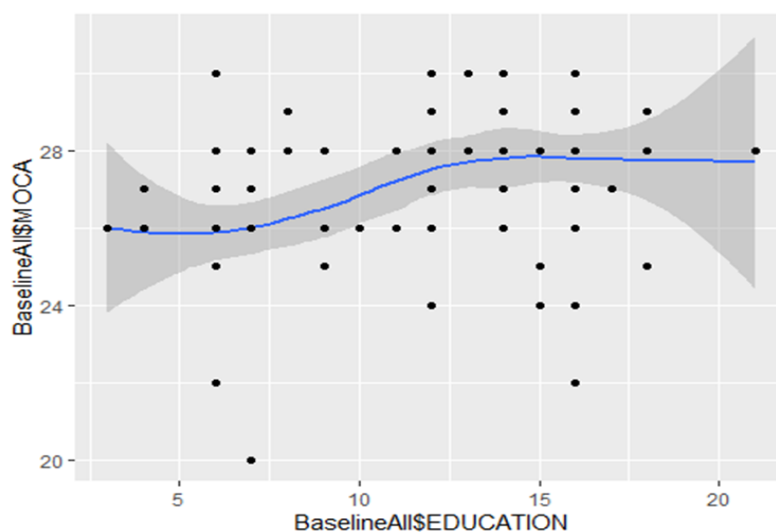


Πίνακας 10: Περιγραφικά στοιχεία ηλικιακού εύρους του συνολικού δείγματος

AGE				
	n	mean	sd	median
ΥΓΙΕΙΣ (0)	92	62.1	8.84	64.5
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (1)	12	68.2	10.0	71.5

Όσον αφορά την επίδραση του μορφωτικού επιπέδου, εφαρμόστηκε και πάλι το Wilcoxon rank sum test (**p-value=0.511**) και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (**rho=0.3768555**) και παρατηρήθηκε ότι δεν υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι διαφοροποιείται το σκορ σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο.

Γράφημα 9: Συσχέτιση των συνολικών σκορ MoCA με τα έτη εκπαίδευσης



Πίνακας 11: Περιγραφικά στοιχεία σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο του συνολικού δείγματος

EDUCATION				
	n	mean	sd	median
ΥΓΙΕΙΣ (0)	92	12.0	3.92	12
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (1)	12	11	4.79	10.5

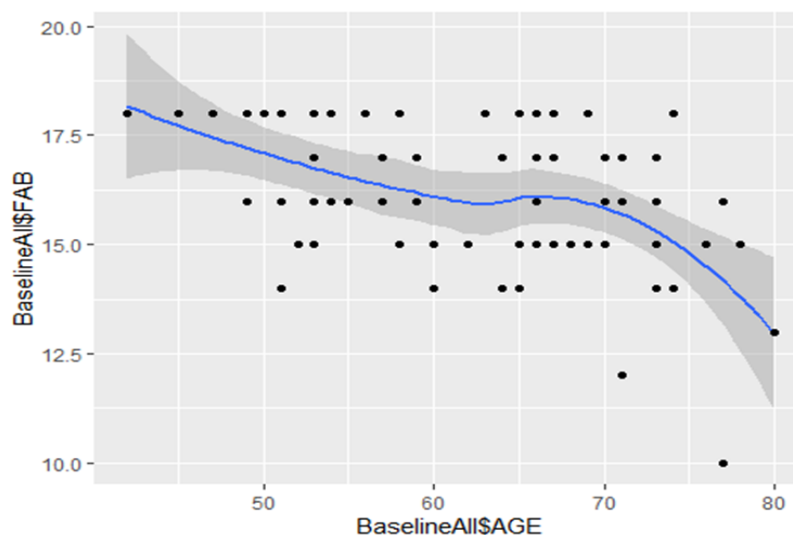
Στη συνέχεια ελέγχθηκε αν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ των σκορ στην κλίμακα FAB (FAB total score) και του φύλου, σε όλο το δείγμα, 52 ασθενείς και μόνο 24 υγιείς επειδή η FAB ενσωματώθηκε στη συνήθη διαγνωστική εξέταση στο ψυχογηριατρικό εξωτερικό ιατρείο αργότερα από τη MoCA. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική εξάρτηση σε σχέση με το φύλο και συνεπώς το σκορ (φυσιολογικό ή μη) διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών (**p-value = 0.017**). Συγκεκριμένα από τον παρακάτω πίνακα διαπιστώνεται ότι υπάρχει 50% πιθανότητα για μία γυναίκα να είναι ασθενής και αντίστοιχα 30% για έναν άνδρα να είναι ασθενής.

Πίνακας 12: Συνολικά σκορ στη FAB σε όλο το δείγμα

	FAB 16:18	FAB 0:15	N
ΑΝΔΡΕΣ	29	9	38
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	19	19	38
	48	28	76

Όσον αφορά το κατά πόσο μπορεί να επιδρά η ηλικία, εφαρμόστηκε το Wilcoxon rank sum test (**p-value=0.006**) και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (**rho=-0.445578**) και παρατηρήθηκε ότι το σκορ μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία.

Γράφημα 10: Συσχέτιση των συνολικών σκορ FAB με την ηλικία

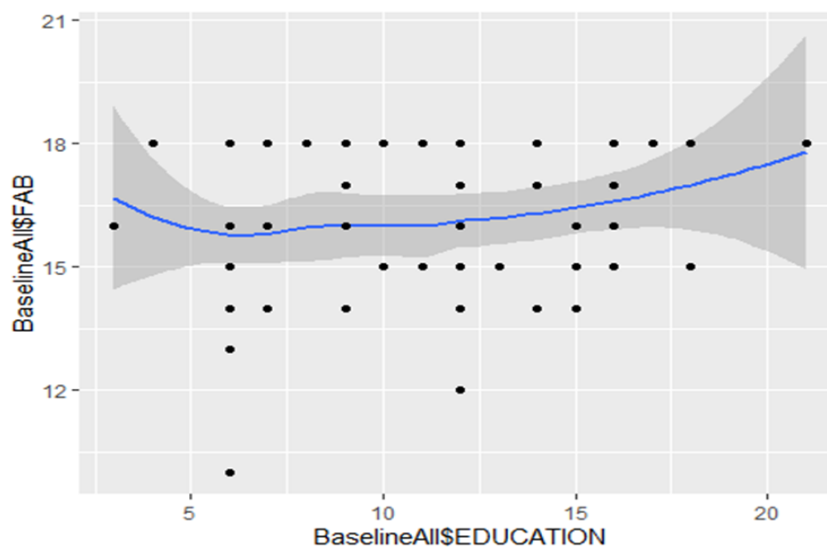


Πίνακας 13: Περιγραφικά στοιχεία ηλικιακού εύρους του συνολικού δείγματος

AGE				
	n	mean	sd	median
ΥΓΙΕΙΣ (0)	48	58.9	9.20	57
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (1)	28	66.7	7.82	66.5

Όσον αφορά το κατά πόσο μπορεί να επιδρά το μορφωτικό επίπεδο, εφαρμόστηκε το Wilcoxon rank sum test (**p-value=0.106**) και ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (**rho=0.1641999**) και παρατηρήθηκε ότι δεν υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι διαφοροποιείται το σκορ σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο.

Γράφημα 11: Συσχέτιση των συνολικών σκορ FAB με τα έτη εκπαίδευσης



Πίνακας 14: Περιγραφικά στοιχεία σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο του συνολικού δείγματος

EDUCATION				
	n	mean	sd	median
ΥΓΙΕΙΣ (0)	48	11.2	4.25	12
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (1)	28	10.9	3.79	12

Στη συνέχεια, όλο το δείγμα υγιών και ασθενών χωρίστηκε σε τέσσερις ομάδες: 1. τους υγιείς, 2. τους ασθενείς με τον κορμικό τύπο, 3. ασθενείς με τον προμηκικό τύπο και 4. ασθενείς με χαρακτηριστικά τόσο κορμικού και προμηκικού τύπου. Έπειτα, ελέγχθηκε αν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ του φύλου και αυτών των 4 ομάδων. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως υπάρχει εξάρτηση σε σχέση με το φύλο (**p-value = 0.002**). Συγκεκριμένα παρατηρείται ότι οι γυναίκες είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό υγιείς ενώ οι άνδρες ασθενείς.

Πίνακας 15: Καταμερισμός φύλου στις τέσσερις υποομάδες

	healthy	spinal (s)	bulbar (b)	s+b	N
male	12	15	7	9	43
female	40	10	5	6	61
ΣΥΝΟΛΟ	52	25	12	15	104

Στη συνέχεια, ομαδοποιήσαμε τις τρεις ομάδες των ασθενών σε μία (no healthy) και ελέγχθηκε και πάλι αν υπάρχει εξάρτηση του φύλου και των δύο αυτών ομάδων, healthy και no healthy. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως υπάρχει εξάρτηση σε σχέση με το φύλο (**p-value < 0.001**)

Πίνακας 16: Καταμερισμός φύλου σε δύο υποομάδες

	healthy	no healthy	N
male	12 (27.9%)	31 (72.1%)	43
female	40 (65.6%)	21 (34.4%)	61

Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι το φύλο αποτελεί έναν σημαντικό δημογραφικό παράγοντα που μας οδηγεί σε δύο συμπεράσματα:

- Φαίνεται να υπάρχει επικράτηση της νόσου στο ανδρικό φύλο σε ποσοστό 72.1%
- Το 50% των ανδρών ασθενών και αντίστοιχα το 50% των γυναικών ασθενών παρουσιάζει τον κορμικό τύπο της νόσου, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσιάζουν περίπου 25% τον προμηκικό τύπο της νόσου και 25% τον τύπο με μεικτά χαρακτηριστικά.

Επιπλέον, θελήσαμε να ελέγξουμε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συνολικών σκορ της κλίμακα FAB (FAB total score) και των 4 ομάδων. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ για το FAB total score (**p-value=0.007**) και συγκεκριμένα παρατηρείται ότι τα υγιή άτομα και οι ασθενείς με τον κορμικό τύπο της νόσου διατηρούν σε ποσοστό $> 50\%$ φυσιολογικά FAB total scores και αντίστοιχα παρουσιάζουν παθολογικά FAB total scores σε μικρό βαθμό.

Πίνακας 17: Καταμερισμός ασθενών και υγιών ανά υποομάδα και συνολικό σκορ

	healthy	spinal	bulbar	s+b	N
FAB 16:18	14	22	4	8	48
FAB 0:15	10	3	8	7	28
	24	25	12	15	76

Στη συνέχεια, ομαδοποιήσαμε τις τρεις ομάδες των ασθενών σε μία (no healthy) και ελέγχθηκε και πάλι αν υπάρχει εξάρτηση του FAB total score και των δύο αυτών ομάδων, healthy και no healthy. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως *δεν υπάρχει εξάρτηση* σε σχέση με το FAB total score (**p-value = 0.553**). Παρατηρήθηκε συγκεκριμένα, ότι τόσο οι υγιείς όσο και οι ασθενείς ακολουθούν το μοντέλο 60-40, δηλ. 60% υγιείς και 40% ασθενείς, όπως φαίνεται και στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 18: Καταμερισμός συνολικών σκορ σε δυο υποομάδες

	healthy	no healthy	N
FAB 16:18	14 (58%)	34 (65%)	48
FAB 0:15	10 (42%)	18 (35%)	28
	24	52	76

Στη συνέχεια, θελήσαμε να ελέγξουμε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συνολικών σκορ της κλίμακα MoCA (MoCA total score) και των 4 ομάδων. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ για το MoCA total score (**p-value=0.030**) συγκεκριμένα παρατηρείται ότι 88.5% του δείγματος παρουσιάζει φυσιολογικά σκορ. Σε αυτό το τμήμα του δείγματος το 55.4% είναι υγιείς και το 44.6% αφορά ασθενείς. Από τους ασθενείς που φαίνεται να έχουν σε υψηλότερο βαθμό φυσιολογικά σκορ είναι οι ασθενείς με τον κορμικό τύπο της νόσου.

Πίνακας 19: Καταμερισμός ασθενών και υγιών ανά υποομάδα και συνολικό σκορ

	healthy	spinal	bulbar	s+b	N
MoCA 26:30	51	24	7	10	92
MoCA 0:25	1	1	5	5	12
	52	25	12	15	104

Στη συνέχεια, ομαδοποιήσαμε τις τρεις ομάδες των ασθενών σε μία (no healthy) και ελέγχθηκε και πάλι αν υπάρχει εξάρτηση του MoCA total score και των δύο αυτών ομάδων, healthy και no healthy. Εφαρμόζοντας το Pearson's Chi-squared test διαπιστώθηκε πως **υπάρχει εξάρτηση** σε σχέση με το MoCA total score (**p-value = 0.002**). Παρατηρήθηκε συγκεκριμένα, ότι το 92% των ατόμων που έχουν παθολογικό σκορ ακολουθούν στους ασθενείς.

Πίνακας 20: Καταμερισμός συνολικών σκορ σε δυο υποομάδες

	healthy	no healthy	N
MoCA 26:30	51	41	92
MoCA 0:25	1	11 (92%)	12
	52	52	104

Συνεχίζοντας, ελέγχθηκε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας (από τη στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων) και του τύπου της ALS. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο Kruskal-Wallis rank sum test διαπιστώθηκε πως δεν υπάρχουν σημαντικά στατιστικές ενδείξεις που να δείχνουν ότι υπάρχει διαφοροποίηση στη μέση διάρκεια (**p-value=0.298**).

Πίνακας 21: Περιγραφικά στοιχεία σχετικά με τη μέση διάρκεια από την έναρξη της νόσου

ALS type	n	mean	sd	median
spinal	25	6	4.41	5
bulbar	12	4.5	3.03	4
mixed	15	8.6	6.79	6

Επιπλέον, εφαρμόστηκε το μοντέλο της διατάξιμης λογιστικής παλινδρόμησης (Ordinal Logistic Regression), χρησιμοποιώντας την περίπτωση των αναλογικών σχετικών πιθανοτήτων (Proportional Odds), με σκοπό τη μελέτη παραγόντων (ανεξάρτητες μεταβλητές) που επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά στην απόδοση των κλιμάκων FAB και MoCA (εξαρτημένες μεταβλητές).

Διαπιστώθηκε ότι η ηλικία, η νόσος και η κλινική βαρύτητα των ασθενών βάσει της κλίμακας ALS-FRS-R έχουν αρνητική επίδραση στην απόδοση των κλιμάκων, και συγκεκριμένα το επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών δείχνει να επιδεινώνεται, ενώ αντίθετα το μορφωτικό επίπεδο, το φύλο και η διάρκεια της νόσου δε φαίνεται στατιστικά να επηρεάζουν την απόδοση στις κλίμακες.

Πίνακας 22: Αποτελέσματα από την εφαρμογή του λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης

	Predictors	coef	S.E.	Wald	p
MoCA					
	Age	-0.06588	0.02247	-2.932	0.003
	Gender	-0.0229	0.4030	-0.06	0.955
	Education	0.08233	0.05009	1.644	0.100
	Duration	-0.685	0.0535	-1.28	0.200
	spinal-bulbar	-12.84813	3.99028	-3.220	0.001
	Spinal	-11.39533	4.18560	-2.723	0.006
	Bulbar	-12.12764	4.02256	-3.015	0.003
	ALS-FRS-R	0.22871	0.09717	2.354	0.019
FAB					
	Age	-0.1020	0.02630	-3.876	0.000
	Gender	-0.6172	0.4934	-1.25	0.211
	Education	0.0447	0.0632	0.71	0.479
	Duration	-0.0953	0.0572	-1.67	0.096
	spinal-bulbar	-9.6943	3.53800	-2.740	0.006
	Spinal	-7.8788	3.69049	-2.135	0.033
	Bulbar	-9.1241	3.50450	-2.604	0.009
	ALS-FRS-R	0.2083	0.08729	2.387	0.017

5.2.2 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

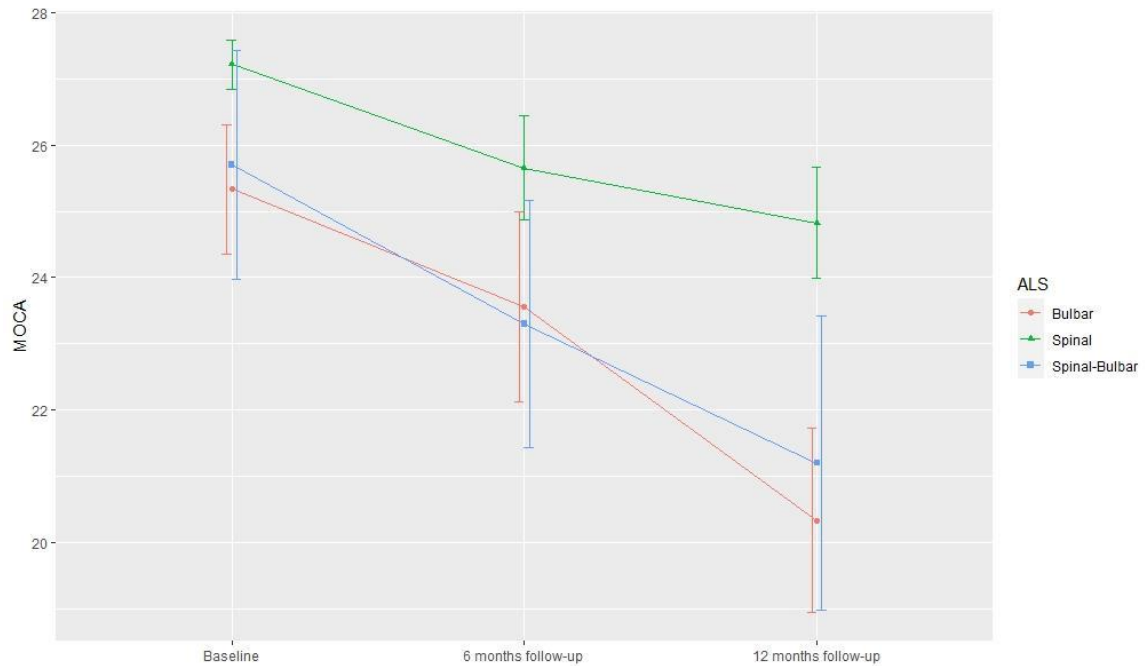
Εντοπίστηκαν σημαντικές αλλαγές στις συνολικές βαθμολογίες MoCA με την πάροδο του χρόνου ενώ μόλις σαράντα δύο άτομα με ALS ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις δοκιμασίες στα δύο follow-up που ακολούθησαν (Πίνακας 5). Οι συμμετέχοντες που δε συμμετείχαν στα follow-up που ακολούθησαν ήταν είτε λόγω σοβαρών σωματικών αναπηριών, όπως κινητικών και γλωσσικών διαταραχών, που εμπόδισαν τη συμμετοχή τους στα follow-up που ακολούθησαν είτε λόγω της επιθυμίας του εκάστοτε ασθενούς να διακόψει τη συμμετοχή του. Συγκεκριμένα, σε όλο το δείγμα παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση των συνολικών βαθμολογιών MoCA με την πάροδο του χρόνου

(Γράφημα 12, Πίνακας 22). Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές στατιστικές διαφορές μεταξύ της 1ης και της 2ης αξιολόγησης ($X^2=18.4565$, $p=0.000$) και της 1ης και της 3ης αξιολόγησης ($X^2=32.4851$, $p<0.001$), αλλά όχι μεταξύ της 2ης και της 3ης αξιολόγησης ($X^2=2.674$, $p=0.102$). Οι βαθμολογίες στις υποδοκιμασίες MoCA παρουσίασαν σημαντική διακύμανση μεταξύ των τριών αξιολογήσεων, όπως προσδιορίζεται από τη μέση διαφορά από τη βαθμολογία κάθε υποδοκιμασίας. Κατά την πρώτη αξιολόγηση, η έκπτωση ήταν σημαντικά φτωχότερη για τους τομείς της προσοχής και της μνήμης, ενώ στις επόμενες δύο αξιολογήσεις, οι βαθμολογίες παρουσίασαν επίσης σημαντική μείωση στη λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 22). Περαιτέρω ανάλυση των σκορ στις υποδοκιμασίες ανά υποομάδα ασθενών αποκάλυψε ότι το spinal subgroup παρουσίασε σταθερά τις χειρότερες επιδόσεις στους τομείς της καθυστερημένης ανάκλησης και της προσοχής. Παρομοίως, το bulbar και το spinal-bulbar subgroup επέδειξαν κατώτερες βαθμολογίες στους τομείς της καθυστερημένης ανάκλησης και της προσοχής κατά την αρχική αξιολόγηση. Ωστόσο, στις επόμενες δύο αξιολογήσεις, οι οπτικοχωρικές δεξιότητες και ο προσανατολισμός συσχετίστηκαν κατά κύριο λόγο με χαμηλότερες βαθμολογίες, ακολουθούμενες από τη λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 22).

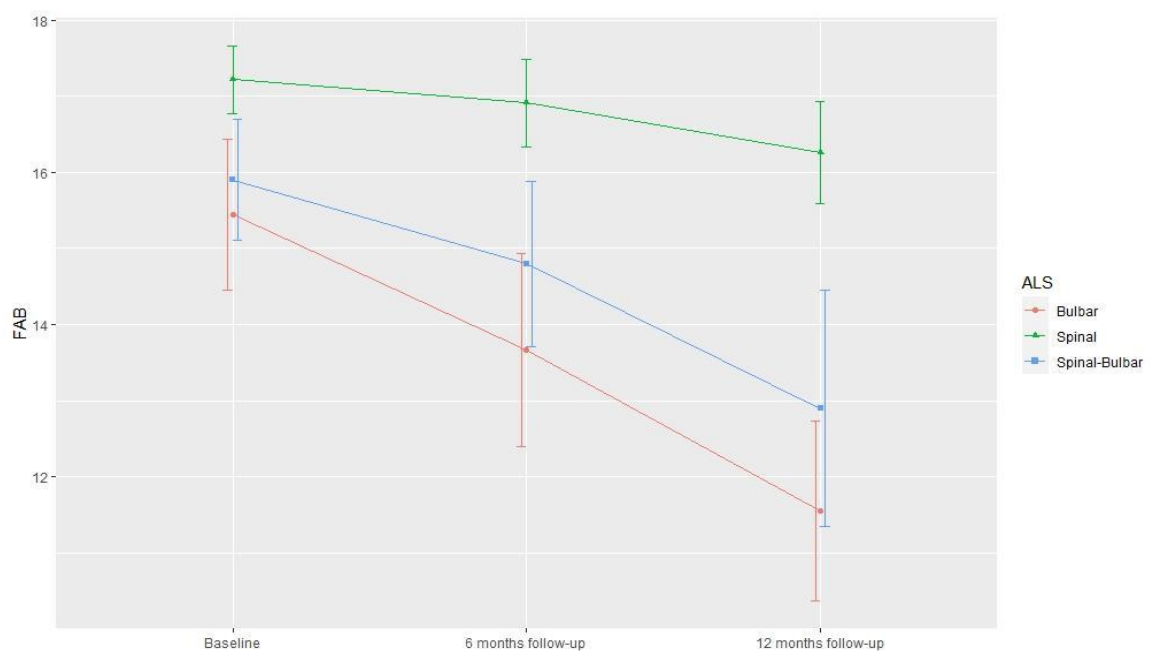
Όσον αφορά τις συνολικές βαθμολογίες FAB παρατηρήθηκαν σημαντικές διαχρονικές μεταβολές. Οι συνολικές βαθμολογίες μειώθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, καθώς αυξήθηκε η συχνότητα των ατόμων με ALS με μη φυσιολογικές βαθμολογίες FAB (<16) (Γράφημα 13). Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του Skilling Mack τεστ καταδεικνύουν τη σημαντική διαχρονική μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών FAB ($X^2=102.55$, $p<0.001$). Επιπλέον, μια πιο εμπεριστατωμένη ανάλυση των συνολικών σκορ κατά τις τρεις διαφορετικές χρονολογικές αξιολογήσεις αποκάλυψε μια αξιοσημείωτη στατιστική διαφορά μεταξύ της αρχικής και της τελικής αξιολόγησης ($X^2=7.1153$, $p=0.008$). Μέσω της ανάλυσης των μέσων όρων και των ποσοστών των ασθενών που έλαβαν βαθμολογία μικρότερη από τρία, εντοπίστηκε μείωση των επιδόσεων στις βαθμολογίες των υποδοκιμασιών της FAB, εκτός από την εννοιολόγηση και τη συμπεριφορά πρόληψης (Πίνακας 23). Η μείωση έφτασε στο μέγιστο στις ακόλουθες υποδοκιμασίες: αντικρουόμενες οδηγίες, ανασταλτικός έλεγχος και λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 23). Ειδικότερα, η ανάλυση των σκορ ανά υποομάδα ασθενών έδειξε ότι το spinal subgroup παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στον ανασταλτικό έλεγχο, ενώ το spinal-bulbar subgroup παρουσίασε τη

μεγαλύτερη μείωση στις αντικρουόμενες οδηγίες. Επιπλέον, το bulbar subgroup παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στη λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 23).

Γράφημα 12: Διαχρονικές μεταβολές της μέσης επίδοσης (με κατά προσέγγιση 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) ατόμων με διαφορετικά συμπτώματα της ALS στη MoCA.



Γράφημα 13: Διαχρονικές μεταβολές της μέσης επίδοσης (με κατά προσέγγιση 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) ατόμων με διαφορετικά συμπτώματα της ALS στη FAB.



Πίνακας 22: Περίληψη των αποτελεσμάτων της κλίμακας MoCA (οι αριθμοί σε αγκύλες στη στήλη με τα MoCA items υποδηλώνουν τη μέγιστη βαθμολογία της κάθε υποδοκιμασίας)

	Initial assessment – T0	Second assessment – T1	Third assessment – T2
	mean(sd) – difference* - median (range)	mean(sd)- difference* - median (range)	mean (sd)- difference*- median (range)
ENTIRE SAMPLE			
N	52	48	42
Visuospatial skills [5]	4.73 (0.45) – [-0.27] - 5 (4-5)	4.63 (0.61) – [-0.36] - 5 (3-5)	4.43 (0.94) – [-0.57] - 5 (2-5)
Naming [3]	2.79 (0.41) – [-0.21] - 3 (2-3)	2.77 (0.42) – [-0.23] - 3 (2-3)	2.74 (0.46) – [-0.26] - 3 (2-3)
Attention (Digit Span) [2]	1.96 (0.19) – [-0.04] - 2 (1-2)	1.94 (0.24) – [-0.06] - 2 (1-2)	1.95 (0.22) – [-0.05] - 2 (1-2)
Attention (Vigilance) [1]	0.40 (0.50) – [-0.60] - 0 (0-1)	0.33 (0.48) – [-0.67] - 0 (0-1)	0.10 (0.30) – [-0.90] - 0 (0-1)
Attention (Serial 7s) [3]	2.50 (0.50) – [-0.50] - 2.5 (2-3)	2.40 (0.49) – [-0.60] - 2 (2-3)	2.29 (0.64) – [-0.71] - 2 (0-3)
Sentence Repetition [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) - [0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Verbal Fluency [1]	0.77 (0.43) – [-0.23] - 1 (0-1)	0.35 (0.48) – [-0.65] - 0 (0-1)	0.31 (0.47) – [-0.69] - 0 (0-1)
Abstraction [2]	1.98 (0.14) – [-0.02] - 2 (1-2)	1.98 (0.14) – [-0.02] - 2 (1-2)	1.98 (0.15) – [-0.02] - 2 (1-2)
Delayed Recall [5]	2.48 (0.99) – [-2.52] - 3 (0-4)	1.50 (1.07)– [-3.50] - 1.5(1-2)	1.07 (0.99) – [-3.93] - 1 (0-3)
Orientation [6]	5.85 (0.41) – [-0.15] - 6 (4-6)	5.75 (0.48) – [-0.25] - 6 (4-6)	5.43 (0.67) – [-0.57] - 6 (4-6)
SPINAL SUBGROUP			
N	25	23	23
Visuospatial skills [5]	4.88 (0.33) – [-0.12] - 5 (4-5)	4.87 (0.34) – [-0.13] - 5(3-5)	4.91 (0.29) – [-0.09] - 5 (4-5)
Naming [3]	2.76 (0.44) – [-0.24] - 3 (2-3)	2.78 (0.42) – [-0.22] - 3(2-3)	2.78 (0.42) – [-0.22] - 3 (2-3)
Attention (Digit Span) [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Attention (Vigilance) [1]	0.44 (0.51) – [-0.56] - 0 (0-1)	0.39 (0.50) – [-0.61] - 0(0-1)	0.17 (0.39) – [-0.83] - 0 (0-1)
Attention (Serial 7s) [3]	2.40 (0.50) – [-0.60] - 2 (2-3)	2.43 (0.51) – [-0.57] - 2(2-3)	2.43 (0.59) – [-0.57] - 2 (1-3)
Sentence Repetition [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) - [0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Verbal Fluency [1]	0.88 (0.33) – [-0.12] - 1 (0-1)	0.52 (0.51) – [-0.48] - 1(0-1)	0.43 (0.51) – [-0.57] - 0 (0-1)
Abstraction [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Delayed Recall [5]	2.92 (0.78) – [-2.08] - 3 (1-4)	2.00 (1.04) – [-3.00] - 2(0-4)	1.52 (0.99) – [-3.48] - 2 (0-3)
Orientation [6]	5.96 (0.20) – [-0.04] - 6 (5-6)	5.91 (0.29) – [-0.09] - 6(5-6)	5.83 (0.39) – [-0.17] - 6 (5-6)
SPINAL-BULBAR SUBGROUP			
N	15	14	10
Visuospatial skills [5]	4.53 (0.52) – [-0.47] - 5 (4-5)	4.28 (0.73) – [-0.72] - 4 (3-5)	4.10(1.10) –[-0.90] – 4.5(2-5)
Naming [3]	2.80 (0.41) – [-0.20] - 3 (2-3)	2.79 (0.43) – [-0.21] - 3 (2-3)	2.70(0.48) –[-0.30] - 3 (2-3)
Attention (Digit Span) [2]	1.93 (0.26) – [-0.07] - 2 (1-2)	1.79 (0.43) – [-0.21] - 2 (1-2)	1.80 (0.42) –[-0.20] - 2 (1-2)
Attention (Vigilance) [1]	0.27 (0.46) – [-0.73] - 0 (0-1)	0.14 (0.36) – [-0.86] - 0 (0-1)	0.00 (0.00) –[-1.00] - 0 (0-0)
Attention (Serial 7s) [3]	2.73 (0.50) – [-0.27] - 3 (2-3)	2.36 (0.50) – [-0.64] - 2 (2-3)	2.20 (0.92) –[-0.80] - 2 (0-3)

Sentence Repetition [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) - [0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) –[-0.00] – 2 (2-2)
Verbal Fluency [1]	0.60 (0.51) – [-0.40] - 1 (0-1)	0.21 (0.43) – [-0.79] - 0 (0-1)	0.20 (0.42) –[-0.80] - 0 (0-1)
Abstraction [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.15) – [-0.00] - 2 (2-2)
Delayed Recall [5]	2.40 (1.21) – [-2.60] - 3 (0-4)	1.00 (0.96) – [-4.00] - 1(0-3)	0.70 (0.82) – [4.30] –0.5(0-2)
Orientation [6]	5.60 (0.63) – [-0.40] - 6 (4-6)	5.57 (0.65) – [-0.43] - 6 (4-6)	4.90 (0.74) – [-1.10] - 5 (4-6)
BULBAR SUBGROUP			
N	12	11	9
Visuospatial skills [5]	4.67 (0.49) – [-0.33] - 5 (4-5)	4.55 (0.69) – [-0.45] - 5 (3-5)	3.56 (1.13) – [-1.44] - 4 (2-5)
Naming [3]	2.83 (0.39) – [-0.17] - 3 (2-3)	2.73 (0.47) – [-0.27] - 3 (2-3)	2.67 (0.50) – [-0.33] - 3 (2-3)
Attention (Digit Span) [2]	1.92 (0.29) – [-0.08] - 2(1-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Attention (Vigilance) [1]	0.50 (0.52) – [-0.50] - 0.5(0-1)	0.45 (0.52) – [-0.55] - 0 (0-1)	0.00 (0.00) – [-1.00] - 0 (0-0)
Attention (Serial 7s) [3]	2.42 (0.51) – [-0.58] - 2 (2-3)	2.36 (0.50) – [-0,64] - 2 (2-3)	2.00 (0.00) – [-1.00] - 2 (2-2)
Sentence Repetition [2]	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)	2.00 (0.00) - [0.00] - 2(2-2)	2.00 (0.00) – [-0.00] - 2 (2-2)
Verbal Fluency [1]	0.75 (0.45) – [-0.25] - 1 (0-1)	0.18 (0.40) – [-0.82] - 0 (0-1)	0.11 (0.33) – [-0.89] - 0 (0-1)
Abstraction [2]	1.92 (0.29) – [-0.08] - 2 (1-2)	1.91 (0.30) – [-0.09] - 2 (1-2)	1.89 (0.33) – [-0.11] - 2 (1-2)
Delayed Recall [5]	1.67 (0.78) – [-3.33] - 2 (0-3)	1.09 (0.83) – [-3.91] - 1 (0-2)	0.33 (0.50) – [-4.67] - 0 (0-1)
Orientation [6]	5.92 (0.29) – [-0.08] - 6 (5-6)	5.64 (0.50) – [-0.36] - 6 (5-6)	5.00 (0.50) – [-1.00] - 5 (4-6)
<i>* Mean difference from maximum subscale score.</i>			

Πίνακας 23: Σύνοψη των αποτελεσμάτων της κλίμακας FAB (η μέγιστη επιτεύξιμη βαθμολογία για κάθε υποδοκιμασία είναι 3)

	<u>Initial assessment – T0</u> mean(sd) - median (range)- %patients scoring <3	<u>Second assessment – T1</u> mean(sd)- median (range)- %patients scoring <3	<u>Third assessment – T2</u> mean (sd)- median (range)- %patients scoring <3
ENTIRE SAMPLE			
N	52	48	42
Conceptualization	2.98 (0.14) - 3 (2-3) - 2%	2.98 (0.14) – 3 (2-3) – 2%	2.98 (0.15) – 3 (2-3) – 2%
Verbal fluency	2.54 (0.67) - 3 (1-3) - 37%	2.21 (0.80) – 2 (1-3) – 56%	1.98 (0.98) – 2 (0-3) – 62%
Motor programming	2.63 (0.60) - 3 (1-3) - 32%	2.42 (0.68) – 3 (1-3) – 48%	2.19 (0.77) – 2 (1-3) – 60%
Conflicting instructions	2.52 (0.54) - 3 (1-3) - 46%	2.38 (2.38) – 2 (1-3) – 58 %	2.19 (0.71) – 2 (1-3) – 64%
Inhibitory control	2.56 (0.54) - 3 (1-3) - 42%	2.46 (0.58) – 2.5 (1-3) – 50%	2.19 (0.63) – 2 (1-3) – 69%
Prehension behavior	2.94 (0.24) - 3 (2-3) - 6%	2.90 (0.31) – 3 (2-3) – 10%	2.93 (0.26) – 3 (2 -3) – 7%
SPINAL SUBGROUP			
N	25	23	23
Conceptualization	3.00 (0.00) - 3 (3-3) – 0%	3.00 (0.00) - 3 (3-3) – 0%	3.00 (0.00) - 3 (3-3) – 0%
Verbal fluency	2.88 (0.44) - 3 (1-3) - 8%	2.74 (0.54) - 3 (1-3) – 22%	2.61 (0.66) - 3 (1-3) – 30%
Motor programming	2.88 (0.33) - 3 (2-3) - 12%	2.74 (0.45) - 3 (2-3) – 26%	2.61 (0.50) - 3 (2-3) – 39%
Conflicting instructions	2.68 (0.48) - 3 (2-3) - 32%	2.74 (0.45) - 3 (2-3) – 26%	2.61 (0.50) - 3 (2-3) – 39%
Inhibitory control	2.68 (0.48) - 3 (2-3) - 32%	2.70 (0.47) - 3 (2-3) – 30%	2.49 (0.59) - 3 (1-3) – 48%
Prehension behavior	3.00 (0.00) - 3 (3-3) - 0%	3.00 (0.00) - 3 (3-3) – 0%	2.95 (0.21) - 3 (2-3) – 4%

SPINAL-BULBAR SUBGROUP			
N	15	14	10
Conceptualization	3.00 (0.00) - 3 (3-3) - 0%	3.00 (0.00) - 3 (3-3) - 0%	3.00 (0.00) - 3 (3-3) - 0%
Verbal fluency	2.40 (0.63) - 2 (1-3) - 53%	1.86 (0.63) - 2 (1-3) - 86%	1.40 (0.84) - 2 (0-2) - 100%
Motor programming	2.47 (0.74) - 3 (1-3) - 40%	2.14 (0.77) - 2 (1-3) - 64%	1.90 (0.88) - 2 (1-3) - 70%
Conflicting instructions	2.13 (0.52) - 2 (1-3) - 80%	2.00 (0.39) - 2 (1-3) - 93%	1.80 (0.63) - 2 (1-3) - 90%
Inhibitory control	2.40 (0.63) - 2 (1-3) - 53%	2.21 (0.58) - 2 (1-3) - 71%	1.90 (0.57) - 2 (1-3) - 90%
Prehension behavior	2.87 (0.35) - 3 (2-3) - 13%	2.86 (0.36) - 3 (2-3) - 14%	2.90 (0.32) - 3 (2-3) - 10%
BULBAR SUBGROUP			
N	12	11	9
Conceptualization	2.91 (0.29) - 3 (2-3) - 8%	2.90 (0.30) - 3 (2-3) - 9%	2.89 (0.33) - 3 (2-3) - 11%
Verbal fluency	2.00 (0.74) - 2 (1-3) - 75%	1.54 (0.69) - 1 (1-3) - 91%	1.00 (0.50) - 1 (0-2) - 100%
Motor programming	2.33 (0.65) - 2 (1-3) - 58%	2.09 (0.70) - 2 (1-3) - 73%	1.44 (0.53) - 1 (1-2) - 100%
Conflicting instructions	2.67 (0.49) - 3 (2-3) - 33%	2.09 (0.54) - 2 (1-3) - 82%	1.56 (0.53) - 2 (1-2) - 100%
Inhibitory control	2.50 (0.52) - 2.5 (2-3) - 50%	2.27 (0.65) - 2 (1-3) - 64%	1.78 (0.44) - 2 (1-2) - 100%
Prehension behavior	2.91 (0.29) - 3 (2-3) - 8%	2.73 (0.47) - 3 (2-3) - 27%	2.89 (0.33) - 3 (2-3) - 11%

5.2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΑΝ ΕΠΙΤΥΧΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΥΟ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

Αρχικά αξιολογήθηκε η εξάρτηση του χρόνου και των συνολικών σκορ της κλίμακας FAB (FAB total score) και MoCA (MoCA total score), ανεξάρτητα από το τύπο της νόσου. Στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 24) παρατηρείται ότι κατά τις τρεις διαφορετικές χρονικές αξιολογήσεις μειώνονται οι ασθενείς που διατηρούν φυσιολογικά σκορ και αυξάνονται οι ασθενείς με παθολογικά σκορ. Εφαρμόστηκε το Skilling-Mack test και διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφοροποίηση στα σκορ στην πορεία του χρόνου και για τις δυο κλίμακες (MoCA; $p\text{-value}=0.010$ FAB; $p\text{-value}<0.010$).

Πίνακας 24: Σύνοψη των αποτελεσμάτων των σαράντα δύο ασθενών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις κλίμακες FAB και MoCA κατά τις τρεις διαφορετικές χρονολογικές αξιολογήσεις

	Initial assessment (T0)	Second assessment (T1)	Third assessment (T2)
MoCA			
TYPE OF ALS	mean (sd) - median	mean(sd) - median	mean (sd) - median
- Spinal (N=23)	27.2 (0.90) - 27.0	25.7 (1.92) -26.0	24.8 (2.04) -25.0
- Spinal-Bulbar (N=10)	25.7 (2.79) - 26.0	23.3 (3.02) -24.5	21.2 (3.58) -22.5
- Bulbar (N=9)	25.3 (1.50) -26.0	23.6 (2.19) -23.0	20.3 (2.12) -20.0
Results			
-MoCA 26-30	36	17	10
-MoCA 0-25	6	25	32
FAB			
TYPE OF ALS	mean (sd) - median	mean(sd) - median	mean (sd) - median
- Spinal (N=23)	17.2 (1.09) - 18.0	16.9 (1.41)- 18.0	16.3 (1.63) - 17.0
- Spinal-Bulbar (N=10)	15.9 (1.29) - 16.0	14.8 (1.75)- 15.0	12.9 (2.51) - 13.5
- Bulbar (N=9)	15.4 (1.51) - 15.0	13.7 (1.94)- 14.0	11.6 (1.81) - 11.0
Results			
-FAB 16-18	31	25	19
-FAB 0-15	11	17	23

Έπειτα εξετάσαμε και πάλι την εξάρτηση του χρόνου και των συνολικών σκορ της κλίμακας FAB (FAB total score) και MoCA (MoCA total score), αλλά για κάθε τύπο της ALS ξεχωριστά:

- Για τους ασθενείς με κορμικό (spinal) τύπο, εφαρμόζοντας το Skilling-Mack test διαπιστώθηκε ότι υπάρχει εξάρτηση του χρόνου και των συνολικών σκορ για την κλίμακα MoCA όσο και για την κλίμακα FAB (MoCA, p-value=0.026 / FAB, p-value=0.003)
- Για τους ασθενείς με προμηκικό (bulbar) τύπο, εφαρμόζοντας το Skilling-Mack test διαπιστώθηκε ότι υπάρχει εξάρτηση του χρόνου και των συνολικών σκορ τόσο για την κλίμακα MoCA όσο και για την κλίμακα FAB (MoCA, p-value=0.007 / FAB, p-value=0.003)

- Για τους ασθενείς με χαρακτηριστικά και των δύο τύπων (spinal + bulbar), εφαρμόζοντας το Skilling-Mack test διαπιστώθηκε ότι υπάρχει εξάρτηση του χρόνου και των συνολικών σκορ τόσο για την κλίμακα MoCA όσο και για τη FAB (MoCA, p-value=0.023 / FAB, p-value=0.012)

Οπότε, στατιστικά παρατηρείται ότι το MoCA total score και το FAB total score σε σχέση με το χρόνος δεν είναι ανεξάρτητα, κάτι που ισχύει και για τους τρεις τύπους της ALS. Συγκεκριμένα, διαπιστώνεται ότι ο χρόνος επιδρά αρνητικά, γεγονός που μεταφράζεται ότι το πέρασμα του χρόνου οδηγεί σε γνωστική εξασθένηση.

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε αν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ των τριών διαφορετικών subgroups των ασθενών και των total scores που παρουσίασαν οι ασθενείς στο εκάστοτε subgroup στις κλίμακες FAB και MoCA. Εφαρμόζοντας το Skilling-Mack test, παρατηρήθηκε ότι όσοι ανήκουν στον προμηκικό τύπο και στο τύπο με μεικτά χαρακτηριστικά κορμικού και προμηκικού τύπου, τόσο στη FAB όσο και στη MoCA, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Συγκεκριμένα παρατηρείται πτώση των total scores, γεγονός που συνεπάγεται γνωστική εξασθένηση. Ωστόσο, για τους ασθενείς που ανήκουν στον κορμικό τύπο, παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κλίμακα MoCA, όχι όμως με την κλίμακα FAB.

Συμπερασματικά, από την ανάλυση που προηγήθηκε, οδηγηθήκαμε στα παρακάτω:

- ✚ Φαίνεται να υπάρχει επικράτηση της νόσου στο ανδρικό φύλο και οι γυναίκες είναι υγιείς σε μεγαλύτερο ποσοστό.
- ✚ Στους νοσούντες, άνδρες και γυναίκες, κυριαρχεί ο κορμικός τύπος της νόσου.
- ✚ Όσον αφορά, την επίδραση του φύλου, της ηλικίας και του μορφωτικού επιπέδου στο FAB total score διαπιστώθηκε ότι το φύλο και η ηλικία αποτελούν σημαντικούς δημογραφικούς παράγοντες που έχουν επίδραση, ενώ το μορφωτικό επίπεδο δε φαίνεται να επηρεάζει.

- ✚ Όσον αφορά, την επίδραση του φύλου, της ηλικίας και του μορφωτικού επιπέδου στο MoCA total score διαπιστώθηκε ότι μόνο η ηλικία αποτελεί οριακά σημαντικό δημογραφικό παράγοντα, ενώ η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο δε φαίνεται να επηρεάζουν.
- ✚ Από το στατιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε με σκοπό να ελεγχθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας (από τη στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση) και του τύπου της ALS διαπιστώθηκε πως δεν υπάρχουν σημαντικά στατιστικές ενδείξεις που να δείχνουν ότι υπάρχει διαφοροποίηση.
- ✚ Φαίνεται ότι οι ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση παρουσιάζουν επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών τους στην πορεία του χρόνου. Κατά βάση οι ασθενείς που ανήκουν στον προμηκικό τύπο και στον τύπο με μεικτά χαρακτηριστικά της νόσου φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν γνωστική εξασθένηση και να παρουσιάζουν πιο γρήγορη επιδείνωση σε σχέση με τους ασθενείς που ανήκουν στον κορμικό τύπο οι οποίοι φαίνεται να «δείχνουν» σημαντική αντίσταση στη γνωστική εξασθένηση, με πιο αργή εξέλιξη, κάτι που επιβεβαιώνεται κυρίως με την εφαρμογή της κλίμακα FAB.
- ✚ Όσον αφορά τη MoCA, η περαιτέρω ανάλυση των σκορ στις υποδοκιμασίες ανά υποομάδα ασθενών αποκάλυψε ότι το spinal subgroup παρουσίασε σταθερά τις χειρότερες επιδόσεις στους τομείς της καθυστερημένης ανάκλησης και της προσοχής. Παρομοίως, το bulbar και το spinal-bulbar subgroup επέδειξαν κατώτερες βαθμολογίες στους τομείς της καθυστερημένης ανάκλησης και της προσοχής κατά την αρχική αξιολόγηση. Ωστόσο, στις επόμενες δύο αξιολογήσεις, οι οπτικοχωρικές δεξιότητες και ο προσανατολισμός συσχετίστηκαν κατά κύριο λόγο με χαμηλότερες βαθμολογίες, ακολουθούμενες από τη λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 22). Σημειωτέο, τα αποτελέσματα του Skilling - Mack τεστ υπέδειξαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στις συνολικές βαθμολογίες MoCA σε ολόκληρη την ομάδα ALS σε συνάρτηση με την πάροδο του χρόνου ($X^2=89.738$, $p<0.001$). Επιπλέον, η ανάλυση των επιδόσεων MoCA ανά υποομάδα ασθενών μεταβλήθηκε σημαντικά σε συνάρτηση επίσης με την πάροδο του χρόνου τόσο στο bulbar subgroup ($X^2=17.8$, $p=0.023$) και στο spinal subgroup ($X^2=35.193$,

$p=0.027$), καθώς και σε άτομα που ανήκουν στο spinal-bulbar subgroup ($X^2=22.709$, $p=0.007$). Επιπλέον, σημαντική διαφοροποίηση αποκαλύφθηκε μεταξύ των τριών υποομάδων ασθενών και στις συνολικές βαθμολογίες MoCA (bulbar $X^2=15.5$, $p<0.001$ / spinal $X^2=16.786$, $p<0.001$ / spinal-bulbar $X^2=19.05$, $p<0.001$).

✚ Όσον αφορά τη FAB, μέσω της ανάλυσης των μέσων όρων και των ποσοστών των ασθενών που έλαβαν βαθμολογία μικρότερη από τρία, εντοπίστηκε μείωση των επιδόσεων στις βαθμολογίες των υποδοκιμασιών της FAB, εκτός από την εννοιολόγηση και τη συμπεριφορά πρόληψης (Πίνακας 23). Η μείωση έφτασε στο μέγιστο στις ακόλουθες υποδοκιμασίες: αντικρουόμενες οδηγίες, ανασταλτικός έλεγχος και λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 23). Ειδικότερα, η ανάλυση των σκορ ανά υποομάδα ασθενών έδειξε ότι το spinal subgroup παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στον ανασταλτικό έλεγχο, ενώ το spinal-bulbar subgroup παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στις αντικρουόμενες οδηγίες. Επιπλέον, το bulbar subgroup παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στη λεκτική ευχέρεια (Πίνακας 23). Επιπλέον, τα ευρήματα του Skilling Mack τεστ καταδεικνύουν ότι οι συνολικές βαθμολογίες FAB μειώθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και στις τρεις υποομάδες ασθενών (bulbar- $X^2=19.6$, $p=0.012$ / spinal- $X^2=43.034$, $p=0.003$ / spinal-bulbar- $X^2=24.727$, $p=0.003$). Παρ' όλα αυτά, μόνο οι μειώσεις στα σκορ στο bulbar και spinal-bulbar subgroup βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές (bulbar- $X^2=16.056$, $p<0.001$ / spinal-bulbar- $X^2=17.15$, $p<0.001$), υποδεικνύοντας μικρότερες μειώσεις των σκορ στα άτομα του spinal subgroup ($X^2=3.930$, $p=0.140$) σε σύγκριση με τις δύο άλλες υποομάδες με προμηκικά συμπτώματα.

✚ Όσον αφορά τους παράγοντες που συμβάλλουν στην επιβάρυνση του γνωστικού επιπέδου των ασθενών, φαίνεται πως στατιστικά σημαντικοί παράγοντες είναι αρχικά η ίδια η νόσος, και συνοδά ο χρόνος και η ηλικία, σύμφωνα με το στατιστικό μοντέλο παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Συζήτηση

Η ALS παραδοσιακά θεωρείται ότι αποτελεί μια πάθηση του κινητικού νευρώνα συνέπεια της προσβολής του φλοιονωτιαίου δεματίου, του κινητικού φλοιού ή/και του εγκεφαλικού στελέχους, με διατηρημένες τις μη κινητικές περιοχές και άθικτες τις νοητικές λειτουργίες. Ωστόσο, είναι πλέον αποδεκτό ότι χαρακτηρίζεται από προσβολή τόσο κινητικών όσο και μη κινητικών περιοχών της φαιάς και λευκής ουσίας, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα νοητικών μεταβολών, ακόμα και από τα αρχικά στάδια της νόσου [67]. Οι μεταβολές αυτές ποικίλουν από ήπια νοητική εξασθένηση και ήπιες συμπεριφορικές αλλαγές μέχρι σοβαρή νοητική ή/και συμπεριφορική δυσλειτουργία και ενίοτε νοητικο-συμπεριφορικά ελλείμματα που συνάδουν με άνοια, κυρίως δε μετωποκροταφικού τύπου. Αν και το ποσοστό εμφάνισης FTD, ιδιαιτέρως της συμπεριφορικής παραλλαγής, αφορά το 15% επί του συνόλου των ασθενών [477], εντούτοις η συχνότητα εμφάνισης νοητικής δυσλειτουργίας κυμαίνεται από < 20% μέχρι 50-75% [7,72,73,477], διακύμανση που σε σημαντικό βαθμό αποδίδεται αφενός στον αριθμό των ασθενών της εκάστοτε μελέτης αφετέρου στη μεθοδολογική ετερογένεια ως προς τις χορηγούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, τις τιμές αναφοράς (cut-off) για τον προσδιορισμό της εξασθένησης/δυσλειτουργίας αλλά και τα νοητικά πεδία που αυτές οι τιμές αναφοράς εφαρμόζονται. Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι ποσοστό τουλάχιστον 25-35% των ασθενών παρουσιάζει σαφώς νοητική δυσλειτουργία, που δεν εντάσσεται στο φάσμα της άνοιας και μόλις το 24% - 46.9% των ασθενών δεν παρουσιάζει γνωστικές δυσλειτουργίες [142,367].

Ωστόσο, παραμένει απροσδιόριστο το κατά πόσον η γνωστική εξασθένηση είναι σταθερή ή προοδευτική κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν μελέτες που παρουσιάζουν συσχέτιση μεταξύ κλινικού σταδίου και γνωστικών διαταραχών [434,437], άλλες μελέτες παρατήρησαν τη σταθερότητα [436,478] ενώ άλλες προσπάθησαν να καταγράψουν την εξέλιξη της γνωστικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια μιας διαχρονικής παρακολούθησης [142,372] και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γνωστική κατάσταση επιδεινώνεται στο ίδιο επίπεδο με την κινητική αναπηρία που μετράται με την κλίμακα ALS Functional Rating. Γι' αυτό ο σχεδιασμός μελετών μακράς διάρκειας είναι η πιο αυστηρή μεθοδολογική προσέγγιση για την καταγραφή και αξιολόγηση της πορείας της γνωστικής βλάβης, παρόλο που υπάρχουν δυσκολίες που σχετίζονται με το χαμηλό μέγεθος δείγματος

[361] και τη μικρή διάρκεια παρακολούθησης [372] λαμβάνοντας υπόψη τη σπανιότητα και τη φτωχή πρόγνωση των ασθενών με ALS. Όταν η μελέτη ήταν συνεπής και η παρακολούθηση επαρκής, φαίνεται ότι το γνωστικό προφίλ άλλαξε με την πάροδο του χρόνου με άμεση επίδραση στην εξέλιξη των κινητικών δυνατοτήτων και τη τελική πρόγνωση. Ιδιαίτερα ασθενείς που χαρακτηρίζονται από φυσιολογική νοητική κατάσταση κατά την έναρξη, μπορεί να αναπτύξουν γνωστικές δυσλειτουργίες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [142]. Επίσης, ένα επιπλέον ζήτημα αφορά την επιλογή συγκεκριμένων και καλά διαχειρίσιμων εργαλείων για τη μακροχρόνια εξέταση των ασθενών.

Ένα άλλο ερώτημα είναι κατά πόσο η γενετική μπορεί να συμβάλλει στην αναγνώριση των ασθενών εκείνων που θα αναπτύξουν γνωστική εξασθένηση είτε θα φτάσουν μέχρι το σημείο της μετωποκροταφικής άνοιας. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ALS και FTD είναι σποραδικές, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό νευροεκφυλιστικών είτε ψυχιατρικών ασθενειών, αν και περίπου 15-20% των περιπτώσεων ALS κληρονομούνται, συνήθως με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα [143]. Μέχρι ώρας 5 γονίδια είναι πια καλά αναγνωρισμένα που σχετίζονται με την εμφάνιση ALS-FTD και συγκεκριμένα τα γονίδια C9orf72 [279], CHCHD10 [320], SQSTM1 [345], TBK1 [346], και CCNF [352] ενώ έχουν αναγνωριστεί μαζί περίπου 30 επιπλέον γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση ALS-FTD. Ουσιαστικά αντιπροσωπεύουν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη της οικογενούς μορφής του συμπλέγματος ALS-FTD. Όλα αυτά τα γονίδια κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή. Επίσης, υπάρχουν και άλλα γονίδια που έχουν χαρακτηριστεί ως αιτιολογικά για ALS και επίσης περιγράφονται είτε σε περιπτώσεις FTD ή σε περιπτώσεις ALS και γνωστικής συμμετοχής. Αυτά είναι το TARDBP [356], με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή και μοτίβο AD, το FUS, που χαρακτηρίζεται από πιθανή νεανική έναρξη με μοτίβο AD ή AR [201] και το OPTN [358].

Από ακτινολογικής πλευράς, όπως αναμένεται, οι ασθενείς με ALS-FTD έχει φανεί να έχουν σοβαρή ατροφία σε εκτεταμένες μετωπιαίες φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές. Σημαντική απώλεια φαιάς ουσίας σε εκτεταμένες μετωπιαίες, κροταφικές και - σε μικρότερο βαθμό - σε περιοχές του οπίσθιου φλοιώδη εγκέφαλου έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με λεπτές γνωστικές και / ή διαταραχή της συμπεριφοράς [360, 364]. Μεταξύ μελετών που αξιολόγησαν ασθενείς με ALS-cbi σε

σύγκριση με ALS-cn, στους ασθενείς ALS-cbi παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια στις κατώτερες μετωπιαίες, κροταφικές και στις φλοιικές περιοχές του προσαγωγίου και του νησιωτικού φλοιού και καταγράφηκε χειρότερη απόδοση στην εκτελεστική λειτουργία, τη γλώσσα, τη λεκτική ευχέρεια, την κοινωνική γνώση και επεισοδιακή εργασία μνήμης [364,371], σε αντίθεση με την εστιακή φλοιώδης αραίωση που παρατηρείται στον ραχιαίο κινητικό φλοιό των ασθενών με ALS-cn [375]. Μειωμένοι όγκοι του προσφηνοειδές λοβίου [386] και υποφλοιωδών δομών, συμπεριλαμβανομένου του θαλάμου και της αμυγδαλής [402], έχουν επίσης εμφανιστεί σε ALS-ci σε σύγκριση με ALS-cn.

Πριν προχωρήσουμε στη συζήτηση σχετικά με τα αποτελέσματα της μελέτης, θα αναφερθούμε στη γνωστική εφεδρεία. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ του γνωστικού αποθέματος των ασθενών με ALS και της γνωστικής λειτουργίας, κάνοντας λόγο για την «υπόθεση της εφεδρείας». Η γνωστική εφεδρεία αναφέρεται στους διαφορετικούς τρόπους με τους οποίους αξιοποιούνται στα άτομα ικανότητες αντιμετώπισης των μεταβολών του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ηλικία ή τη νόσο [476]. Παραδείγματα βασικών υποκατάστατων δεικτών για τη γνωστική εφεδρεία αποτελούν το μορφωτικό επίπεδο, η επαγγελματική πολυπλοκότητα, το μέγεθος του λεξιλογίου, οι γνωστικές, κοινωνικές & ψυχαγωγικές δραστηριότητες [474]. Η «υπόθεση της εφεδρείας» αναφέρεται στο γεγονός ότι η εφεδρεία δρα ενάντια στη γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με τη νόσο, λειτουργώντας προστατευτικά, και μάλιστα έχει πρόσφατα τεκμηριωθεί στις διαταραχές του FTD/ALS φάσματος [473-475]. Η μελέτη των Canosa et al. παρουσίασε στοιχεία βάσει των οποίων οι ασθενείς με ALS που φέρουν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, το οποίο αποτελεί υποκατάστατο της γνωστικής εφεδρείας, μπορούν να αντιμετωπίσουν καλύτερα την εγκεφαλική παθολογία. Οι συγγραφείς κατέληξαν μάλιστα στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη εκπαίδευση συσχετίζεται με αυξημένη παθολογική επιβάρυνση στις μετωπιαίες περιοχές του έσω μετωπιαίου φλοιού, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γνωστικής εξασθένησης [475]. Η μελέτη των Consonni et al. έδειξε ότι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως τα υψηλά επίπεδα εκπαιδευτικού και επαγγελματικού επιπέδου, η κοινωνική αλληλεπίδραση, η σωματική δραστηριότητα και η πολυγλωσσία συσχετίστηκαν με καλύτερα διατηρημένες εκτελεστικές λειτουργίες, τη λεκτική ευχέρεια και τη μνήμη σε ασθενείς του φάσματος FTD/ALS [474]. Με τη σειρά της, η μελέτη των Costello et al. [473] που

παρακολούθησε τους ασθενείς διαχρονικά κατέληξε ότι το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο, η επαγγελματική πολυπλοκότητα και η σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκαν με καλύτερα διατηρημένες γνωστικές λειτουργίες κατά την έναρξη, αλλά δεν προστάτευσαν τη γνωστική λειτουργία για διάστημα άνω των 12 μηνών. Αρκετά λοιπόν είναι τα στοιχεία που καταδεικνύουν την επίδραση της γνωστικής εφεδρείας στις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών με ALS που σίγουρα χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Η παρούσα μελέτη ρίχνει φως στη γνωστική λειτουργία σε άτομα με διαφορετικά συμπτώματα της ALS. Η παρουσία προμηκικών συμπτωμάτων έδειξε να σχετίζεται με σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν μόνο κορμικά συμπτώματα, ενώ και οι τρεις υποομάδες ατόμων με ALS με διαφορετική συμπτωματολογία – προμηκική, κορμική, προμηκική & κορμική - παρουσίασαν σημαντική μείωση της γνωστικής τους λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου. Η καινοτομία της μελέτης περιλαμβάνει τη ταξινόμηση των ατόμων με ALS σε ομάδες με βάση τα κλινικά τους συμπτώματα κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης της ALS, τη σύγκριση της γνωστικής τους επίδοσης με εκείνη των ατόμων χωρίς γνωστικές διαταραχές, καθώς και τη μελέτη των διαχρονικών μεταβολών της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων με ALS εντός περιόδου παρακολούθησης δώδεκα μηνών.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι ασθενείς που παρουσιάζουν προμηκικά συμπτώματα κατά την έναρξη της νόσου καθώς και εκείνοι με αμφοτερόπλευρη ύπαρξη κινητικών συμπτωμάτων στην έναρξη της νόσου χαρακτηρίζονται γενικά από χαμηλότερες γνωστικές επιδόσεις στις περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν πλαγίωση των αρχικών κινητικών συμπτωμάτων, γεγονός που συνάδει με την ημισφαιρική πλευρίωση των γλωσσικών και οπτικοχωρικών ικανοτήτων [479]. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με προμηκική έναρξη της ALS, που καλύπτουν το 25% των ασθενών με ALS [472], παρουσίασαν σημαντικότερα ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία από ό,τι οι ασθενείς με νωτιαία έναρξη [301,351,451], κάτι που αποδείχθηκε και στη μελέτη μας, καθώς οι 12 από τους 52 ασθενείς, με ALS προμηκικής έναρξης (23%), παρουσίασαν ταχύτερα γνωστική έκπτωση. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι η εμφάνιση προμηκικών συμπτωμάτων σχετίζεται με εντονότερη επιδείνωση των κινητικών λειτουργιών [449] και των γνωστικών διαταραχών [142, 448], ευρήματα που συμφωνούν πλήρως με τα

ευρήματα και της δικής μας έρευνας. Σε σπάνιες εξαιρέσεις [450], έχει παρατηρηθεί η ανάπτυξη προμηκικών συμπτωμάτων να μεταβάλλει τη γνωστική λειτουργία κατά την πορεία της νόσου [142,452]. Μια υπόθεση υποστηρίζει ότι η εγγύτητα των περιοχών του φλοιού που ρυθμίζουν τους μύες του προσώπου και του προμήκη με τον προμετωπιαίο γνωστικό φλοιό μπορεί να διευκολύνει την εξάπλωση των βλαβών του TDP-43 [447]. Κλινικές παρατηρήσεις ασθενών που έχουν διαγνωστεί με πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS) έχουν αποκαλύψει μια αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης αυτής της εξουθενωτικής κατάστασης και της αύξησης των βλαβών p-TDP-43, που συνοδεύεται από εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων [444]. Η διασπορά της πρωτεΐνης TDP-43 παρατηρείται σε διάφορες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, καθώς όλο και περισσότερα στοιχεία από κλινικές έρευνες δείχνουν ότι η εξάπλωση των κακώς διπλωμένων συσσωματωμάτων TDP-43 συνδέεται στενά με την εξέλιξη και την ένταση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών [445,447]. Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη διάδοση της TDP-43 παραμένει ασύλληπτος.

Οι επιδόσεις των ατόμων με ALS στις υποδοκιμασίες των MoCA και FAB ρίχνουν φως στο γνωστικό φαινότυπο της ALS. Κατά τη διάρκεια της μελέτης διαπιστώθηκε εξασθένηση σε όλες σχεδόν τις υποδοκιμασίες της FAB, κυρίως στις αντικρουόμενες οδηγίες, στον ανασταλτικό έλεγχο και στη λεκτική ευχέρεια. Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης διαπιστώσει ότι η λεκτική ευχέρεια συγκαταλέγεται μεταξύ των χαμηλότερων βαθμολογιών ανάμεσα στις υποδοκιμασίες της FAB [458,459] σε ασθενείς με ALS. Οι επιδόσεις στην αντιληπτική ικανότητα και την αντανakλαστική συμπεριφορά διατηρήθηκαν σχεδόν καθολικά. Όσον αφορά τη MoCA, οι επιδόσεις στο δείγμα μας ήταν συγκριτικά κατώτερες στις υποδοκιμασίες της μνήμης και της προσοχής, καθώς και της λεκτικής ευχέρειας. Επιπλέον, κατά τη τελευταία αξιολόγηση, οι οπτικοχωρικές δεξιότητες και ο προσανατολισμός φάνηκε να επηρεάζονται αρνητικά, ιδίως στην υποομάδα με τα προμηκικά συμπτώματα και την υποομάδα με προμηκικά και κορμικά συμπτώματα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η διαταραχή της μνήμης είναι μία από τις πιο σταθερά αναφερόμενες γνωστικές ανεπάρκειες σε ασθενείς με ALS, με την άμεση και την καθυστερημένη λεκτική ανάκληση να επηρεάζονται συχνότερα [301,368,370,443]. Αυτή η κακή επίδοση σε "μη εκτελεστικές" εργασίες στη MoCA μπορεί να αποτελεί έμμεση συνέπεια των διαταραγμένων λειτουργιών ανώτερης τάξης του μετωπιαίου λοβού. Η επιλεκτική

εξασθένηση της ανάκλησης σε σχέση με τις ικανότητες αναγνώρισης υποδηλώνει ότι οι διαταραγμένες διεργασίες ανάκτησης που είναι δευτερογενείς στη δυσλειτουργία της προσοχής που εξαρτάται από τον μετωπιαίο λοβό βρίσκονται πίσω από την εξασθένηση της μνήμης στην ALS [301,443]. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από προηγούμενες αναφορές για διαταραχές της προσοχής, της συγκέντρωσης και της μνήμης εργασίας σε ασθενείς με ALS [301,368]. Τα ελλείμματα σε αυτούς τους τομείς μπορεί επομένως να ευθύνονται για την κακή απόδοση σε πολλαπλές υποδοκιμασίες της MoCA, όπως η μνήμη και η προσοχή κάτι που καταγράφηκε στη μελέτη μας.

Σύμφωνα με τα ευρήματα του μοντέλου παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε, τόσο η μεγαλύτερη ηλικία όσο και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ALS σχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία. Προηγούμενες αναφορές επισημαίνουν ότι η γνωστική έκπτωση στην ALS σχετίζεται με τη μεγάλη ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, τη σοβαρότητα της νόσου που μετράται με την κλίμακα ALS-FRS-R, τη μετάλλαξη του γονιδίου C9orf72 και το οικογενειακό ιστορικό άνοιας [351,372,401]. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η μεγαλύτερη ηλικία είναι πιθανότερο να σχετίζεται με τη γνωστική έκπτωση με την πάροδο του χρόνου [142,450]. Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη [142] έδειξε ότι υπάρχει διαχρονική επιδείνωση της γνωστικής εξασθένησης η οποία συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου που μετράται με την κλίμακα ALS-FRS-R, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με άλλες αναφορές όπου οι γνωστικές λειτουργίες, μετά την αρχική πτώση, φαίνεται να παραμένουν σχετικά σταθερές σε σύγκριση με την αυξανόμενη σωματική αναπηρία και την παρουσία προμηκικών συμπτωμάτων [451], γεγονός που υποδηλώνει την ανεξαρτησία της νευροψυχολογικής και κινητικής λειτουργικής έκπτωσης στην ALS [480].

Η παρούσα μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, το μέγεθος κάθε μιας από τις τρεις υποομάδες στις οποίες χωρίστηκαν οι ασθενείς με ALS ήταν σχετικά μικρό. Και αυτό γιατί πρώτον υπήρξε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που αρνήθηκε εξ αρχής να συμμετάσχει στη μελέτη και δεύτερον ένα πάλι μικρό ποσοστό ασθενών αρνήθηκε να συνεχίσει στην πορεία της μελέτης είτε παρουσίασε τέτοιου βαθμού επιδείνωση στα πλαίσια της νόσου που εμπόδισε την περαιτέρω νευροψυχολογική τους παρακολούθηση καθώς οι ασθενείς δεν ήταν δυνατόν να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες. Οπότε η αξιολόγηση αυτών των ασθενών ως προς το γνωστικό τους προφίλ δεν ολοκληρώθηκε. Παρ' όλα αυτά, οι διαφορές στις επιδόσεις σε διάφορους γνωστικούς τομείς μεταξύ των ομάδων έφτασαν σε στατιστική σημαντικότητα.

Δεύτερον, δεν εφαρμόσαμε μια ολοκληρωμένη νευροψυχολογική κλίμακα στους ασθενείς μας, όπως το Edinburgh Cognitive Behavioural ALS Screen (ECAS), το οποίο θεωρείται ο χρυσός κανόνας αξιολόγησης γνωστικών και συμπεριφορικών ελλειμμάτων για τα άτομα με ALS. Δυστυχώς, το ECAS δεν είχε δημοσιευτεί κατά την έναρξη της μελέτης μας και δεν είχε επικυρωθεί σε ελληνικό πληθυσμό. Σημειωτέον, η ειδικότητα του ECAS μπορεί να μην είναι πάντα υψηλή στην ανίχνευση ελλειμμάτων στην εκτελεστική λειτουργία των ατόμων με ALS [442]. Παρόλα αυτά, δύο πρόσφατες μελέτες [424,425] δείχνουν ότι τόσο η FAB όσο και η MoCA έχουν εξαιρετική ευαισθησία και καλή ειδικότητα στην ανίχνευση γνωστικών διαταραχών στην ALS. Τρίτον, δεν αξιολογήσαμε τις αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών, επειδή ούτε η FAB ούτε η MoCA αξιολογούν τη συμπεριφορική λειτουργία. Τέταρτον, οι επιδόσεις στην MoCA και την FAB σε άτομα με ALS μπορεί να επηρεάζονται από σοβαρές κινητικές βλάβες, όπως αδυναμία χεριών και διαταραχή της ομιλίας. Συνεπώς, τα ευρήματά μας ενδέχεται να έχουν μεροληπτήσει από τις κινητικές βλάβες. Επιπλέον, στη μελέτη μας δεν ελήφθησαν υπόψη οι συγκεντρώσεις των νευροϊνιδίων (NfL) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή/και στον ορό, τα οποία έχουν αναδειχθεί ως διαγνωστικοί βιοδείκτες της ALS και ως δείκτες της εξέλιξης των κλινικών συμπτωμάτων της ALS (γνωστικές και κινητικές επιδόσεις) και ενδέχεται να συμβάλλουν στη διαγνωστική ακρίβεια [446]. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών απέφυγε να υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε δύο πρωταρχικούς λόγους: άρνηση των ασθενών με βάση τις ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές ψυχολογικές και ηθικές επιπτώσεις τόσο για τους ίδιους όσο και για τις οικογένειές τους και η περιορισμένη προσβασιμότητα και το υψηλό κόστος των γενετικών εξετάσεων, το οποίο εξαρτάται από τους πόρους υγειονομικής περίθαλψης. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί επίσης ότι η FAB συμπληρώθηκε μόνο από ένα μέρος των συμμετεχόντων στη μελέτη χωρίς γνωστική εξασθένηση.

Η γνωστική εξασθένηση αποτελεί αναπόσπαστο χαρακτηριστικό των ασθενών με ALS. Ο έγκαιρος εντοπισμός των δεικτών γνωστικής αλλαγής επιτρέπει την παροχή πληροφοριών στους ασθενείς και τους φροντιστές σχετικά με την παρουσία ακόμη και ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων. Η εκτίμηση του κινδύνου για περαιτέρω γνωστική έκπτωση συμβάλλει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων σχεδίων διαχείρισης των συμπτωμάτων για άτομα με μια νόσο για την οποία δεν υπάρχει ακόμη αιτιολογική θεραπεία. Οι τεχνικές νευροαπεικόνισης και άλλοι βιοδείκτες θα μπορούσαν να

βοηθήσουν στην ομαδοποίηση των ατόμων με ALS ανάλογα με τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης [364,453,454]. Για παράδειγμα, οι γνωστικές επιδόσεις συσχετίζονται με τις μεταβολές σε απεικόνιση του τανυστή διαχύσεως (Diffusion Tensor Imaging, DTI) [63], ενώ τροποποιημένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες ή εναλλακτικές μέθοδοι γνωστικών δοκιμασιών, όπως αυτές που βασίζονται στον οφθαλμοκινητικό έλεγχο με τεχνολογία παρακολούθησης των ματιών (eye-tracker) ή σε τεχνολογία διεπαφής εγκεφάλου-υπολογιστή [456,457], θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των ασθενών, καθώς παρακάμπτουν πιθανές προκαταλήψεις που προέρχονται από σοβαρή κινητική δυσλειτουργία.

Επιπλέον, είναι σημαντικό οι μελλοντικές μελέτες να λαμβάνουν υπόψη:

- τις επιδράσεις ιατρικών, νευρολογικών, ψυχιατρικών και φαρμακολογικών παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν τις γνωστικές επιδόσεις των ατόμων με ALS
- να διεξάγονται πολυκεντρικές διαχρονικές μελέτες που να διασφαλίζουν μεγαλύτερα δείγματα μελέτης
- απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να εξεταστεί ενδελεχώς η συσχέτιση της γνωστικής εφεδρείας με τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με ALS. Τη τελευταία πενταετία, στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η γνωστική εφεδρεία μπορεί να διαδραματίσει προστατευτικό ρόλο στην αντιστάθμιση της γνωστικής εξασθένησης που εμφανίζουν οι ασθενείς με ALS.
- απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να εξεταστεί ενδελεχώς η συσχέτιση των γνωστικών/συμπεριφορικών διαταραχών με νευροαπεικονιστικά ευρήματα, λαμβάνοντας υπόψιν τη γνωστική εφεδρεία.

Όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση, οι τρέχουσες στρατηγικές θεραπείας είναι κατά τα άλλα σε μεγάλο βαθμό ανακουφιστικές, με στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής και τη μεγαλύτερη επιβίωση, με τον υποβοηθούμενο αερισμό να είναι η μοναδική πιο ισχυρή προσέγγιση, καταλήγουν οι συγγραφείς. Με την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων γενετικών αιτίων και της παθοφυσιολογίας της ALS, πολλές νέες προσεγγίσεις θεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη, ελπίζοντας ότι θα οδηγηθούμε σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες στο εγγύς μέλλον.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

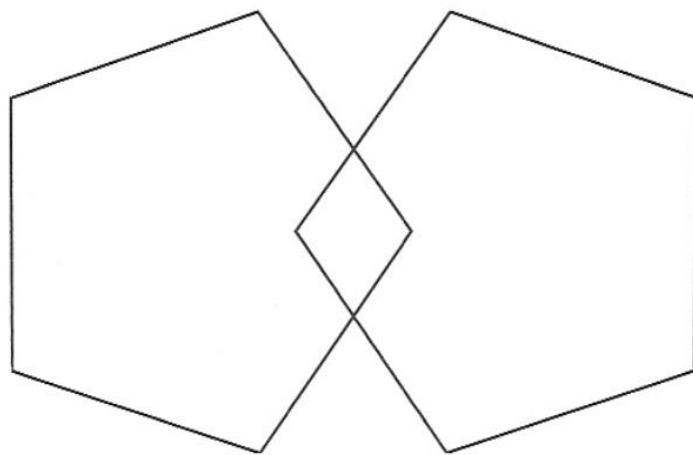
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης

01. Προσανατολισμός					
Ποιά είναι η ημερομηνία; Τσεκάρετε τις σωστές απαντήσεις	Ημέρα	Ημερ/νία ημέρας	Μήνας	Έτος	Εποχή
Που βρισκόμαστε; Τσεκάρετε τις σωστές απαντήσεις	Όνομα ή διεύθυνση	Όροφος	Πόλη	Νομός	Χώρα
02. Εγχώραξη					
Θα ονομάσω τρία αντικείμενα. Όταν τελειώσω, θα σας ζητήσω να τα επαναλάβετε. Να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ξαναρωτήσω σε λίγο.		Αριθ. Επαναλήψεων	Μπάλα	Σημαία	Δέντρο
Τσεκάρετε τα αντικείμενα που είναι σωστά με την ΠΡΩΤΗ προσπάθεια, εάν γίνει κάποιο λάθος στην πρώτη προσπάθεια, επαναλάβετε όλα τα ονόματα έως ότου ο ασθενής τα μάθει και τα τρία.					
03. Προσοχή και ικανότητα υπολογισμών					
Αφαίρεση	Τώρα θα ήθελα να αφαιρέσετε το 7 από το 100. Από αυτόν τον αριθμό αφαιρέστε άλλα 7. Συνεχίστε τις αφαιρέσεις κατά 7, μέχρι να σας πω να σταματήσετε. Καταχωρήστε ως σωστή μία απάντηση κάθε φορά που η διαφορά είναι 7, ακόμη κι αν η προηγούμενη απάντηση είναι λάθος.		Καταγραφή απάντησης		Σωστό
			93		
			86		
			79		
			72		
			65		
Απόδοση λέξης	Συλλαβίστε τη λέξη "πέτρα" ανάποδα ("ΑΡΤΕΠ") Καταχωρίστε ως σωστό μόνον εάν τα γράμματα είναι με την σωστή σειρά Και οι δύο δοκιμές πρέπει να ολοκληρωθούν. Η τελική βαθμολόγηση (σωστές απαντήσεις) για αυτήν την ενότητα είναι η ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ εκ των δύο (Αφαίρεση ή Απόδοση λέξης)				
04. Ανάκληση					
Ποιά είναι τα τρία αντικείμενα που σας ζήτησα να θυμάστε;			Μπάλα	Σημαία	Δέντρο
05. Γλώσσα					
Ονομασία	Δείξτε δύο αντικείμενα (ρολόι, μολύβι) και ρωτήστε "Πως ονομάζεται αυτό το αντικείμενο;"			Ρολόι	
				Μολύβι	
Επανάληψη	Πρόκειται να πω κάτι και θα ήθελα να το επαναλάβετε μετά από εμένα: "Όχι αν, και ή αλλά" (Επιτρέπεται μία επανάληψη)				
Εντολές	Δώστε καθαρές οδηγίες με την πρώτη. "Θα σας δώσω ένα κομμάτι χαρτιού. Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, διπλώστε το στη μέση και ακουμπήστε το στο πάτωμα". Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή. Βαθμολογήστε ως σωστό, εάν οι εργασίες έγιναν με την σωστή σειρά.			Δεξί χέρι	
				Δίπλωμα	
				Στο πάτωμα	
Ανάγνωση	Δείξτε την κάρτα που γράφει "Κλείστε τα μάτια σας" και ζητήστε από τον ασθενή να ακολουθήσει την οδηγία.				
Γραφή	Υποδείξτε στον ασθενή το τέλος της σελίδας σχεδίου (επόμενη σελίδα) και ζητήστε του να γράψει μία οποιαδήποτε ολοκληρωμένη πρόταση. Κατόπιν ζητήστε από τον ασθενή να σας πει τι έγραψε. Η ορθογραφία και η γραμματική δεν είναι σημαντικά. Η πρόταση θα πρέπει να έχει ένα υποκείμενο (ή αυτό να υπονοείται) και ένα ρήμα.				
Αντιγραφή	Υποδείξτε στον ασθενή την επόμενη σελίδα και πείτε "Αντιγράψτε αυτό το σχέδιο". Κάθε πεντάγωνο, θα πρέπει να έχει 5 πλευρές και 5 καθαρές γωνίες και η τομή τους να σχηματίζει ένα ρόμβο.				



Συνολική βαθμολόγηση :

(Ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση)

ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ MONTPEAL
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA), Z. Nasreddine, MD. 2004
Επιμέλεια-Μετάφραση: Κουντή Φ., PhD & Τσολάκη Μ., MD., 2006.

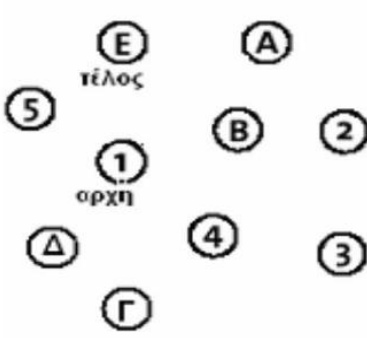
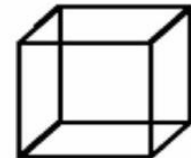
ΟΝΟΜΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΗΛΙΚΙΑ:

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

ΦΥΛΟ:

ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΕΣ/ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΕΣ  []	Κύβος αντιγραφή  []	ΣΧΕΔΙΟ ΡΟΛΟΓΙΟΥ (11 και 10) (3 βαθμοί) [] [] [] Κύκλος Αριθμοί Δείκτες ___/5																			
ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ  []  []  [] ___/3																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">ΜΝΗΜΗ Διαβάστε τη λίστα με τις λέξεις, το υποκείμενο πρέπει να τις επαναλάβει. Κάντε 2 δοκιμές και μια καθυστερημένη ανάκληση μετά από 5 λεπτά</td> <td style="width: 10%;">ΠΡΟΣΩΠΟ</td> <td style="width: 10%;">ΒΕΛΟΥΔΟ</td> <td style="width: 10%;">ΕΚΚΛΗΣΙΑ</td> <td style="width: 10%;">ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ</td> <td style="width: 10%;">ΚΟΚΚΙΝΟ</td> <td rowspan="3" style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">όχι βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>ΔΟΚΙΜΗ 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ΔΟΚΙΜΗ 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			ΜΝΗΜΗ Διαβάστε τη λίστα με τις λέξεις, το υποκείμενο πρέπει να τις επαναλάβει. Κάντε 2 δοκιμές και μια καθυστερημένη ανάκληση μετά από 5 λεπτά	ΠΡΟΣΩΠΟ	ΒΕΛΟΥΔΟ	ΕΚΚΛΗΣΙΑ	ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ	ΚΟΚΚΙΝΟ	όχι βαθμοί	ΔΟΚΙΜΗ 1						ΔΟΚΙΜΗ 2					
ΜΝΗΜΗ Διαβάστε τη λίστα με τις λέξεις, το υποκείμενο πρέπει να τις επαναλάβει. Κάντε 2 δοκιμές και μια καθυστερημένη ανάκληση μετά από 5 λεπτά	ΠΡΟΣΩΠΟ	ΒΕΛΟΥΔΟ	ΕΚΚΛΗΣΙΑ	ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ	ΚΟΚΚΙΝΟ	όχι βαθμοί															
ΔΟΚΙΜΗ 1																					
ΔΟΚΙΜΗ 2																					
ΠΡΟΣΟΧΗ Διαβάστε τη λίστα των ψηφίων (1 ψηφίο/δεντά). Το υποκείμενο θα επαναλάβει με την ίδια σειρά τα εξής: [] 2 1 8 5 4 Το υποκείμενο θα επαναλάβει με την ανάποδη σειρά τα εξής: [] 7 4 2 Διαβάστε τον κατάλογο των γραμμάτων. Το υποκείμενο θα χτυπά το χέρι στο τραπέζι κάθε φορά που ακούει το γράμμα Α. Δε δίνονται βαθμοί εάν >2 λάθη [] Φ Β Α Γ Μ Ν Α Α Ξ Κ Λ Β Α Φ Α Κ Δ Ε Α Α Α Ξ Α Ν Ο Φ Α Α Β ___/1																					
Διαδοχική αφαίρεση ανά 7, ξεκινώντας από το 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 σωστές αφαιρέσεις: 3 βαθ., 2-3 σωστές: 2 βαθ., 1 σωστή: 1 βαθ., 0 σωστές: 0 βαθ. ___/3																					
ΓΛΩΣΣΑ Επαναλάβετε: Το μόνο που ξέρω είναι ότι ο Γιάννης είναι αυτός που θα βοηθήσει σήμερα. [] Η γάτα κρυβόταν πάντα κάτω από τον καναπέ όταν βρίσκονταν σκυλιά μέσα στο δωμάτιο [] ___/2																					
Ροή/ Πείτε όσες περισσότερες λέξεις μπορείτε, σε ένα λεπτό, που να αρχίζουν από Χ [] _____ (N ≥ 11 λέξεις) ___/1																					
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΣΚΕΨΗ Ομοιότητα μεταξύ π.χ. μπανάνα- πορτοκάλι = φρούτο [] τρένο-ποδήλατο [] ρολόι- χάρακας ___/2																					
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗ	ανάκληση λέξεων ΧΩΡΙΣ ΒΟΗΘΕΙΑ	ΠΡΟΣΩΠΟ []	ΒΕΛΟΥΔΟ []	ΕΚΚΛΗΣΙΑ []	ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ []	ΚΟΚΚΙΝΟ []	βαθμοί μόνο για ανάκληση χωρίς βοήθεια ___/5														
Προαιρετικό	βοήθεια κατηγορίας βοήθεια πολλαπλής επιλογής																				
ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ [] ημ/μηνία [] μήνας [] έτος [] ημέρα [] τόπος [] πόλη Φυσιολογική επίδοση ≥ 26 Προσθέστε έναν βαθμό αν ≤ 12 έτη εκπαίδευσης ___/6																					
ΣΥΝΟΛΟ							___/30														

ΚΛΙΜΑΚΑ FAB

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΗΜΕΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

Εξέταση

1^η

2^η

3^η

1. Ομοιότητες (αντίληψη)

"Με ποιον τρόπο είναι τα ίδια;"

1. Μπανάνα και πορτοκάλι

(Σε περίπτωση ολικής αποτυχίας: "δεν είναι όμοια" ή μερική αποτυχία: "και τα δύο έχουν φλούδα", βοηθήστε τον ασθενή λέγοντας: "τόσο μια μπανάνα όσο και ένα πορτοκάλι είναι φρούτα" αλλά βαθμολογείστε με 0 την απάντηση. Στις άλλες δύο δεν επιτρέπεται βοήθεια

2. Ένα τραπέζι και μια καρέκλα
3. Μια τουλίπα, ένα τριαντάφυλλο και μια μαργαρίτα

Βαθμολογία (μόνο απαντήσεις σχετικά με την κατηγορία [φρούτα, έπιπλα, λουλούδια] θεωρούνται σωστές)

Τρία σωστά: 3 Δύο σωστά: 2 Ένα σωστό: 1 Κανένα σωστό: 0

2. Λεξική ευελιξία (διανοητική ευελιξία)

"Πείτε όσες λέξεις μπορείτε που να αρχίζουν με το γράμμα 'Π'.

Εάν ο ασθενής δεν απαντήσει κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 δευτερολέπτων, πείτε: "για παράδειγμα, παπούτσι". Αν ο ασθενής σταματήσει 10 δευτερόλεπτα, τον διεγείρουμε λέγοντας: "κάθε λέξη που αρχίζει με το γράμμα 'Π'". Ο επιτρεπτός χρόνος είναι 60 δευτερόλεπτα.

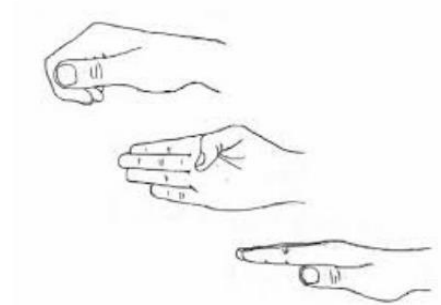
Σκορ (Οι επαναλήψεις λέξεων ή παραλλαγές, επωνύματα, ή κύρια ονόματα δεν υπολογίζονται ως σωστές απαντήσεις)

> 9 λέξεις: 3 6 - 9 λέξεις: 2 3 - 5 λέξεις: 1 < 3 λέξεις: 0

3. Motor series "Luria" test (προγραμματισμός)

"Κοιτάξτε προσεκτικά τι κάνω".

Ο εξεταστής, καθισμένος μπροστά από τον ασθενή, εκτελεί τρεις φορές με το αριστερό του χέρι τη σειρά "fist-edge-palm."



"Τώρα, με το δεξί σου χέρι κάνεις την ίδια σειρά, πρώτα μαζί μου, έπειτα μόνος."
Ο εξεταστής εκτελεί την άσκηση τρεις φορές με τον ασθενή και μετά του λέει:
"Τώρα, το κάνετε μόνος σας".

Σκορ

Ο ασθενής εκτελεί μόνο έξι σωστές διαδοχικές σειρές: 3
Ο ασθενής εκτελεί τουλάχιστον τρεις σωστές διαδοχικές σειρές μόνος: 2
Ο ασθενής αποτυγχάνει μόνος του, αλλά εκτελεί τρεις σωστές διαδοχικές σειρές με τον εξεταστή: 1
Ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει τρεις σωστές διαδοχικές σειρές ακόμη και με τον εξεταστή: 0

4. Αντιφατικές οδηγίες (ευαισθησία στις παρεμβολές)

"Χτυπήστε δύο φορές όταν χτυπήσω μία φορά."

Για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει την οδηγία, εκτελείται μια σειρά 3 δοκιμών: 1-1-1.

"Χτυπήστε μία φορά όταν εγώ χτυπήσω δύο φορές."

Για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει την οδηγία, εκτελείται μια σειρά 3 δοκιμών: 2-2-2.

Στη συνέχεια, ο εξεταστής εκτελεί τις ακόλουθες σειρές: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Σκορ

Δεν υπάρχουν σφάλματα: 3

1 -2 σφάλματα: 2

> 2 σφάλματα: 1

Ο ασθενής χτυπάει όπως ο εξεταστής τουλάχιστον τέσσερις συνεχόμενες φορές: 0

5. Go - No Go (ανασταλτικός έλεγχος)

"Χτυπήστε μία φορά όταν εγώ χτυπήσω μία φορά."

Για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει την οδηγία, εκτελείται μια σειρά 3 δοκιμών: 1-1-1.

"Μην αγγίζετε όταν εγώ χτυπήσω δύο φορές."

Για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει την οδηγία, εκτελείται μια σειρά 3 δοκιμών: 2-2-2.

Στη συνέχεια, ο εξεταστής εκτελεί τις ακόλουθες σειρές: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Σκορ

Δεν υπάρχουν σφάλματα: 3

1 -2 σφάλματα: 2

> 2 σφάλματα: 1

Ο ασθενής χτυπάει όπως ο εξεταστής τουλάχιστον τέσσερις συνεχόμενες φορές: 0

6. Συμπεριφορά προλήψεων (περιβαλλοντική αυτονομία)

"Μην πάρετε τα χέρια μου".

Ο εξεταστής κάθετα μπροστά από τον ασθενή. Τοποθετεί τα χέρια του ασθενούς, με τις παλάμες προς τα επάνω, στα γόνατά του.

«Μη πιάσετε τα χέρια μου»

Ο εξεταστής φέρνει τα χέρια του κοντά στα χέρια του ασθενούς και αγγίζει τις παλάμες και των δύο χεριών του ασθενούς, για να δει αν αντανακλαστικά θα τα πιάσει αυθόρμητα. Εάν ο ασθενής πιάσει τα χέρια του εξεταστή, δοκιμάστε ξανά αφού πει στον ασθενή: "Τώρα, μην πάρετε τα χέρια μου".

Σκορ:

Ο ασθενής δεν λαμβάνει τα χέρια του εξεταστή: 3

Ο ασθενής διστάζει και ρωτά τι πρέπει να κάνει: 2

Ο ασθενής παίρνει τα χέρια χωρίς δισταγμό: 1

Ο ασθενής παίρνει το χέρι του εξεταστή ακόμη και αφού του έχουν πει να μην το κάνει: 0

Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Σε συνολικό σκορ 12, έχει ευαισθησία 77% και ειδικότητα 87% στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ μετωποκροταφικής άνοιας και νόσου Alzheimer

ΣΚΟΡ: / 18

ALS Functional Rating Scale Revised (ALS-FRS-R)

Date:.....Name patient:.....Date of Birth:.....

Patient's number.....Right-/left-handed

Item 1: SPEECH

- 4 ☐ Normal speech process
- 3 ☐ Detectable speech disturbance
- 2 ☐ Intelligible with repeating
- 1 ☐ Speech combined with non-vocal communication
- 0 ☐ Loss of useful speech

Item 2: SALIVATION

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling
- 2 ☐ Moderately excessive saliva; may have minimal drooling (during the day)
- 1 ☐ Marked excess of saliva with some drooling
- 0 ☐ Marked drooling; requires constant tissue or handkerchief

Item 3: SWALLOWING

- 4 ☐ Normal eating habits
- 3 ☐ Early eating problems – occasional choking
- 2 ☐ Dietary consistency changes
- 1 ☐ Needs supplement tube feeding
- 0 ☐ NPO (exclusively parenteral or enteral feeding)

Item 4: HANDWRITING

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Slow or sloppy: all words are legible
- 2 ☐ Not all words are legible
- 1 ☐ Able to grip pen, but unable to write
- 0 ☐ Unable to grip pen

Item 5a: CUTTING FOOD AND HANDLING UTENSILS

Patients without gastrostomy → Use 5b if >50% is through g-tube

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 ☐ Can cut most foods (>50%), although slow and clumsy; some help needed
- 1 ☐ Food must be cut by someone, but can still feed slowly
- 0 ☐ Needs to be fed

Item 5b: CUTTING FOOD AND HANDLING UTENSILS

Patients with gastrostomy → 5b option is used if the patient has a gastrostomy and only if it is the primary method (more than 50%) of eating .

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Clumsy, but able to perform all manipulations independently
- 2 ☐ Some help needed with closures and fasteners
- 1 ☐ Provides minimal assistance to caregiver
- 0 ☐ Unable to perform any aspect of task

Item 6: DRESSING AND HYGIENE

- 4 ☐ Normal function
- 3 ☐ Independent and complete self-care with effort or decreased efficiency
- 2 ☐ Intermittent assistance or substitute methods
- 1 ☐ Needs attendant for self-care
- 0 ☐ Total dependence

Item 7: TURNING IN BED AND ADJUSTING BED CLOTHES

- 4 ☐ Normal function
- 3 ☐ Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 ☐ Can turn alone, or adjust sheets, but with great difficulty
- 1 ☐ Can initiate, but not turn or adjust sheets alone
- 0 ☐ Helpless

Item 8: WALKING

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Early ambulation difficulties
- 2 ☐ Walks with assistance
- 1 ☐ Non-ambulatory functional movement
- 0 ☐ No purposeful leg movement

Item 9: CLIMBING STAIRS

- 4 ☐ Normal
- 3 ☐ Slow
- 2 ☐ Mild unsteadiness or fatigue
- 1 ☐ Needs assistance
- 0 ☐ Cannot do

Item 10: DYSPNEA

- 4 ☐ None
- 3 ☐ Occurs when walking
- 2 ☐ Occurs with one or more of the following: eating, bathing, dressing (ADL)
- 1 ☐ Occurs at rest: difficulty breathing when either sitting or lying
- 0 ☐ Significant difficulty: considering using mechanical respiratory support

Item 11: ORTHOPNEA

- 4 ☐ None
- 3 ☐ Some difficulty sleeping at night due to shortness of breath, does not routinely use more than two pillows
- 2 ☐ Needs extra pillows in order to sleep (more than two)
- 1 ☐ Can only sleep sitting up
- 0 ☐ Unable to sleep without mechanical assistance

Item 12: RESPIRATORY INSUFFICIENCY

- 4 ☐ None
- 3 ☐ Intermittent use of BiPAP
- 2 ☐ Continuous use of BiPAP during the night
- 1 ☐ Continuous use of BiPAP during day & night
- 0 ☐ Invasive mechanical ventilation by intubation or tracheostomy

Interviewer's name.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ HAMILTON

Για κάθε ερώτηση, επιλέξτε τον αριθμό εκείνο που αντιπροσωπεύει καλύτερα τον/την ασθενή κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας και σημειώστε το νούμερο αυτό στο κουτί βαθμολόγησης που βρίσκεται στα δεξιά κάθε ερώτησης.

01. Καταθλιπτική διάθεση		Βαθμός:	
κατήφεια, απαισιοδοξία, λύπη, απελπισία, τάση να κλαίει			
0	δεν υπάρχουν		
1	φανερώνονται μόνο με σχετικές ερωτήσεις		
2	αναφέρεται σε αυτά χωρίς να ερωτηθεί – κλαίει κάπου-κάπου		
3	φανερώνει αυτά τα αισθήματα όχι λεκτικά αλλά με την έκφραση του προσώπου, την ομιλία κ.τ.λ. - κλαίει συχνά		
4	υπερβολικά συμπτώματα		
02. Αισθήματα ενοχής		Βαθμός:	
0 δεν υπάρχουν			
1 αυτομορφή, αισθάνεται ότι έχει απογοητεύσει τους ανθρώπους			
2 ιδέες ενοχής			
3 η παρούσα αρρώστια είναι μία τιμωρία			
4 ψευδαισθήσεις ενοχής (ακούει φωνές που τον κατηγορούν, ή τον καταγγέλλουν, ή και βιώνει απειλικές οπτικές ψευδαισθήσεις)			
03. Τάση αυτοκτονίας		Βαθμός:	
0 δεν υπάρχει			
1 αισθάνεται ότι η ζωή δεν αξίζει			
2 εύχεται να είχε πεθάνει			
3 ιδέες αυτοκτονίας			
4 απόπειρες αυτοκτονίας			
04. Αρχική αϋπνία		Βαθμός:	
0 δεν υπάρχει δυσκολία να τον πάρει ο ύπνος			
1 παραπονείται για δυσκολία κάπου-κάπου			
2 παραπονείται για δυσκολία να τον πάρει το βράδυ ο ύπνος			
05. Ενδιάμεση αϋπνία		Βαθμός:	
0 όχι δυσκολία			
1 ο ασθενής είναι ανήσυχος και ταραγμένος κατά τη διάρκεια της νύχτας			
2 ξυπνάει κατά τη διάρκεια της νύχτας			
06. Όψιμη αϋπνία		Βαθμός:	
0 όχι δυσκολία			
1 ξυπνάει πολύ νωρίς το πρωί αλλά ξανακοιμάται			
2 ξυπνάει πολύ νωρίς το πρωί αλλά δεν μπορεί να ξανακοιμηθεί			

07. Εργασία και ενδιαφέροντα		Βαθμός:	
0	όχι δυσκολία		
1	αίσθημα ανικανότητας, κόπωση ή αδυναμία σε δραστηριότητες, την εργασία ή τα χόμπι		
2	απώλεια του ενδιαφέροντος για δραστηριότητα, εργασία ή χόμπι ή ακεφιά, αναποφασιστικότητα και αμφιταλάντευση (αισθάνεται σαν να πρέπει να πιέσει τον εαυτό του για εργασία ή δραστηριότητες)		
3	περιορισμένες κοινωνικές δραστηριότητες, μειωμένη παραγωγικότητα, μείωση του πραγματικού χρόνου που ξοδεύει σε δραστηριότητες (στο νοσοκομείο βαθμολογείστε με 3 όταν ο ασθενής δε δαπανά τουλάχιστον 3 ώρες την ημέρα σε δραστηριότητες του νοσοκομείου ή σε χόμπι, πέρα από τις αγγαρείες στο τμήμα)		
4	έπαψε να εργάζεται εξαιτίας της νόσου του (στο νοσοκομείο βαθμολογείστε με 4 όταν ο ασθενής δεν απασχολείται με δραστηριότητες εκτός από αγγαρείες στο τμήμα ή όταν αυτές δεν μπορεί να τις εκτελέσει χωρίς βοήθεια)		
08. Επιβράδυνση (βραδύτητα στη σκέψη, την ομιλία και την κινητική συμπεριφορά, απάθεια, εμβρόντησία)		Βαθμός:	
0	κανονική ομιλία και σκέψη		
1	ελαφρά επιβράδυνση κατά την εξέταση		
2	σαφής επιβράδυνση κατά την εξέταση		
3	συνέντευξη προβληματική		
4	πλήρης εμβρόντησία		
09. Κινητική ανησυχία (ανησυχία συνοδευόμενη από άγχος)		Βαθμός:	
0	καθόλου		
1	“παίζω” με τα χέρια, τα μαλλιά του κ.τ.λ.		
2	Συστρέφει τα χέρια, δαγκώνει τα νύχια, τραβάει τα μαλλιά του, δαγκώνει τα χείλη		
10. Ψυχικό άγχος		Βαθμός:	
0	καθόλου		
1	αίσθημα έντασης και ευερεθιστικότητα		
2	στενοχωρείται για ασήμαντα πράγματα		
3	φοβισμένη στάση, φανερή στην όψη και στην ομιλία		
4	φόβοι που τους εκφράζει χωρίς να ερωτηθεί		
11. Σωματικό άγχος (από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ρέψιμο, δυσπεψία, διάρροια, σπασμοί, τάση για εμετό, κεφαλόπονοι. Από το αναπνευστικό, όπως υπεραερισμός, αναστεναγμοί, ή από το ουρογεννητικό κ.τ.λ.)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχει		
1	ήπια		
2	μέτριο		
3	βαρύ		
4	ανίκανος για εργασία		
12. Γαστρεντερικά σωματικά συμπτώματα (απώλεια όρεξης, αίσθημα βάρους στο υπογάστριο, δυσκοιλιότητα κ.α.)		Βαθμός:	
1	δεν υπάρχουν		
2	ελαφρά συμπτώματα που εμποδίζουν τη δραστηριότητά του		
3	μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες		

13. Γενικά σωματικά συμπτώματα (αίσθημα βάρους στα άκρα, τη ράχη και το κεφάλι, διάχυτος πονοκέφαλος ή απώλεια ενεργητικότητας και εύκολη κόπωση)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχουν		
1	ελαφρά συμπτώματα που όμως δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητά του		
2	μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες		
14. Γεννητικά συμπτώματα (απώλεια της λίμπιντο ή διαταραχές της εμμηνορρυσίας)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχουν		
1	ελαφρά συμπτώματα που δεν επηρεάζουν την δραστηριότητά του		
2	μόνιμα συμπτώματα ή συμπτώματα που περιορίζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες		
15. Υποχονδριακά συμπτώματα		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχουν		
1	σωματική ενασχόληση		
2	υπεραπασχόληση με τη σωματική του υγεία		
3	μεμψίμοιρη στάση γύρω από την σωματική του υγεία		
4	υποχονδριακό παραλήρημα		
16. Απώλεια βάρους (βαθμολογείται κατά το "Α" στην πρώτη επίσκεψη και κατά το "Β" στις επόμενες)		Βαθμός:	
Α. Εκτίμηση με βάση το ιστορικό			
0	όχι απώλεια βάρους		
1	πιθανή απώλεια βάρους που συνδέεται με την παρούσα νόσο		
2	βέβαιη (κατά τον ασθενή) απώλεια βάρους		
Β. Εκτίμηση από τον ψυχίατρο του τμήματος με ζύγιση του ασθενούς κάθε εβδομάδα			
0	απώλεια βάρους μικρότερη από μισό κιλό την εβδομάδα		
1	απώλεια βάρους μεγαλύτερη από μισό κιλό την εβδομάδα		
2	απώλεια βάρους μεγαλύτερη από ένα κιλό την εβδομάδα		
17.Επίγνωση του νοσηρού (εναισθησία) (Η εναισθησία πρέπει να εκτιμηθεί σύμφωνα με την αντίληψη και την μόρφωση του ασθενή)		Βαθμός:	
0	γνωρίζει ότι είναι καταθλιπτικός και άρρωστος		
1	γνωρίζει την αρρώστια αλλά αποδίδει την αιτία της σε κακή διατροφή, κλίμα, υπερκόπωση, ίωση, ανάγκη για ανάπαυση κ.ά.		
2	αρνείται εντελώς ότι είναι άρρωστος		
18. Ημερήσια διακύμανση (εάν τα συμπτώματα χειροτερεύουν το πρωί ή το βράδυ, σημειώστε πότε και εκτιμήστε το βαθμό της διακύμανσης)		Βαθμός:	
0	όχι διακύμανση		
1	ελαφρά διακύμανση		
2	σοβαρή διακύμανση		

19. Αποπροσώπηση και αίσθημα μη πραγματικού (αίσθημα μη πραγματικού: τα αντικείμενα δεν φαίνονται πραγματικά μηδενιστικές ιδέες: ο ίδιος δεν φαίνεται πια πραγματικός)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχει		
1	αισθάνεται ότι δεν είναι σε επαφή με τον κόσμο γύρω του		
2	αισθάνεται κατά καιρούς το κάθε τι σαν σε όνειρο		
3	αισθάνεται ότι ο ίδιος και τα αντικείμενα δεν είναι πια μέρος της καθημερινής ζωής		
4	αισθάνεται σταθερά σε ονειρική κατάσταση, ότι τα πράγματα φαίνονται σαν μη πραγματικά		
20. Παρανοϊκά συμπτώματα (με όχι καθαρά καταθλιπτικό χαρακτήρα)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχουν		
1	καχυποψία		
2	ιδέες συσχετίσεως		
3	παραλήρημα συσχετίσεως και διώξεως		
4	διωκτικές ψευδαισθήσεις		
21. Ιδεοληπτικά συμπτώματα (ιδεοληπτικές σκέψεις και ψυχαναγκασμοί εναντίον των οποίων ο ασθενής αγωνίζεται)		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχουν		
1	ιδεοληψίες και ψυχαναγκαστικές πράξεις ή φόβοι στα οποία μπορεί ακόμα να αντιστέκεται, π.χ. ενώ αναρωτιέται όλη μέρα στη δουλειά του αν έχει κλείσει το γκάζι φεύγοντας από το σπίτι, μπορεί να αντισταθεί στον πειρασμό να πάει σπίτι για να δει		
2	ιδεοληψίες και ψυχαναγκαστικές πράξεις ή φόβοι στα οποία αναγκάζεται να υπακούει		
22. Ανικανότητα, ανημπορία		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχει		
1	υποκειμενικά αισθήματα που έρχονται στην επιφάνεια μόνο με τις κατάλληλες ερωτήσεις		
2	ο ασθενής εκδηλώνει αυθόρμητα το αίσθημα ανημπορίας του		
3	χρειάζεται παρότρυνση, καθοδήγηση και διαβεβαίωση για να εκτελέσει τις αγγαρείες στο τμήμα ή να περιποιηθεί τον εαυτό του		
4	χρειάζεται να τον βοηθήσει κάποιος για να ντυθεί, να περιποιηθεί τον εαυτό του, να φάει, να τακτοποιήσει το κρεβάτι του και την ατομική του καθαριότητα		
23. Απελπισία		Βαθμός:	
0	δεν υπάρχει		
1	κατά διαστήματα αμφιβάλλει ότι "τα πράγματα θα καλυτερέψουν" αλλά μπορεί να ενθαρρύνεται		
2	νιώθει σταθερά απελπισμένος αλλά αποδέχεται ενθάρρυνση		
3	εκφράζει αισθήματα αποθάρρυνσης, απόγνωσης, απαισιοδοξίας που δεν μπορεί να διώξει		
4	αυτόματα και απρόσφορα επιμένει "ποτέ δεν θα γίνω καλά" ή κάπως ανάλογα		

Συνολική βαθμολογία:

Βιβλιογραφία

[1]. Aran FA (1850). Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). Arch Gen Med 1850; 14:5–35, 172–214.

[2]. Cruveilhier J (1853). Sur la paralysie musculaire, progressive, atrophique. Bull Acad Med ;18:490–501, 546–83.

[3]. Duchenne de Boulogne GB (1851). Recherches électro-physiologiques et thérapeutiques. Comp Rend Seances Acad Sci ; 32:506.

[4]. Charcot J-M, Joffroy A (1869). Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latérale. Arch Physiol ;2: 354–67, 744–60.

[5]. Luys JB. (1860) : “Atrophie musculaire progressive. Lésions histologiques de la substance grise de la moelle épinière”. Gaz. Med.; 15:505.

[6]. Holmes G (1909). The pathology of amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol Psychiatry 7: 693–725

[7]. Hughes JT (1982). Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. In: Rowland LP (ed) Human motor neuron disease. Raven Press, New York, pp 61–74

[8]. Lawyer T JR, Netsky MG (1953). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinicoanatomic study of fifty-three cases. Arch Neurol Psychiatry 69:171–192

[9]. Dejerine, J (1883). Étude anatomique et clinique sur la paralysie labio-glosso-laryngée. Arch. physiol. norm. et path. 6, 180

[10]. Bertrand I, Van Bogaert L (1925). Rapport sur la sclérose latérale amyotrophique. (Anatomie pathologique) Rev Neurol I:779–806

[11]. Rowland LP (1980). “Motor neuron diseases: The clinical syndrome”. In Mulder D. (Ed): “The Diagnosis and Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis”. Houghton-Mifflin, Boston; pp. 7-27.

[12]. Spiller WG (1904): “Primary degeneration of the pyramidal tracts: a study of eight cases with necropsy”. Univ Pa. Med. Bull.; 17: 390- 395.

[13]. Brain WR (1962). "Diseases of the Nervous System". 6th ed. Oxford University Press, Oxford.

[14]. Katz, J. S., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2015). Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. *Neurologic clinics*, 33(4), 727–734. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.013>

[15]. Manjaly, Z. R., Scott, K. M., Abhinav, K., Wijesekera, L., Ganesalingam, J., Goldstein, L. H., Janssen, A., Dougherty, A., Willey, E., Stanton, B. R., Turner, M. R., Ampong, M. A., Sakel, M., Orrell, R. W., Howard, R., Shaw, C. E., Leigh, P. N., & Al-Chalabi, A. (2010). The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 11(5), 439–442. <https://doi.org/10.3109/17482961003610853>

[16]. Rothstein, J. D., Martin, L. J., & Kuncl, R. W. (1992). Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England journal of medicine*, 326(22), 1464–1468. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262204>

[17]. Lin, C. L., Bristol, L. A., Jin, L., Dykes-Hoberg, M., Crawford, T., Clawson, L., & Rothstein, J. D. (1998). Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*, 20(3), 589–602. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80997-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80997-6)

[18]. Dunlop, J., Beal McIlvain, H., She, Y., & Howland, D. S. (2003). Impaired spinal cord glutamate transport capacity and reduced sensitivity to riluzole in a transgenic superoxide dismutase mutant rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(5), 1688–1696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01688.2003>

[19]. Choi, D. W., Koh, J. Y., & Peters, S. (1988). Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 8(1), 185–196. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-01-00185.1988>

[20]. Silani, V., Braga, M., Ciammola, A., Cardin, V., & Scarlato, G. (2000). Motor neurones in culture as a model to study ALS. *Journal of neurology*, 247 Suppl 1, I28 I36. <https://doi.org/10.1007/s004150050554>

[21]. Johnston, C. A., Stanton, B. R., Turner, M. R., Gray, R., Blunt, A. H., Butt, D., Ampong, M. A., Shaw, C. E., Leigh, P. N., & Al-Chalabi, A. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population-based study of inner city London. *Journal of neurology*, 253(12), 1642–1643. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0195-y>

- [22]. Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L.A., & White, L. A. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41(2), 118–130. <https://doi.org/10.1159/000351153>
- [23]. Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 3. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>
- [24]. Bucheli, M., Andino, A., Montalvo, M., Cruz, J., Atassi, N., Berry, J., & Salameh, J. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis: analysis of ALS cases in a predominantly admixed population of Ecuador. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 15(1-2), 106–113. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.852590>
- [25]. Leighton, D. J., Newton, J., Stephenson, L. J., Colville, S., Davenport, R., Gorrie, G., Morrison, I., Swingle, R., Chandran, S., Pal, S., & CARE-MND Consortium (2019). Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. *Journal of neurology*, 266(4), 817–825. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09190-7>
- [26]. Govoni, V., Cesnik, E., Casetta, I., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Granieri, E. (2012). Temporal trend of amyotrophic lateral sclerosis incidence in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *Journal of neurology*, 259(8), 1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6390-5>
- [27]. Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 68(5), 326–337. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>
- [28]. Mehta, P., Kaye, W., Raymond, J., Wu, R., Larson, T., Punjani, R., Heller, D., Cohen, J., Peters, T., Muravov, O., & Horton, K. (2018). Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(7), 216–218. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6707a3>
- [29]. Zou, Z. Y., Zhou, Z. R., Che, C. H., Liu, C. Y., He, R. L., & Huang, H. P. (2017). Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(7), 540–549. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>
- [30]. Kunst C. B. (2004). Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of human genetics*, 75(6), 933–947. <https://doi.org/10.1086/426001>
- [31]. Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature reviews. Neurology*, 9(11), 617–628. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.203>

- [32]. Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature neuroscience*, 17(1), 17–23. <https://doi.org/10.1038/nn.3584>
- [33]. Andersen, P. M., & Al-Chalabi, A. (2011). Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nature reviews. Neurology*, 7(11), 603–615. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.150>
- [34]. Sutedja, N. A., Fischer, K., Veldink, J. H., van der Heijden, G. J., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M. H., Wokke, J. J., & van den Berg, L. H. (2009). What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(5-6), 295–301. <https://doi.org/10.3109/17482960802430799>
- [35]. Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Heiman-Patterson, T., Lacomis, D., Rana, S., Youk, A., Stickler, D., Lackland, D. T., & Talbott, E. O. (2014). Environmental and occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neuro-degenerative diseases*, 14(1), 31–38. <https://doi.org/10.1159/000355344>
- [36]. Beard, J. D., & Kamel, F. (2015). Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival. *Epidemiologic reviews*, 37(1), 55–70. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxu001>
- [37]. Weisskopf, M. G., Cudkowicz, M. E., & Johnson, N. (2015). Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort. *Epidemiology (Cambridge,Mass.)*, 26(6), 831–838. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000376>
- [38]. Fang, F., Quinlan, P., Ye, W., Barber, M. K., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Kamel, F. (2009). Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environmental health perspectives*, 117(9), 1387–1392. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900580>
- [39]. Schmidt, S., Kwee, L. C., Allen, K. D., & Oddone, E. Z. (2010). Association of ALS with head injury, cigarette smoking and APOE genotypes. *Journal of the neurological sciences*, 291(1-2), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.01.011>
- [40]. Abhinav, K., Al-Chalabi, A., Hortobagyi, T., & Leigh, P. N. (2007). Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(5), 450–453. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104414>
- [41]. Pupillo, E., Messina, P., Logroscino, G., Zoccolella, S., Chiò, A., Calvo, A., Corbo, M., Lunetta, C., Micheli, A., Millul, A., Vitelli, E., Beghi, E., & EURALS Consortium (2012). Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry. *European journal of neurology*, 19(12), 1509–1517. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03723.x>

[42]. Belbasis, L., Bellou, V., & Evangelou, E. (2016). Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Neuroepidemiology*, 46(2), 96–105. <https://doi.org/10.1159/000443146>

[43]. Johnson, F. O., & Atchison, W. D. (2009). The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*, 30(5), 761–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.010>

[44]. McGuire, V., Longstreth, W. T., Jr, Nelson, L. M., Koepsell, T. D., Checkoway, H., Morgan, M. S., & van Belle, G. (1997). Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 145(12), 1076–1088. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009070>

[45]. Banack, S. A., Caller, T. A., & Stommel, E. W. (2010a). The cyanobacteria derived toxin Beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins*, 2(12), 2837–2850. <https://doi.org/10.3390/toxins2122837>

[46]. Banack SA, Cox PA, Murch SJ (2010b). Flying fox consumption and human neurodegenerative disease in Guam. In: Fleming TH, Racey PA (eds) *Island bats: evolution, ecology, and conservation*. University of Chicago Press, Chicago 2010: 341-366

[47]. Armon C. (2009). Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 73(20), 1693–1698. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1df48>

[48]. Weisskopf, M. G., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., Cudkowicz, M., & Ascherio, A. (2004). Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of epidemiology*, 160(1), 26–33. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh179>

[49]. Gallo, V., Bueno-De-Mesquita, H. B., Vermeulen, R., Andersen, P. M., Kyrozi, A., Linseisen, J., Kaaks, R., Allen, N. E., Roddam, A. W., Boshuizen, H. C., Peeters, P. H., Palli, D., Mattiello, A., Sieri, S., Tumino, R., Jiménez-Martín, J. M., Díaz, M. J., Suarez, L. R., Trichopoulou, A., Agudo, A., ... Riboli, E. (2009). Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Annals of neurology*, 65(4), 378–385. <https://doi.org/10.1002/ana.21653>

[50]. Fang, F., Bellocchio, R., Hernán, M. A., & Ye, W. (2006). Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis--a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 27(4), 217–221. <https://doi.org/10.1159/000096956>

[51]. Argyriou, A. A., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., Ellul, J., Andriopoulos, I., Katsoulas, G., Salakou, S., & Chroni, E. (2005). Clinical and epidemiological features of motor

neuron disease in south-western Greece. *Acta neurologica Scandinavica*, 111(2), 108–113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00362.x>

[52]. Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Youk, A., & Talbott, E. O. (2012). Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental research*, 117, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.007>

[53]. Calvo A, Canosa A, Bertuzzo D, Cugnasco P, Solero L, Clerico M, De Mercanti S, Bersano E, Cammarosano S, Ilardi A, Manera U, Moglia C, Marinou K, Bottacchi E, Pisano F, Mora G, Mazzini L, Chiò A. (2016). Influence of cigarette smoking on ALS outcome: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(11):1229-1233, doi: 10.1136/jnnp-2016-313793.

[54]. Ingre, C., Roos, P. M., Piehl, F., Kamel, F., & Fang, F. (2015). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology*, 7, 181–193. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37505>

[55]. Veldink, J. H., Kalmijn, S., Groeneveld, G. J., Wunderink, W., Koster, A., de Vries, J. H., van der Luyt, J., Wokke, J. H., & Van den Berg, L. H. (2007). Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(4), 367–371. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083378>

[56]. Okamoto, K., Kihira, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., & Nagai, M. (2009). Fruit and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology*, 32(4), 251–256. <https://doi.org/10.1159/000201563>

[57]. Michal Freedman, D., Kuncel, R. W., Weinstein, S. J., Malila, N., Virtamo, J., & Albanes, D. (2013). Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 14(4), 246–251. <https://doi.org/10.3109/21678421.2012.745570>

[58]. de Bustos, F., Jiménez-Jiménez, F. J., Molina, J. A., Esteban, J., Guerrero-Sola, A., Zurdo, M., Ortí-Pareja, M., Tallón-Barranco, A., Gómez-Escalonilla, C., Ramírez-Ramos, C., Arenas, J., & Enríquez de Salamanca, R. (1998). Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 105(6-7), 703–708. <https://doi.org/10.1007/s007020050089>

[59]. Iwasaki, Y., Ikeda, K., & Kinoshita, M. (1995). Vitamin A and E levels are normal in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 132(2), 193–194. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(95\)00145-r](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00145-r)

[60]. Graf, M., Ecker, D., Horowski, R., Kramer, B., Riederer, P., Gerlach, M., Hager, C., Ludolph, A. C., Becker, G., Osterhage, J., Jost, W. H., Schrank, B., Stein, C., Kostopoulos, P., Lubik, S.,

Wekwerth, K., Dengler, R., Troeger, M., Wuerz, A., Hoge, A., ... German vitamin E/ALS Study Group (2005). High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 112(5), 649–660. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0220-1>

[61]. Okamoto, K., Kihira, T., Kondo, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., & Nagai, M. (2007). Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 8(5), 300–304. <https://doi.org/10.1080/17482960701472249>

[62]. Fitzgerald, K. C., O'Reilly, É. J., Falcone, G. J., McCullough, M. L., Park, Y., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2014). Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA neurology*, 71(9), 1102–1110. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1214>

[63]. Beghi, E., Pupillo, E., Messina, P., Giussani, G., Chiò, A., Zoccolella, S., Moglia, C., Corbo, M., Logroscino, G., & EURALS Group (2011). Coffee and amyotrophic lateral sclerosis: a possible preventive role. *American journal of epidemiology*, 174(9), 1002–1008. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr229>

[64]. Morozova, N., Weisskopf, M. G., McCullough, M. L., Munger, K. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2008). Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 19(2), 324–337. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181632c5d>

[65]. de Jong, S. W., Huisman, M. H., Sutedja, N. A., van der Kooi, A. J., de Visser, M., Schelhaas, H. J., Fischer, K., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2012). Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *American journal of epidemiology*, 176(3), 233–239. <https://doi.org/10.1093/aje/kws015>

[66]. Nelson, L. M., McGuire, V., Longstreth, W. T., Jr, & Matkin, C. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *American journal of epidemiology*, 151(2), 156–163. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010183>

[67]. Turner M. R. (2013). Increased premorbid physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: born to run rather than run to death, or a seductive myth? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(9), 947. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304935>

[68]. Mattsson, P., Lönnstedt, I., Nygren, I., & Askmark, H. (2012). Physical fitness, but not muscle strength, is a risk factor for death in amyotrophic lateral sclerosis at an early age. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(4), 390–394. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.218982>

[69]. Chiò A. (2005). Mortality trends in ALS: an increasingly intricate puzzle. *The Lancet. Neurology*, 4(8), 453–454. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70125-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70125-3)

[70]. Lehman, E. J., Hein, M. J., Baron, S. L., & Gersic, C. M. (2012). Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, 79(19), 1970–1974. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826daf50>

[71]. Huisman, M. H., Seelen, M., de Jong, S. W., Dorresteyn, K. R., van Doormaal, P. T., van der Kooi, A. J., de Visser, M., Schelhaas, H. J., van den Berg, L. H., & Veldink, J. H. (2013). Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(9), 976–981. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304724>

[72]. Roos PM (2013). *Studies on Metals in Motor Neuron Disease*. Stockholm, Sweden: Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet.

[73]. Gunnarsson, L. G., Bodin, L., Söderfeldt, B., & Axelson, O. (1992). A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *British journal of industrial medicine*, 49(11), 791–798. <https://doi.org/10.1136/oem.49.11.791>

[74]. Beard, J. D., & Kamel, F. (2015). Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival. *Epidemiologic reviews*, 37(1), 55–70. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxu001>

[75]. Marangi, G., & Traynor, B. J. (2015). Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain research*, 1607, 75–93. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.009>

[76]. Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P., & Deng, H. X. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59–62. <https://doi.org/10.1038/362059a0>

[77]. Ling, S., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2013). Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*, 79(3), 416–438. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.033>

[78]. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. C. A., Flynn, H. C., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. R., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., . . .

Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9P-Linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>

[79]. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. Y., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., Wszolek, Z. K., ... Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>

[80]. Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W., Hernandez, D. G., ... Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>

[81]. Sreedharan, J., Blair, I. P., Tripathi, V. B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J. C., Williams, K. L., Buratti, E., Baralle, F., de Belleruche, J., Mitchell, J. D., Leigh, P. N., Al-Chalabi, A., Miller, C. C., Nicholson, G., & Shaw, C. E. (2008). TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, 319(5870), 1668–1672. <https://doi.org/10.1126/science.1154584>

[82]. Armon C (2003a). Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: LM Nelson, CM Tanner, SK Van Den Eeden (Eds.), *Neuroepidemiology. From Principles to Practice*, Oxford University Press, Oxford.

[83]. Migliore, L., & Coppedè, F. (2009). Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutation research*, 667(1-2), 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.10.011>

[84]. Rothstein, J. D., Dykes-Hoberg, M., Pardo, C. A., Bristol, L. A., Jin, L., Kuncl, R. W., Kanai, Y., Hediger, M. A., Wang, Y., Schielke, J. P., & Welty, D. F. (1996). Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*, 16(3), 675–686. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80086-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80086-0)

[85]. Freischmidt, A., Müller, K., Ludolph, A. C., Weishaupt, J. H., & Andersen, P. M. (2017). Association of Mutations in TBK1 With Sporadic and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurology*, 74(1), 110. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3712>

[86]. Kawahara, Y., Ito, K., Sun, H., Aizawa, H., Kanazawa, I., & Kwak, S. (2004). Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature*, 427(6977), 801. <https://doi.org/10.1038/427801a>

[87]. Sturtz, L. A., Diekert, K., Jensen, L. T., Lill, R., & Culotta, V. C. (2001). A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *The Journal of biological chemistry*, 276(41), 38084–38089. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105296200>

[88]. Kawamata, H., & Manfredi, G. (2008). Different regulation of wild-type and mutant Cu,Zn superoxide dismutase localization in mammalian mitochondria. *Human molecular genetics*, 17(21), 3303–3317. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn226>

[89]. Kong, J., & Xu, Z. (1998). Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(9), 3241–3250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-09-03241.1998>

[90]. Ligon, L. A., LaMonte, B. H., Wallace, K. E., Weber, N., Kalb, R. G., & Holzbaur, E. L. F. (2005). Mutant superoxide dismutase disrupts cytoplasmic dynein in motor neurons. *Neuroreport*, 16(6), 533-536. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504250-00002>

[91]. Sawada H. (2017). Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18(7), 735–738. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1319937>

[92]. Witzel, S., Maier, A., Steinbach, R., Großkreutz, J., Koch, J. C., Sarikidi, A., Petri, S., Günther, R., Wolf, J., Hermann, A., Prudlo, J., Cordts, I., Lingor, P., Löscher, W. N., Kohl, Z., Hagenacker, T., Ruckes, C., Koch, B., Spittel, S., . . . Author_Id, N. (2022). Safety and effectiveness of long-term intravenous administration of Edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*, 79(2), 121. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4893>

[93]. Kruman, I. I., Pedersen, W. A., Springer, J. E., & Mattson, M. P. (1999). ALS-linked Cu/Zn-SOD mutation increases vulnerability of motor neurons to excitotoxicity by a mechanism involving increased oxidative stress and perturbed calcium homeostasis. *Experimental neurology*, 160(1), 28–39. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7190>

[94]. Jaiswal, M. K., Zech, W. D., Goos, M., Leutbecher, C., Ferri, A., Zippelius, A., Carri, M. T., Nau, R., & Keller, B. U. (2009). Impairment of mitochondrial calcium handling in a mtSOD1 cell culture model of motoneuron disease. *BMC neuroscience*, 10, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-64>

[95]. Martin, L. J., Gertz, B., Pan, Y., Price, A. C., Molkenin, J. D., & Chang, Q. (2009). The mitochondrial permeability transition pore in motor neurons: involvement in the pathobiology of ALS mice. *Experimental neurology*, 218(2), 333–346. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.02.015>

[96]. Nicholls, D. G., Vesce, S., Kirk, L., & Chalmers, S. (2003). Interactions between mitochondrial bioenergetics and cytoplasmic calcium in cultured cerebellar granule cells. *Cell calcium*, 34(4-5), 407–424. [https://doi.org/10.1016/s0143-4160\(03\)00144-1](https://doi.org/10.1016/s0143-4160(03)00144-1)

[97]. Grosskreutz, J., Haastert, K., Dewil, M., Van Damme, P., Callewaert, G., Robberecht, W., Dengler, R., & Van Den Bosch, L. (2007). Role of mitochondria in kainate-induced fast Ca²⁺ transients in cultured spinal motor neurons. *Cell calcium*, 42(1), 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.11.010>

[98]. Alexianu, M. E., Ho, B. K., Mohamed, A. H., La Bella, V., Smith, R. G., & Appel, S. H. (1994). The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 36(6), 846–858. <https://doi.org/10.1002/ana.410360608>

[99]. Ince, P. G., Evans, J., Knopp, M., Forster, G., Hamdalla, H. H., Wharton, S. B., & Shaw, P. J. (2003). Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*, 60(8), 1252–1258. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058901.75728.4e>

[100]. Collard, J. F., Côté, F., & Julien, J. P. (1995). Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 375(6526), 61–64. <https://doi.org/10.1038/375061a0>

[101]. Tanaka, Y., Kanai, Y., Okada, Y., Nonaka, S., Takeda, S., Harada, A., & Hirokawa, N. (1998). Targeted disruption of mouse conventional kinesin heavy chain, kif5B, results in abnormal perinuclear clustering of mitochondria. *Cell*, 93(7), 1147–1158. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81459-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81459-2)

[102]. LaMonte, B. H., Wallace, K. E., Holloway, B. A., Shelly, S. S., Ascaño, J., Tokito, M., Van Winkle, T., Howland, D. S., & Holzbaur, E. L. (2002). Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron*, 34(5), 715–727. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00696-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00696-7)

[103]. Puls, I., Jonnakuty, C., LaMonte, B. H., Holzbaur, E. L., Tokito, M., Mann, E., Floeter, M. K., Bidus, K., Drayna, D., Oh, S. J., Brown, R. H., Jr, Ludlow, C. L., & Fischbeck, K. H. (2003). Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nature genetics*, 33(4), 455–456. <https://doi.org/10.1038/ng1123>

[104]. Puls, I., Oh, S. J., Sumner, C. J., Wallace, K. E., Floeter, M. K., Mann, E. A., Kennedy, W. R., Wendelschafer-Crabb, G., Vortmeyer, A., Powers, R., Finnegan, K., Holzbaur, E. L. F.,

Fischbeck, K. H., & Ludlow, C. L. (2005). Distal spinal and bulbar muscular atrophy caused by dynactin mutation. *Annals of Neurology*, 57(5), 687-694. <https://doi.org/10.1002/ana.20468>

[105]. Corbo, M., & Hays, A. P. (1992). Peripherin and neurofilament protein coexist in spinal spheroids of motor neuron disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 51(5), 531–537. <https://doi.org/10.1097/00005072-199209000-00008>

[106]. Sterneck, E., Kaplan, D. R., & Johnson, P. F. (1996). Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*, 67(4), 1365–1374. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67041365.x>

[107]. Radford, R. a. W., Morsch, M., Rayner, S. L., Cole, N. J., Pountney, D. L., & Chung, R. S. (2015). The established and emerging roles of astrocytes and microglia in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00414>

[108]. Lambrechts, D., Storkebaum, E., Morimoto, M., Del-Favero, J., Desmet, F., Marklund, S. L., Wyns, S., Thijs, V., Andersson, J., van Marion, I., Al-Chalabi, A., Bornes, S., Musson, R., Hansen, V., Beckman, L., Adolfsson, R., Pall, H. S., Prats, H., Vermeire, S., ... Carmeliet, P. (2003). VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature Genetics*, 34(4), 383-394. <https://doi.org/10.1038/ng1211>

[109]. Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio', A., Couratier, P., Mitchell, J. D., Swingler, R. J., Beghi, E., & EURALS (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(1), 6–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104828>

[110]. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P., & Meininger, V. (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet (London, England)*, 347(9013), 1425–1431. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91680-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91680-3)

[111]. Gordon, P. H., Salachas, F., Lacomblez, L., Le Forestier, N., Pradat, P. F., Bruneteau, G., Elbaz, A., & Meininger, V. (2013). Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. *Neuro-degenerative diseases*, 12(2), 81–90. <https://doi.org/10.1159/000341316>

[112]. Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E., Traynor, B. G., & Eurals Consortium (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, 10(5-6), 310–323. <https://doi.org/10.3109/17482960802566824>

[113]. Rabkin, J. G., Albert, S. M., Rowland, L. P., & Mitsumoto, H. (2009). How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(5-6), 448–455. <https://doi.org/10.1080/17482960802459889>

[114]. Lou, J. S., Reeves, A., Benice, T., & Sexton, G. (2003). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology*, 60(1), 122–123. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000042781.22278.0a>

[115]. Hanisch, F., Skudlarek, A., Berndt, J., & Kornhuber, M. E. (2015). Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain and behavior*, 5(3), e00296. <https://doi.org/10.1002/brb3.296>

[116]. Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J., & Ravits, J. (2015). Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurologic clinics*, 33(4), 855–876. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.012>

[117]. Rowland, L. P., & Shneider, N. A. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England journal of medicine*, 344(22), 1688–1700. <https://doi.org/10.1056/NEJM20010531344220>

[118]. Okamoto, K., Mizuno, Y., & Fujita, Y. (2008). Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 28(2), 109–115. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00873.x>

[119]. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L., & World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 1(5), 293–299. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>

[120]. Douglass, C. P., Kandler, R. H., Shaw, P. J., & McDermott, C. J. (2010). An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(6), 646–649. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.197434>

[121]. Hannaford, A., Pavey, N., Van Den Bos, M., Geevasinga, N., Menon, P., Shefner, J. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2021). Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Annals of Neurology*, 89(5), 979–986. <https://doi.org/10.1002/ana.26045>

[122]. de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., Kaji, R., Kimura, J., Mills, K., Mitsumoto, H., Nodera, H., Shefner, J., & Swash, M. (2011). The Awaji criteria for diagnosis of ALS. *Muscle & nerve*, 44(3), 456–457. <https://doi.org/10.1002/mus.22175>

[123]. Turner, M. R. (2022). Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Practical Neurology*, practneurol-003256. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003256>

[124]. Vucic, S., Rothstein, J. D., & Kiernan, M. C. (2014). Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in neurosciences*, 37(8), 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.05.006>

[125]. Wang, S. J., Wang, K. Y., & Wang, W. C. (2004). Mechanisms underlying the riluzole inhibition of glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals (synaptosomes). *Neuroscience*, 125(1), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.01.019>

[126]. Belzil, V. V., Katzman, R. B., & Petrucelli, L. (2016). ALS and FTD: an epigenetic perspective. *Acta Neuropathologica*, 132(4), 487–502. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1587-4>

[127]. Cudkowicz, M., Genge, A., Maragakis, N., Petri, S., van den Berg, L., Aho, V. V., Sarapohja, T., Kuoppamäki, M., Garratt, C., Al-Chalabi, A., & REFALS investigators (2021). Safety and efficacy of oral levosimendan in people with amyotrophic lateral sclerosis (the REFALS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 20(10), 821–831. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00242-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00242-8)

[128]. Zhang, Y., Zhao, K. T., Fox, S. G., Kim, J., Kirsch, D. R., Ferrante, R. J., Morimoto, R. I., & Silverman, R. B. (2015). Tertiary Amine Pyrazolones and Their Salts as Inhibitors of Mutant Superoxide Dismutase 1-Dependent Protein Aggregation for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of medicinal chemistry*, 58(15), 5942–5949. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00561>

[129]. Lange, D. J., Andersen, P. M., Remanan, R., Marklund, S., & Benjamin, D. (2013). Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluid of ALS patients: a phase I pilot study. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 14(3), 199–204. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.724074>

[130]. Wright, P. D., Huang, M., Weiss, A., Matthews, J., Wightman, N., Glicksman, M., & Brown, R. H., Jr (2010). Screening for inhibitors of the SOD1 gene promoter: pyrimethamine does not reduce SOD1 levels in cell and animal models. *Neuroscience letters*, 482(3), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.020>

[131]. Cunha-Oliveira, T., Montezinho, L., Mendes, C., Firuzi, O., Saso, L., Oliveira, P. J., & Silva, F. S. G. (2020). Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 5021694. <https://doi.org/10.1155/2020/5021694>

[132]. Joshi, A. U., Saw, N. L., Vogel, H., Cunnigham, A. D., Shamloo, M., & Mochly-Rosen, D. (2018). Inhibition of Drp1/Fis1 interaction slows progression of amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO molecular medicine*, 10(3), e8166. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708166>

[133]. Thonhoff, J. R., Beers, D. R., Zhao, W., Pleitez, M., Simpson, E. P., Berry, J. D., Cudkowicz, M. E., & Appel, S. H. (2018). Expanded autologous regulatory T-lymphocyte infusions in ALS: A phase I, first-in-human study. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 5(4), e465. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000465>

[134]. Baloh, R. H., Glass, J. D., & Svendsen, C. N. (2018). Stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis. *Current opinion in neurology*, 31(5), 655–661. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000598>

[135]. Scarrott, J. M., Herranz-Martín, S., Alrafiah, A. R., Shaw, P. J., & Azzouz, M. (2015). Current developments in gene therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*, 15(7), 935–947. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1044894>

[136]. Novina, C. D., & Sharp, P. A. (2004). The RNAi revolution. *Nature*, 430(6996), 161–164. <https://doi.org/10.1038/430161a>

[137]. Miller A. D. (2013). Delivery of RNAi therapeutics: work in progress. *Expert review of medical devices*, 10(6), 781–811. <https://doi.org/10.1586/17434440.2013.855471>

[138]. Smith, R. A., Miller, T. M., Yamanaka, K., Monia, B. P., Condon, T. P., Hung, G., Lobsiger, C. S., Ward, C. M., McAlonis-Downes, M., Wei, H., Wancewicz, E. V., Bennett, C. F., & Cleveland, D. W. (2006). Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *The Journal of clinical investigation*, 116(8), 2290–2296. <https://doi.org/10.1172/JCI25424>

[139]. Miller, T. M., Pestronk, A., David, W., Rothstein, J., Simpson, E., Appel, S. H., Andres, P. L., Mahoney, K., Allred, P., Alexander, K., Ostrow, L. W., Schoenfeld, D., Macklin, E. A., Norris, D. A., Manousakis, G., Crisp, M., Smith, R., Bennett, C. F., Bishop, K. M., & Cudkowicz, M. E. (2013). An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *The Lancet. Neurology*, 12(5), 435–442. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70061-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70061-9)

[140]. Rodrigues, M. C., Voltarelli, J. C., Sanberg, P. R., Borlongan, C. V., & Garbuzova-Davis, S. (2012). Immunological aspects in amyotrophic lateral sclerosis. *Translational stroke research*, 3(3), 331–340. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0177-6>

[141]. Gao, F., Almeida, S., & López-González, R. (2017). Dysregulated molecular pathways in amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal dementia spectrum disorder. *The EMBO Journal*, 36(20), 2931–2950. <https://doi.org/10.15252/emmb.201797568>

[142]. Bersano, E., Sarnelli, M. F., Solara, V., Iazzolino, B., Peotta, L., De Marchi, F., Facchin, A., Moglia, C., Canosa, A., Calvo, A., Chiò, A., & Mazzini, L. (2020). Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(5-6), 373–379. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1771732>

[143]. Brenner, D., & Weishaupt, J. H. (2019). Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Current opinion in neurology*, 32(5), 735–739. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000737>

[144]. Li, W., Fotinos, A., Wu, Q., Chen, Y., Zhu, Y., Baranov, S., Tu, Y., Zhou, E. W., Sinha, B., Kristal, B. S., & Wang, X. (2015). N-acetyl-L-tryptophan delays disease onset and extends survival in an amyotrophic lateral sclerosis transgenic mouse model. *Neurobiology of disease*, 80, 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.05.002>

[145]. Noh, M. Y., Cho, K. A., Kim, H., Kim, S. M., & Kim, S. H. (2014). Erythropoietin modulates the immune-inflammatory response of a SOD1(G93A) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuroscience letters*, 574, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.001>

[146]. Miller, R. G., Block, G., Katz, J. S., Barohn, R. J., Gopalakrishnan, V., Cudkowicz, M., Zhang, J. R., McGrath, M. S., Ludington, E., Appel, S. H., Azhir, A., & Phase 2 Trial NP001 Investigators (2015). Randomized phase 2 trial of NP001-a novel immune regulator: Safety and early efficacy in ALS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2(3), e100. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000100>

[147]. Stommel, E. W., Cohen, J. A., Fadul, C. E., Cogbill, C. H., Graber, D. J., Kingman, L., Mackenzie, T., Channon Smith, J. Y., & Harris, B. T. (2009). Efficacy of thalidomide for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a phase II open label clinical trial. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(5-6), 393–404. <https://doi.org/10.3109/17482960802709416>

[148]. Kiaei, M., Petri, S., Kipiani, K., Gardian, G., Choi, D. K., Chen, J., Calingasan, N. Y., Schafer, P., Muller, G. W., Stewart, C., Hensley, K., & Beal, M. F. (2006). Thalidomide and lenalidomide extend survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2467–2473. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5253-05.2006>

[149]. Hu, J. H., Zhang, H., Wagey, R., Krieger, C., & Pelech, S. L. (2003). Protein kinase and protein phosphatase expression in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Journal of neurochemistry*, 85(2), 432–442. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01670.x>

[150]. Koh, S. H., Kim, Y., Kim, H. Y., Hwang, S., Lee, C. H., & Kim, S. H. (2007). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 suppresses the onset of symptoms and disease progression of G93A-SOD1 mouse model of ALS. *Experimental neurology*, 205(2), 336–346. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.03.004>

[151]. Ahn, S. W., Jeon, G. S., Kim, M. J., Shon, J. H., Kim, J. E., Shin, J. Y., Kim, S. M., Kim, S. H., Ye, I. H., Lee, K. W., Hong, Y. H., & Sung, J. J. (2014). Neuroprotective effects of JGK-263 in transgenic SOD1-G93A mice of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 340(1-2), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.008>

[152]. Lee, S. H., Choi, S. M., & Yang, E. J. (2014). Melittin ameliorates the inflammation of organs in an amyotrophic lateral sclerosis animal model. *Experimental neurobiology*, 23(1), 86–92. <https://doi.org/10.5607/en.2014.23.1.86>

[153]. Evans, M. C., Gaillard, P. J., de Boer, M., Appeldoorn, C., Dorland, R., Sibson, N. R., Turner, M. R., Anthony, D. C., & Stolp, H. B. (2014). CNS-targeted glucocorticoid reduces pathology in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica communications*, 2, 66. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-66>

[154]. Tada, S., Okuno, T., Hitoshi, Y., Yasui, T., Honorat, J. A., Takata, K., Koda, T., Shimagami, H., Chi-Jing, C., Namba, A., Sugimoto, T., Sakoda, S., Mochizuki, H., Kikutani, H., & Nakatsuji, Y. (2014). Partial suppression of M1 microglia by Janus kinase 2 inhibitor does not protect against neurodegeneration in animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), Article 179. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0179-2>

[155]. Swarup, V., Phaneuf, D., Dupré, N., Petri, S., Strong, M., Kriz, J., & Julien, J. P. (2011). Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor κ B-mediated pathogenic pathways. *The Journal of experimental medicine*, 208(12), 2429–2447. <https://doi.org/10.1084/jem.20111313>

[156]. Patel, P., Julien, J. P., & Kriz, J. (2015). Early-stage treatment with Withaferin A reduces levels of misfolded superoxide dismutase 1 and extends lifespan in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(1), 217–233. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0311-0>

[157]. Yacila, G., & Sari, Y. (2014). Potential therapeutic drugs and methods for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Current medicinal chemistry*, 21(31), 3583–3593. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140601162710>

[158]. Meininger, V., Genge, A., van den Berg, L. H., Robberecht, W., Ludolph, A., Chio, A., Kim, S. H., Leigh, P. N., Kiernan, M. C., Shefner, J. M., Desnuelle, C., Morrison, K. E., Petri, S., Boswell, D., Temple, J., Mohindra, R., Davies, M., Bullman, J., Rees, P., Lavrov, A., ... NOG112264 Study Group (2017). Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 16(3), 208–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30399-4)

[159]. Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Atassi, N., David, W., Cudkowicz, M., & Schoenfeld, D. (2018). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology*, 90(7), e565–e574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004960>

[160]. Cedarbaum, J. M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., & Nakanishi, A. (1999). The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences*, 169 (1–2), 13–21. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00210-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00210-5)

[161]. Liu, Z. J., Lin, H. X., Liu, G. L., Tao, Q. Q., Ni, W., Xiao, B. G., & Wu, Z. Y. (2017). The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical genetics*, 92(3), 267–273. <https://doi.org/10.1111/cge.13015>

[162]. Zou, Z. Y., Cui, L. Y., Sun, Q., Li, X. G., Liu, M. S., Xu, Y., Zhou, Y., & Yang, X. Z. (2013). De novo FUS gene mutations are associated with juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. *Neurobiology of aging*, 34(4), 1312.e1–1312.e13128. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.005>

[163]. Teyssou, E., Chartier, L., Amador, M. D., Lam, R., Lautrette, G., Nicol, M., Machat, S., Da Barroca, S., Moigneu, C., Mairey, M., Larmonier, T., Saker, S., Dussert, C., Forlani, S., Fontaine, B., Seilhean, D., Bohl, D., Boillée, S., Meininger, V., Couratier, P., ... Millecamps, S. (2017). Novel UBQLN2 mutations linked to amyotrophic lateral sclerosis and atypical hereditary spastic paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiology of aging*, 58, 239.e11–239.e20. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018>

[164]. Orban, P., Devon, R. S., Hayden, M. R., & Leavitt, B. R. (2007). Chapter 15 Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 82, 301–312. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)80018-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)80018-2)

[165]. National Institutes of Health, Genetics Home Reference, “Amyotrophic lateral sclerosis,” reviewed March 2016; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/amyotrophic-lateral-sclerosis>. Accessed March 6, 2023.

[166]. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [Updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>

[167]. Cruz, D. C., Nelson, L. M., McGuire, V., & Longstreth, W. T., Jr (1999). Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 18(2), 101–110. <https://doi.org/10.1159/000069413>

[168]. Chancellor, A. M., Slattery, J. M., Fraser, H., & Warlow, C. P. (1993). Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 56(11), 1200–1206. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.11.1200>

[169]. Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J. B., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T., & Zhang, K. (2013). Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Molecular cell*, 49(2), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>

[170]. Horvath S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, 14(10), R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>

[171]. Marioni, R. E., Shah, S., McRae, A. F., Chen, B. H., Colicino, E., Harris, S. E., Gibson, J., Henders, A. K., Redmond, P., Cox, S. R., Pattie, A., Corley, J., Murphy, L., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Feinberg, A. P., Fallin, M. D., Multhaup, M. L., Jaffe, A. E., Joehanes, R., ... Deary, I. J. (2015). DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome biology*, 16(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0584-6>

[172]. Ferraiuolo, L., Kirby, J., Grierson, A. J., Sendtner, M., & Shaw, P. J. (2011). Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 7(11), 616–630. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.152>

[173]. Al-Chalabi, A., & Leigh, P. N. (2000). Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Current opinion in neurology*, 13(4), 397–405. <https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00006>

[174]. Rothstein, J. D., Tsai, G., Kuncl, R. W., Clawson, L., Cornblath, D. R., Drachman, D. B., Pestronk, A., Stauch, B. L., & Coyle, J. T. (1990). Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 28(1), 18–25. <https://doi.org/10.1002/ana.410280106>

[175]. Shaw, P. J., Forrest, V., Ince, P. G., Richardson, J. P., & Wastell, H. J. (1995). CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration: a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration*, 4(2), 209–216. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0026>

[176]. Spreux-Varoquaux, O., Bensimon, G., Lacomblez, L., Salachas, F., Pradat, P. F., Le Forestier, N., Marouan, A., Dib, M., & Meininger, V. (2002). Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *Journal of the neurological sciences*, 193(2), 73–78. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00661-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00661-x)

[177]. Wang, Y., Mao, X. O., Xie, L., Banwait, S., Marti, H. H., Greenberg, D. A., & Jin, K. (2007). Vascular endothelial growth factor overexpression delays neurodegeneration and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(2), 304–307. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4433-06.2007>

[178]. Armon C. (2003). An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 22(4), 217–228. <https://doi.org/10.1159/000070562>

[180]. Traxinger, K., Kelly, C., Johnson, B. A., Lyles, R. H., & Glass, J. D. (2013). Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997-2011. *Neurology. Clinical practice*, 3(4), 313–320. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e3182a1b8ab>

[181]. Hayashi, Y., Homma, K., & Ichijo, H. (2016). SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Advances in biological regulation*, 60, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2015.10.006>

[182]. Plato, C.C., Garruto, R.M., Galasko, D.R., Craig, U., Plato, M., Gamst, A.C., Torres, J.M., & Wiederholt, W.C. (2003). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *American journal of epidemiology*, 157 2, 149-57 .

[183]. Cox, P. A., Banack, S. A., Murch, S. J., Rasmussen, U., Tien, G., Bidigare, R. R., Metcalf, J. S., Morrison, L. F., Codd, G. A., & Bergman, B. (2005). Diverse taxa of cyanobacteria produce beta-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(14), 5074–5078. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501526102>

[184]. Andersen P. M. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Current neurology and neuroscience reports*, 6(1), 37–46. <https://doi.org/10.1007/s11910-996-0008-9>

[185]. Lagier-Tourenne, C., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2010). TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Human Molecular Genetics*, 19(R1), R46–R64. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq137>

[186]. Arai, T., Mackenzie, I. R., Hasegawa, M., Nonaka, T., Niizato, K., Tsuchiya, K., Iritani, S., Onaya, M., & Akiyama, H. (2009). Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta neuropathologica*, 117(2), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0480-1>

[187]. Alsultan, A. A., Waller, R., Heath, P. R., & Kirby, J. (2016). The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 6, 49–64. <https://doi.org/10.2147/DNND.S84956>

[188]. Zheng, Z., Sheng, L., & Shang, H. (2013). Statins and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 14(4), 241–245. <https://doi.org/10.3109/21678421.2012.732078>

[189]. Turner, M. R., Goldacre, R., Ramagopalan, S., Talbot, K., & Goldacre, M. J. (2013). Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Neurology*, 81(14), 1222–1225. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cc13>

[190]. Mariosa, D., Kamel, F., Bellocco, R., Ye, W., & Fang, F. (2015). Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European journal of neurology*, 22(11), 1436–1442. <https://doi.org/10.1111/ene.12632>

[191]. Lekoubou, A., Matsha, T. E., Sobngwi, E., & Kengne, A. P. (2014). Effects of diabetes mellitus on amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC research notes*, 7, 171. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-171>

[192]. Desport, J. C., Preux, P. M., Magy, L., Boirie, Y., Vallat, J. M., Beaufrère, B., & Couratier, P. (2001). Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The American journal of clinical nutrition*, 74(3), 328–334. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.328>

[193]. Dupuis, L., Dengler, R., Heneka, M. T., Meyer, T., Zierz, S., Kassubek, J., Fischer, W., Steiner, F., Lindauer, E., Otto, M., Dreyhaupt, J., Grehl, T., Hermann, A., Winkler, A. S., Bogdahn, U., Benecke, R., Schrank, B., Wessig, C., Grosskreutz, J., Ludolph, A. C., ... GERP ALS Study Group (2012). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS one*, 7(6), e37885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037885>

[194]. Dusek, P., Roos, P. M., Litwin, T., Schneider, S. A., Flaten, T. P., & Aaseth, J. (2015). The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 31, 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.05.007>

[195]. Fang, F., Kwee, L. C., Allen, K. D., Umbach, D. M., Ye, W., Watson, M., Keller, J., Oddone, E. Z., Sandler, D. P., Schmidt, S., & Kamel, F. (2010). Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of epidemiology*, 171(10), 1126–1133. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq063>

[196]. Ellingsen, D. G., Konstantinov, R., Bast-Pettersen, R., Merkurjeva, L., Chashchin, M., Thomassen, Y., & Chashchin, V. (2008). A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology*, 29(1), 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.08.014>

[197]. Kwan, J. Y., Jeong, S. Y., Van Gelderen, P., Deng, H. X., Quezado, M. M., Danielian, L. E., Butman, J. A., Chen, L., Bayat, E., Russell, J., Siddique, T., Duyn, J. H., Rouault, T. A., & Floeter, M. K. (2012). Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PloS one*, 7(4), e35241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035241>

[198]. Okumura, H., Kurland, L. T., & Waring, S. C. (1995). Amyotrophic lateral sclerosis and polio: is there an association? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 753, 245–256. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb27551.x>

[199]. Cermelli, C., Vinceti, M., Beretti, F., Pietrini, V., Nacci, G., Pietrosemoli, P., Bartoletti, A., Guidetti, D., Sola, P., Bergomi, M., Vivoli, G., & Portolani, M. (2003). Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7. *European journal of epidemiology*, 18(2), 123–127. <https://doi.org/10.1023/a:1023067728557>

[200]. Rowland L. P. (1991). Ten central themes in a decade of ALS research. *Advances in neurology*, 56, 3–23.

[201]. Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., De Vos, K. J., Nishimura, A. L., Sreedharan, J., Hu, X., Smith, B., Ruddy, D., Wright, P., Ganesalingam, J., Williams, K. L., Tripathi, V., Al-Saraj, S., Al-Chalabi, A., Leigh, P. N., Blair, I. P., Nicholson, G., de Belleruche, J., Gallo, J. M., ... Shaw, C. E. (2009). Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5918), 1208–1211. <https://doi.org/10.1126/science.1165942>

[202]. Polymenidou, M., Lagier-Tourenne, C., Hutt, K. R., Bennett, C. F., Cleveland, D. W., & Yeo, G. W. (2012). Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain research*, 1462, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.059>

[203]. Kaye, F.J., & Shows, T. (2000). Assignment1 of Ubiquilin2 (UBQLN2) to human chromosome Xp11.23→p11.1 by GeneBridge radiation hybrids. *Cytogenetic and Genome Research*, 89, 116 - 117.

[204]. Chen, S., Sayana, P., Zhang, X., & Le, W. (2013). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular neurodegeneration*, 8, 28. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-28>

[205]. Al-Chalabi, A., Jones, A., Troakes, C., King, A., Al-Sarraj, S., & van den Berg, L. H. (2012). The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica*, 124(3), 339–352. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1022-4>

[206]. Li, C. Y., & Sung, F. C. (2003). Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *American journal of industrial medicine*, 43(2), 212–220. <https://doi.org/10.1002/ajim.10148>

[207]. Koeman, T., Slottje, P., Schouten, L. J., Peters, S., Huss, A., Veldink, J. H., Kromhout, H., van den Brandt, P. A., & Vermeulen, R. (2017). Occupational exposure and amyotrophic lateral sclerosis in a prospective cohort. *Occupational and environmental medicine*, 74(8), 578–585. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103780>

[208]. Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., & Hardiman, O. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Archives of neurology*, 57(1), 109–113. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.1.109>

[209]. Slee, M., Selvan, A., & Donaghy, M. (2007). Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology*, 69(17), 1680–1687. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277697.55288.d0>

[210]. Rowland L. P. (1998). Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 160 Suppl 1, S6–S24. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00193-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00193-2)

[211]. La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B., Harding, A. E., & Fischbeck, K. H. (1991). Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 352(6330), 77–79. <https://doi.org/10.1038/352077a0>

[212]. Kennedy, W. R., Alter, M., & Sung, J. H. (1968). Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology*, 18(7), 671–680. <https://doi.org/10.1212/wnl.18.7.671>

[213]. Schoenen, J., Delwaide, P. J., Legros, J. J., & Franchimont, P. (1979). Motoneuropathie héréditaire: la forme proximale de l'adulte liée au sexe (ou maladie de Kennedy). Observations cliniques et neuroendocrinologiques [Hereditary motor neuron disease: the proximal, adult, sex-linked form (or Kennedy disease). Clinical and neuroendocrinologic observations]. *Journal of the neurological sciences*, 41(3), 343–357. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(79\)90094-7](https://doi.org/10.1016/0022-510x(79)90094-7)

[214]. Harding, A. E., Thomas, P. K., Baraitser, M., Bradbury, P. G., Morgan-Hughes, J. A., & Ponsford, J. R. (1982). X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 45(11), 1012–1019. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.11.1012>

[215]. Brannagan, T. H., Hays, A. P., Lange, D. J., & Trojaborg, W. (1997). The role of quantitative electromyography in inclusion body myositis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 63(6), 776–779. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.6.776>

[216]. Needham, M., & Mastaglia, F. L. (2007). Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *The Lancet. Neurology*, 6(7), 620–631. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70171-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70171-0)

[217]. Hewer, E., & Goebel, H. H. (2008). Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies - the current status. *Pathology, research and practice*, 204(9), 609–623. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.03.006>

[218]. Ghasemi M. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Iranian journal of neurology*, 15(2), 85–91.

[219]. Chen L. (2021). FUS mutation is probably the most common pathogenic gene for JALS, especially sporadic JALS. *Revue neurologique*, 177(4), 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.06.010>

[220]. Orlacchio, A., Babalini, C., Borreca, A., Patrono, C., Massa, R., Basaran, S., Munhoz, R. P., Rogaeva, E. A., St George-Hyslop, P. H., Bernardi, G., & Kawarai, T. (2010). SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 2), 591–598. <https://doi.org/10.1093/brain/awp325>

[221]. Chen, X., Liu, J., Wei, Q. Q., Ou, R. W., Cao, B., Yuan, X., Hou, Y., Zhang, L., & Shang, H. (2020). Chinese families with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by mutations in SPG11. *BMC neurology*, 20(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1593-y>

[222]. Ma, L., Shi, Y., Chen, Z., Li, S., & Zhang, J. (2018). A novel SETX gene mutation associated with Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain and behavior*, 8(9), e01066. <https://doi.org/10.1002/brb3.1066>

[223]. Karasozen, Y., Sheikh, K. A., Mancias, P., & Nguyen, T. P. (2020). Uniparental Disomy Leading to a Rare Juvenile Form of ALS. *Journal of pediatrics, perinatology and child health*, 4(4), 107–110. <https://doi.org/10.26502/jppch.74050049>

[224]. Huang, X., & Fan, D. (2017). A novel mutation of BICD2 gene associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 18(5-6), 454–456. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1304557>

[225]. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with complex phenotypes associated with novel SYNE1 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2020): 1-3.

[226]. Finsterer, J., & Burgunder, J. M. (2014). Recent progress in the genetics of motor neuron disease. *European journal of medical genetics*, 57(2-3), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.01.002>

[227]. Oskarsson, B., Gendron, T. F., & Staff, N. P. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clinic proceedings*, 93(11), 1617–1628. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>

[228]. Meinie Seelen (2015). Risk factors for Amyotrophic lateral sclerosis: Lifestyle, environment and genetics, PhD Thesis, Brain Center Rudolf Magnus, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. ISBN: 978-90-393-6350-8

[229]. Oskarsson, B., Horton, D. K., & Mitsumoto, H. (2015). Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic clinics*, 33(4), 877–888. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.009>

[230]. Nowicka, N., Juranek, J., Juranek, J. K., & Wojtkiewicz, J. (2019). Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2616. <https://doi.org/10.3390/ijms20112616>

[231]. Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>

[232]. Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., Pagani, W., Lodin, D., Orozco, G., & China, A. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical neurology international*, 6, 171. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.169561>

[233]. Laslo, P., Lipski, J., Nicholson, L. F., Miles, G. B., & Funk, G. D. (2001). GluR2 AMPA receptor subunit expression in motoneurons at low and high risk for degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology*, 169(2), 461–471. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7653>

[234]. Sundaram, J. R., Chan, E. S., Poore, C. P., Pareek, T. K., Cheong, W. F., Shui, G., Tang, N., Low, C. M., Wenk, M. R., & Kesavapany, S. (2012). Cdk5/p25-induced cytosolic PLA2-mediated

lysophosphatidylcholine production regulates neuroinflammation and triggers neurodegeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(3), 1020–1034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5177-11.2012>

[235]. Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Bogaert, E., & Robberecht, W. (2006). The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1762(11-12), 1068–1082. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.05.002>

[236]. Ralli, M., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2019). Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 21(7), 438–443.

[237]. Patten, S. A., Aggad, D., Martinez, J., Tremblay, E., Petrillo, J., Armstrong, G. A., La Fontaine, A., Maios, C., Liao, M., Ciura, S., Wen, X. Y., Rafuse, V., Ichida, J., Zinman, L., Julien, J. P., Kabashi, E., Robitaille, R., Korngut, L., Parker, J. A., & Drapeau, P. (2017). Neuroleptics as therapeutic compounds stabilizing neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *JCI insight*, 2(22), e97152. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97152>

[238]. Goutman, S. A., Savelieff, M. G., Sakowski, S. A., & Feldman, E. L. (2019). Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert opinion on investigational drugs*, 28(6), 525–543. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1627324>

[239]. Mora, J. S., Genge, A., Chio, A., Estol, C. J., Chaverri, D., Hernández, M., Marín, S., Mascias, J., Rodriguez, G. E., Povedano, M., Paipa, A., Dominguez, R., Gamez, J., Salvado, M., Lunetta, C., Ballario, C., Riva, N., Mandrioli, J., Moussy, A., Kinet, J. P., ... AB10015 STUDY GROUP (2020). Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(1-2), 5–14. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346>

[240]. Jiang, L. L., Zhu, B., Zhao, Y., Li, X., Liu, T., Pina-Crespo, J., Zhou, L., Xu, W., Rodriguez, M. J., Yu, H., Cleveland, D. W., Ravits, J., Da Cruz, S., Long, T., Zhang, D., Huang, T. Y., & Xu, H. (2019). Membralin deficiency dysregulates astrocytic glutamate homeostasis leading to ALS-like impairment. *The Journal of clinical investigation*, 129(8), 3103–3120. <https://doi.org/10.1172/JCI127695>

[241]. Okano, H., Yasuda, D., Fujimori, K., Morimoto, S., & Takahashi, S. (2020). Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. *Trends in pharmacological sciences*, 41(2), 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.002>

[242]. Shefner, J. M., Cudkowicz, M. E., Hardiman, O., Cockcroft, B. M., Lee, J. H., Malik, F. I., Meng, L., Rudnicki, S. A., Wolff, A. A., Andrews, J. A., & VITALITY-ALS Study Group (2019). A phase III trial of tirasemtiv as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis.

Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration, 0(0), 1–11.
<https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1612922>

[243]. Giovannelli, I., Heath, P., Shaw, P. J., & Kirby, J. (2020). The involvement of regulatory T cells in amyotrophic lateral sclerosis and their therapeutic potential. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(5-6), 435–444.
<https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1752246>

[244]. Wu, C., & Fan, D. (2016). A Novel Missense Mutation of the DDHD1 Gene Associated with Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 291.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00291>

[245]. Picher-Martel, V., Brunet, F., Dupré, N., & Chrestian, N. (2020). The Occurrence of FUS Mutations in Pediatric Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of child neurology*, 35(8), 556–562. <https://doi.org/10.1177/0883073820915099>

[246]. Kacem, I., Sghaier, I., Bougatef, S., Nasri, A., Gargouri, A., Ajroud-Driss, S., & Gouider, R. (2020). Epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in a Tunisian cohort. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(1-2), 131–139.
<https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1704012>

[247]. Mejzini, R., Flynn, L. L., Pitout, I. L., Fletcher, S., Wilton, S. D., & Akkari, P. A. (2019). ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in neuroscience*, 13, 1310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>

[248]. Mathis, S., Goizet, C., Soulages, A., Vallat, J. M., & Masson, G. L. (2019). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Journal of the neurological sciences*, 399, 217–226.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.030>

[249]. Hadano, S., Hand, C. K., Osuga, H., Yanagisawa, Y., Otomo, A., Devon, R. S., Miyamoto, N., Showguchi-Miyata, J., Okada, Y., Singaraja, R., Figlewicz, D. A., Kwiatkowski, T., Hosler, B. A., Sagie, T., Skaug, J., Nasir, J., Brown, R. H., Jr, Scherer, S. W., Rouleau, G. A., Hayden, M. R., ... Ikeda, J. E. (2001). A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nature genetics*, 29(2), 166–173. <https://doi.org/10.1038/ng1001-166>

[250]. Hübers, A., Just, W., Rosenbohm, A., Müller, K., Marroquin, N., Goebel, I., Högel, J., Thiele, H., Altmüller, J., Nürnberg, P., Weishaupt, J. H., Kubisch, C., Ludolph, A. C., & Volk, A. E. (2015). De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiology of aging*, 36(11), 3117.e1–3117.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.005>

[251]. Zou, Z. Y., Che, C. H., Feng, S. Y., Fang, X. Y., Huang, H. P., & Liu, C. Y. (2021). Novel FUS mutation Y526F causing rapidly progressive familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 22(1-2), 73–79. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1797815>

[252]. Naumann, M., Peikert, K., Günther, R., van der Kooi, A. J., Aronica, E., Hübers, A., Danel, V., Corcia, P., Pan-Montojo, F., Cirak, S., Haliloglu, G., Ludolph, A. C., Goswami, A., Andersen, P. M., Prudlo, J., Wegner, F., Van Damme, P., Weishaupt, J. H., & Hermann, A. (2019). Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(12), 2384–2394. <https://doi.org/10.1002/acn3.50930>

[253]. Hirayanagi, K., Sato, M., Furuta, N., Makioka, K., & Ikeda, Y. (2016). Juvenile-onset Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with a Frameshift FUS Gene Mutation Presenting Unique Neuroradiological Findings and Cognitive Impairment. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 55(6), 689–693. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5569>

[254]. Chen, L., Li, J., Lu, H., & Liu, Y. (2020). A de novo c.1509dupA:p.R503fs mutation of FUS: report of a girl with sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(7-8), 635–637. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1775256>

[255]. Al-Saif, A., Al-Mohanna, F., & Bohlega, S. (2011). A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 70(6), 913–919. <https://doi.org/10.1002/ana.22534>

[256]. Watanabe, S., Ilieva, H., Tamada, H., Nomura, H., Komine, O., Endo, F., Jin, S., Mancias, P., Kiyama, H., & Yamanaka, K. (2016). Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS. *EMBO molecular medicine*, 8(12), 1421–1437. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606403>

[257]. Ullah, M. I., Ahmad, A., Raza, S. I., Amar, A., Ali, A., Bhatti, A., John, P., Mohyuddin, A., Ahmad, W., & Hassan, M. J. (2015). In silico analysis of SIGMAR1 variant (rs4879809) segregating in a consanguineous Pakistani family showing amyotrophic lateral sclerosis without frontotemporal lobar dementia. *Neurogenetics*, 16(4), 299–306. <https://doi.org/10.1007/s10048-015-0453-1>

[258]. Li, X., Hu, Z., Liu, L., Xie, Y., Zhan, Y., Zi, X., Wang, J., Wu, L., Xia, K., Tang, B., & Zhang, R. (2015). A SIGMAR1 splice-site mutation causes distal hereditary motor neuropathy. *Neurology*, 84(24), 2430–2437. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001680>

[259]. Mavlyutov, T. A., Epstein, M. L., Andersen, K. A., Ziskind-Conhaim, L., & Ruoho, A. E. (2010). The sigma-1 receptor is enriched in postsynaptic sites of C-terminals in mouse motoneurons. An anatomical and behavioral study. *Neuroscience*, 167(2), 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.022>

[260]. Daoud, H., Zhou, S., Noreau, A., Sabbagh, M., Belzil, V., Dionne-Laporte, A., Tranchant, C., Dion, P., & Rouleau, G. A. (2012). Exome sequencing reveals SPG11 mutations causing juvenile ALS. *Neurobiology of aging*, 33(4), 839.e5–839.e8.39E9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.012>

[261]. Pozner, T., Regensburger, M., Engelhorn, T., Winkler, J., & Winner, B. (2020). Janus-faced spatascin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain: a journal of neurology*, 143(8), 2369–2379. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa099>

[262]. Grunseich, C., Patankar, A., Amaya, J., Watts, J. A., Li, D., Ramirez, P., Schindler, A. B., Fischbeck, K. H., & Cheung, V. G. (2020). Clinical and Molecular Aspects of Senataxin Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis 4. *Annals of neurology*, 87(4), 547–555. <https://doi.org/10.1002/ana.25681>

[263]. Chance, P. F., Rabin, B. A., Ryan, S. G., Ding, Y., Scavina, M., Crain, B., Griffin, J. W., & Cornblath, D. R. (1998). Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *American journal of human genetics*, 62(3), 633–640. <https://doi.org/10.1086/301769>

[264]. Chen, Y. Z., Bennett, C. L., Huynh, H. M., Blair, I. P., Puls, I., Irobi, J., Dierick, I., Abel, A., Kennerson, M. L., Rabin, B. A., Nicholson, G. A., Auer-Grumbach, M., Wagner, K., De Jonghe, P., Griffin, J. W., Fischbeck, K. H., Timmerman, V., Cornblath, D. R., & Chance, P. F. (2004). DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *American journal of human genetics*, 74(6), 1128–1135. <https://doi.org/10.1086/421054>

[265]. Algahtani, H., Shirah, B., Algahtani, R., Naseer, M. I., Al-Qahtani, M. H., & Abdulkareem, A. A. (2018). Ataxia with ocular apraxia type 2 not responding to 4-aminopyridine: A rare mutation in the SETX gene in a Saudi patient. *Intractable & rare diseases research*, 7(4), 275–279. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01107>

[266]. Nanetti, L., Cavalieri, S., Pensato, V., Erbetta, A., Pareyson, D., Panzeri, M., Zorzi, G., Antozzi, C., Moroni, I., Gellera, C., Brusco, A., & Mariotti, C. (2013). SETX mutations are a frequent genetic cause of juvenile and adult onset cerebellar ataxia with neuropathy and elevated serum alpha-fetoprotein. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 123. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-123>

[267]. Richard, P., Feng, S., Tsai, Y. L., Li, W., Rinchetti, P., Muhith, U., Irizarry-Cole, J., Stolz, K., Sanz, L. A., Hartono, S., Hoque, M., Tadesse, S., Seitz, H., Lotti, F., Hirano, M., Chédin, F., Tian, B., & Manley, J. L. (2021). SETX (senataxin), the helicase mutated in AOA2 and ALS4, functions in autophagy regulation. *Autophagy*, 17(8), 1889–1906. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1796292>

[268]. Hentati, A., Bejaoui, K., Pericak-Vance, M. A., Hentati, F., Speer, M. C., Hung, W. Y., Figlewicz, D. A., Haines, J., Rimmler, J., & Ben Hamida, C. (1994). Linkage of recessive familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 2q33-q35. *Nature genetics*, 7(3), 425–428. <https://doi.org/10.1038/ng0794-425>

[269]. Ben Hamida, M., Hentati, F., & Ben Hamida, C. (1990). Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. *Brain : a journal of neurology*, 113 (Pt 2), 347–363. <https://doi.org/10.1093/brain/113.2.347>

[270]. Kress, J. A., Kühnlein, P., Winter, P., Ludolph, A. C., Kassubek, J., Müller, U., & Sperfeld, A. D. (2005). Novel mutation in the ALS2 gene in juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 58(5), 800–803. <https://doi.org/10.1002/ana.20665>

[271]. Siddiqi, S., Foo, J. N., Vu, A., Azim, S., Silver, D. L., Mansoor, A., Tay, S. K., Abbasi, S., Hashmi, A. H., Janjua, J., Khalid, S., Tai, E. S., Yeo, G. W., & Khor, C. C. (2014). A novel splice-site mutation in ALS2 establishes the diagnosis of juvenile amyotrophic lateral sclerosis in a family with early onset anarthria and generalized dystonias. *PloS one*, 9(12), e113258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113258>

[272]. Sprute, R., Jergas, H., Ölmez, A., Alawbathani, S., Karasoy, H., Dafsari, H. S., Becker, K., Daimagüler, H. S., Nürnberg, P., Muntoni, F., Topaloglu, H., Uyanik, G., & Cirak, S. (2021). Genotype-phenotype correlation in seven motor neuron disease families with novel ALS2 mutations. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(2), 344–354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61951>

[273]. Eymard-Pierre, E., Lesca, G., Dollet, S., Santorelli, F. M., di Capua, M., Bertini, E., & Boespflug-Tanguy, O. (2002). Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *American journal of human genetics*, 71(3), 518–527. <https://doi.org/10.1086/342359>

[274]. Sheerin, U. M., Schneider, S. A., Carr, L., Deuschl, G., Hopfner, F., Stamelou, M., Wood, N. W., & Bhatia, K. P. (2014). ALS2 mutations: juvenile amyotrophic lateral sclerosis and generalized dystonia. *Neurology*, 82(12), 1065–1067. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000254>

[275]. Johnson, J. O., Chia, R., Miller, D. E., Li, R., Kumaran, R., Abramzon, Y., Alahmady, N., Renton, A. E., Topp, S. D., Gibbs, J. R., Cookson, M. R., Sabir, M. S., Dalgard, C. L., Troakes, C., Jones, A. R., Shatunov, A., Iacoangeli, A., Al Khleifat, A., Ticozzi, N., Silani, V., ... Zucchi, E. (2021). Association of Variants in the SPTLC1 Gene With Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA neurology*, 78(10), 1236–1248. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2598>

[276]. Tunca, C., Akçimen, F., Coşkun, C., Gündoğdu-Eken, A., Kocoglu, C., Çevik, B., Bekircan-Kurt, C. E., Tan, E., & Başak, A. N. (2018). ERLIN1 mutations cause teenage-onset slowly

progressive ALS in a large Turkish pedigree. *European journal of human genetics : EJHG*, 26(5), 745–748. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0107-5>

[277]. K ro lu,  ., Yılmaz, R., Sorgun, M. H., Solako lu, S., &  ener,  . (2017). GNE missense mutation in recessive familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 18(4), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s10048-017-0527-3>

[278]. Silva, D. P., Soeiro E S , M., Silveira, F., Pinto, S., Gromicho, M., Sousa, A. B., Le o, M., & De Carvalho, M. (2020). VRK1 variants in two Portuguese unrelated patients with childhood-onset motor neuron disease. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 21(3-4), 291–295. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1746343>

[279]. van Blitterswijk, M., DeJesus-Hernandez, M., Niemantsverdriet, E., Murray, M. E., Heckman, M. G., Diehl, N. N., Brown, P. H., Baker, M. C., Finch, N. A., Bauer, P. O., Serrano, G., Beach, T. G., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Boylan, K. B., Petrucelli, L., Dickson, D. W., ... Rademakers, R. (2013). Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(10), 978–988. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70210-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70210-2)

[280]. Lehky, T., & Grunseich, C. (2021). Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review. *Genes*, 12(12), 1935. <https://doi.org/10.3390/genes12121935>

[281]. Pansarasa, O., Bordoni, M., Diamanti, L., Sproviero, D., Gagliardi, S., & Cereda, C. (2018). SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis: "Ambivalent" Behavior Connected to the Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1345. <https://doi.org/10.3390/ijms19051345>

[282]. Huai, J., & Zhang, Z. (2019). Structural Properties and Interaction Partners of Familial ALS-Associated SOD1 Mutants. *Frontiers in neurology*, 10, 527. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00527>

[283]. Freibaum, B. D., & Taylor, J. P. (2017). The Role of Dipeptide Repeats in C9ORF72-Related ALS-FTD. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 35. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00035>

[284]. Waite, A. J., B umer, D., East, S., Neal, J., Morris, H. R., Ansorge, O., & Blake, D. J. (2014). Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiology of aging*, 35(7), 1779.e5–1779.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016>

[285]. Xiao, S., MacNair, L., McGoldrick, P., McKeever, P. M., McLean, J. R., Zhang, M., Keith, J., Zinman, L., Rog eva, E., & Robertson, J. (2015). Isoform-specific antibodies reveal distinct

subcellular localizations of C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 78(4), 568–583. <https://doi.org/10.1002/ana.24469>

[286]. Bourinaris, T., & Houlden, H. (2018). C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Movement disorders clinical practice*, 5(6), 575–585. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12677>

[287]. Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., & Oda, T. (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 351(3), 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.093>

[288]. Lagier-Tourenne, C., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2010). TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Human molecular genetics*, 19(R1), R46–R64. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq137>

[289]. Lattante, S., Rouleau, G. A., & Kabashi, E. (2013). TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. *Human mutation*, 34(6), 812–826. <https://doi.org/10.1002/humu.22319>

[290]. Shang, Y., & Huang, E. J. (2016). Mechanisms of FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain research*, 1647, 65–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.036>

[291]. Tsang, C. K., Liu, Y., Thomas, J., Zhang, Y., & Zheng, X. F. (2014). Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance. *Nature communications*, 5, 3446. <https://doi.org/10.1038/ncomms4446>

[292]. Pickles, S., Semmler, S., Broom, H. R., Destroismaisons, L., Legroux, L., Arbour, N., Meiering, E., Cashman, N. R., & Vande Velde, C. (2016). ALS-linked misfolded SOD1 species have divergent impacts on mitochondria. *Acta neuropathologica communications*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0313-8>

[293]. Thomas, C. E., Ehrhardt, A., & Kay, M. A. (2003). Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nature reviews. Genetics*, 4(5), 346–358. <https://doi.org/10.1038/nrg1066>

[294]. Renbaum, P., Kellerman, E., Jaron, R., Geiger, D., Segel, R., Lee, M., King, M. C., & Levy-Lahad, E. (2009). Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *American journal of human genetics*, 85(2), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.07.006>

[295]. Kim, J., Liao, Y. H., Ionita, C., Bale, A. E., Darras, B., & Acsadi, G. (2016). Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration Mimicking Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Pediatric neurology*, 64, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.013>

[296]. Hudson A. J. (1981). Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain : a journal of neurology*, 104(2), 217–247. <https://doi.org/10.1093/brain/104.2.217>

[297]. Reed, D. M., & Brody, J. A. (1975). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam, 1945-1972. I. Descriptive epidemiology. *American journal of epidemiology*, 101(4), 287–301. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112097>

[298]. Von Braumóhl A., PickscheKrankheit und amyotrophischeLateralsklerose. *Allgemeine Z Psychiatr Psychol Med* 1932; 96:364-366

[299]. Staal A, Bots GT. A case of hereditary juvenile amyotrophic lateral sclerosis complicated with dementia. *Clinical report and autopsy. Psychiatr Neurol Neurochir* 1969; 72: 129-135.

[300]. Strong, M. J., Grace, G. M., Orange, J. B., & Leeper, H. A. (1996). Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 18(2), 291–303. <https://doi.org/10.1080/01688639608408283>

[301]. Massman, P. J., Sims, J., Cooke, N., Haverkamp, L. J., Appel, V., & Appel, S. H. (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 61(5), 450–455. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.5.450>

[302]. Abe, K., Fujimura, H., Toyooka, K., Sakoda, S., Yorifuji, S., & Yanagihara, T. (1997). Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 148(1), 95–100. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)05338-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)05338-5)

[303]. Bak, T. H., & Hodges, J. R. (2001). Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *Journal of neurology*, 248(4), 260–270. <https://doi.org/10.1007/s004150170199>

[304]. Ludolph, A. C., Langen, K. J., Regard, M., Herzog, H., Kemper, B., Kuwert, T., Böttger, I. G., & Feinendegen, L. (1992). Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta neurologica Scandinavica*, 85(2), 81–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04003.x>

[305]. Talbot, P. R., Goulding, P. J., Lloyd, J. J., Snowden, J. S., Neary, D., & Testa, H. J. (1995). Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(5), 541–547. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.5.541>

[306]. Jeong, Y., Park, K. C., Cho, S. S., Kim, E. J., Kang, S. J., Kim, S. E., Kang, E., & Na, D. L. (2005). Pattern of glucose hypometabolism in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology*, 64(4), 734–736. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152047.58767.9D>

[307]. Abe, K., Fujimura, H., Toyooka, K., Hazama, T., Hirono, N., Yorifuji, S., & Yanagihara, T. (1993). Single-photon emission computed tomographic investigation of patients with motor neuron disease. *Neurology*, 43(8), 1569–1573. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1569>

[308]. Kew, J. J., Goldstein, L. H., Leigh, P. N., Abrahams, S., Cosgrave, N., Passingham, R. E., Frackowiak, R. S., & Brooks, D. J. (1993). The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain: a journal of neurology*, 116 (Pt 6), 1399–1423. <https://doi.org/10.1093/brain/116.6.1399>

[309]. Kew, J. J., Leigh, P. N., Playford, E. D., Passingham, R. E., Goldstein, L. H., Frackowiak, R. S., & Brooks, D. J. (1993). Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain: a journal of neurology*, 116 (Pt 3), 655–680. <https://doi.org/10.1093/brain/116.3.655>

[310]. Strong M. J. (2001). Progress in clinical neurosciences: the evidence for ALS as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 28(4), 283–298. <https://doi.org/10.1017/s0317167100001505>

[311]. Gallassi, R., Montagna, P., Ciardulli, C., Lorusso, S., Mussuto, V., & Stracciari, A. (1985). Cognitive impairment in motor neuron disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 71(6), 480–484. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1985.tb03231.x>

[312]. Anderson, V. E., Cairns, N. J., & Leigh, P. N. (1995). Involvement of the amygdala, dentate and hippocampus in motor neuron disease. *Journal of the neurological sciences*, 129 Suppl, 75–78. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(95\)00069-e](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00069-e)

[313]. Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>

[314]. Brooks B. R. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the neurological sciences*, 124 Suppl, 96–107. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90191-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90191-0)

[315]. Tsermentseli, Stella. (2010). Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Άρθρο ανασκόπησης. *Εγκέφαλος*, 47. 10-18.

[316]. Phukan, J., Pender, N. P., & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(11), 994–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70265-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70265-X)

[317]. Wheaton, M. W., Salamone, A. R., Mosnik, D. M., McDonald, R. O., Appel, S. H., Schmolck, H. I., Ringholz, G. M., & Schulz, P. E. (2007). Cognitive impairment in familial ALS. *Neurology*, 69(14), 1411–1417. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277422.11236.2c>

[318]. Ince, P. G., Tomkins, J., Slade, J. Y., Thatcher, N. M., & Shaw, P. J. (1998). Amyotrophic lateral sclerosis associated with genetic abnormalities in the gene encoding Cu/Zn superoxide dismutase: molecular pathology of five new cases, and comparison with previous reports and 73 sporadic cases of ALS. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 57(10), 895–904. <https://doi.org/10.1097/00005072-199810000-00002>

[319]. Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., Knopman, D., Kertesz, A., Mesulam, M., Salmon, D. P., Galasko, D., Chow, T. W., Decarli, C., Hillis, A., Josephs, K., Kramer, J. H., Weintraub, S., Grossman, M., Gorno-Tempini, M. L., & Miller, B. M. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer disease and associated disorders*, 21(4), S14–S18. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815c3445>

[320]. Project MinE ALS Sequencing Consortium (2018). CHCHD10 variants in amyotrophic lateral sclerosis: Where is the evidence?. *Annals of neurology*, 84(1), 110–116. <https://doi.org/10.1002/ana.25273>

[321]. Taylor, L. J., Brown, R. G., Tsermentseli, S., Al-Chalabi, A., Shaw, C. E., Ellis, C. M., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2013). Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(5), 494–498. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303526>

[322]. Tsermentseli, S., Leigh, P. N., Taylor, L. J., Radunovic, A., Catani, M., & Goldstein, L. H. (2015). Syntactic processing as a marker for cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 17(1-2), 69–76. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1071397>

[323]. Girardi, A., MacPherson, S. E., & Abrahams, S. (2011). Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, 25(1), 53–65. <https://doi.org/10.1037/a0020357>

[324]. Cavallo, M., Adenzato, M., Macpherson, S. E., Karwig, G., Enrici, I., & Abrahams, S. (2011). Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PloS one*, 6(10), e25948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025948>

[325]. Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Corbo, M., Lunetta, C., Consonni, M., Scola, E., Falini, A., & Cappa, S. F. (2014). Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 15(1-2), 21–29. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.785568>

[326]. Carlier, L., Mondou, A., Buhour, M. S., Laisney, M., Pélerin, A., Eustache, F., Viader, F., & Desgranges, B. (2015). Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 65, 19–30. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.010>

[327]. Staios, M., Fisher, F., Lindell, A. K., Ong, B., Howe, J., & Reardon, K. (2013). Exploring sarcasm detection in amyotrophic lateral sclerosis using ecologically valid measures. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 178. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00178>

[328]. Watermeyer, T. J., Brown, R. G., Sidle, K. C., Oliver, D. J., Allen, C., Karlsson, J., Ellis, C. M., Shaw, C. E., Al-Chalabi, A., & Goldstein, L. H. (2015). Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 262(7), 1681–1690. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7761-0>

[329]. van der Hulst, E. J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(11), 1208–1215. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309290>

[330]. Consonni, M., Catricalà, E., Dalla Bella, E., Gessa, V. C., Lauria, G., & Cappa, S. F. (2016). Beyond the consensus criteria: multiple cognitive profiles in amyotrophic lateral sclerosis?. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 81, 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.014>

[331]. Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests?. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 12(2), 128–135.

[332]. Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>

[333]. Ziegler LH. Psychotic and Emotional Phenomena Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1930; 24: 930-936.

[334]. Newsom-Davis, I. C., Abrahams, S., Goldstein, L. H., & Leigh, P. N. (1999). The emotional lability questionnaire: a new measure of emotional lability in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 169(1-2), 22–25. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00211-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00211-7)

[335]. Moore, S. R., Gresham, L. S., Bromberg, M. B., Kasarkis, E. J., & Smith, R. A. (1997). A self-report measure of affective lability. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 63(1), 89–93. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.1.89>

[336]. McCullagh, S., Moore, M., Gawel, M., & Feinstein, A. (1999). Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: an association with prefrontal cognitive dysfunction. *Journal of the neurological sciences*, 169(1-2), 43–48. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00214-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00214-2)

[337]. Goldstein, L. H., & Leigh, P. N. (1999). Motor neurone disease: A review of its emotional and cognitive consequences for patients and its impact on carers. *British Journal of Health Psychology*, 4(Part 3), 193–208. <https://doi.org/10.1348/135910799168579>

[338]. Blair, I. P., Vance, C., Durnall, J. C., Williams, K. L., Thoeng, A., Shaw, C. E., & Nicholson, G. A. (2008). CHMP2B mutations are not a common cause of familial or sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(7), 849–850. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.140541>

[339]. Gellera, C., Colombrita, C., Ticozzi, N., Castellotti, B., Bragato, C., Ratti, A., Taroni, F., & Silani, V. (2008). Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 9(1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s10048-007-0111-3>

[340]. Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevens, M., de Graaff, E., Wauters, E., van Baren, J., ... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702–705. <https://doi.org/10.1038/31508>

[341]. Abrahams, S., Goldstein, L. H., Kew, J. J., Brooks, D. J., Lloyd, C. M., Frith, C. D., & Leigh, P. N. (1996). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain: a journal of neurology*, 119 (Pt 6), 2105–2120. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.2105>

[342]. Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Gris , D., & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38(6), 734–747. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00146-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00146-3)

[343]. Evdokimidis, I., Constantinidis, T. S., Gourtzelidis, P., Smyrnis, N., Zalonis, I., Zis, P. V., Andreadou, E., & Papageorgiou, C. (2002). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 195(1), 25–33. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00683-9](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00683-9)

[344]. Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., Singleton, J., Woolley, S., Andrews, H., Heitzman, D., Bedlack, R. S., Katz, J. S., Barohn, R. J., Sorenson, E. J., Oskarsson, B., Fernandes Filho, J. A., Kasarskis, E. J., Mozaffar, T., Rollins, Y. D., Nations, S. P., ... ALS COSMOS (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*, 86(9), 813–820. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002305>

[345]. Rubino, E., Rainero, I., Chi , A., Rogaeva, E., Galimberti, D., Fenoglio, P., Grinberg, Y., Isaia, G., Calvo, A., Gentile, S., Bruni, A. C., St George-Hyslop, P. H., Scarпинi, E., Gallone, S., Pinessi, L., & TODEM Study Group (2012). SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 79(15), 1556–1562. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e25df>

[346]. van der Zee, J., Gijssels, I., Van Mossevelde, S., Perrone, F., Dillen, L., Heeman, B., B umer, V., Engelborghs, S., De Bleecker, J., Baets, J., Gelpi, E., Rojas-Garc a, R., Clarim n, J., Lle , A., Diehl-Schmid, J., Alexopoulos, P., Perneczky, R., Synofzik, M., Just, J., Sch ls, L., ... Testi, S. (2017). TBK1 Mutation Spectrum in an Extended European Patient Cohort with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Human mutation*, 38(3), 297–309. <https://doi.org/10.1002/humu.23161>

[347]. Abrahams, S., Goldstein, L. H., Al-Chalabi, A., Pickering, A., Morris, R. G., Passingham, R. E., Brooks, D. J., & Leigh, P. N. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 62(5), 464–472. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.5.464>

[348]. Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: a multi level analysis. *Brain research*, 1079(1), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>

[349]. Adolphs R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*, 60, 693–716. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163514>

[350]. Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

[351]. Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(6), 611–619. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310734>

[352]. Williams, K. L., Topp, S., Yang, S., Smith, B., Fifita, J. A., Warraich, S. T., Zhang, K. Y., Farrarwell, N., Vance, C., Hu, X., Chesi, A., Leblond, C. S., Lee, A., Rayner, S. L., Sundaramoorthy, V., Dobson-Stone, C., Molloy, M. P., van Blitterswijk, M., Dickson, D. W., Petersen, R. C., ... Blair, I. P. (2016). C9orf72 mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nature communications*, 7, 11253. <https://doi.org/10.1038/ncomms11253>

[353]. Crespi, C., Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Arpone, M., Iannaccone, S., Corbo, M., Lunetta, C., Scola, E., Falini, A., & Cappa, S. F. (2014). Microstructural white matter correlates of emotion recognition impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 53, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.002>

[354]. Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D'Ascenzo, C., Balestreri, S., Cima, V., Querin, G., Dal Borgo, R., Barachino, L., Volpato, C., Semenza, C., Pegoraro, E., Angelini, C., & Sorarù, G. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *Journal of neurology*, 257(12), 1970–1978. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5640-2>

[355]. Savage, S. A., Lillo, P., Kumfor, F., Kiernan, M. C., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2014). Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 15(1-2), 39–46. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.809763>

[356]. Majumder, V., Gregory, J. M., Barria, M. A., Green, A., & Pal, S. (2018). TDP-43 as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 18(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1091-7>

[357]. Gibbons, Z. C., Snowden, J. S., Thompson, J. C., Happé, F., Richardson, A., & Neary, D. (2007). Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia*, 45(6), 1196–1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.008>

[358]. Feng, S. M., Che, C. H., Feng, S. Y., Liu, C. Y., Li, L. Y., Li, Y. X., Huang, H. P., & Zou, Z. Y. (2019). Novel mutation in optineurin causing aggressive ALS+/-frontotemporal dementia. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(12), 2377–2383. <https://doi.org/10.1002/acn3.50928>

[359]. Meier, S. L., Charleston, A. J., & Tippett, L. J. (2010). Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 133(11), 3444–3457. <https://doi.org/10.1093/brain/awq254>

[360]. Schuster, C., Kasper, E., Dyrba, M., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Mitchell, A. J., Benecke, R., Teipel, S., Vielhaber, S., & Prudlo, J. (2014). Cortical thinning and its relation to cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging*, 35(1), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.020>

[361]. Kilani, M., Micallef, J., Soubrouillard, C., Rey-Lardiller, D., Demattei, C., Dib, M., Philippot, P., Ceccaldi, M., Pouget, J., & Blin, O. (2004). A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 5(1), 46–54. <https://doi.org/10.1080/14660820310017560>

[362]. Hanagasi, H. A., Gurvit, I. H., Ermutlu, N., Kaptanoglu, G., Karamursel, S., Idrisoglu, H. A., Emre, M., & Demiralp, T. (2002). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain research. Cognitive brain research*, 14(2), 234–244. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(02\)00110-6](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(02)00110-6)

[363]. Gallassi, R., Montagna, P., Morreale, A., Lorusso, S., Tinuper, P., Daidone, R., & Lugaresi, E. (1989). Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography findings in motor neuron disease. *European neurology*, 29(2), 115–120. <https://doi.org/10.1159/000116391>

[364]. Agosta, F., Ferraro, P. M., Riva, N., Spinelli, E. G., Chiò, A., Canu, E., Valsasina, P., Lunetta, C., Iannaccone, S., Copetti, M., Prudente, E., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2016). Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Human brain mapping*, 37(4), 1614–1626. <https://doi.org/10.1002/hbm.23124>

[365]. Neary, D., Snowden, J. S., & Mann, D. M. (2000). Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *Journal of the neurological sciences*, 180(1-2), 15–20. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00425-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00425-1)

[366]. Hartikainen, P., Helkala, E. L., Soininen, H., & Riekkinen, P., Sr (1993). Cognitive and memory deficits in untreated Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis patients: a comparative study. *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section*, 6(2), 127–137. <https://doi.org/10.1007/BF02261006>

[367]. Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., Lynch, C., Pender, N., & Hardiman, O. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a

population-based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(1), 102–108. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188>

[368]. Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., & Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65(4), 586–590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6>

[369]. Christidi, F., Zalonis, I., Smyrnis, N., & Evdokimidis, I. (2012). Selective attention and the three-process memory model for the interpretation of verbal free recall in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(5), 809–818. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000562>

[370]. Mantovan, M. C., Baggio, L., Dalla Barba, G., Smith, P., Pegoraro, E., Soraru, G., Bonometto, P., & Angelini, C. (2003). Memory deficits and retrieval processes in ALS. *European journal of neurology*, 10(3), 221–227. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00607.x>

[371]. Consonni, M., Dalla Bella, E., Contarino, V. E., Bersano, E., & Lauria, G. (2020). Cortical thinning trajectories across disease stages and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 131, 284–294. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.07.007>

[372]. Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., O'Brien, C., Phukan, J., Lynch, C., Pender, N., & Hardiman, O. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, 80(17), 1590–1597. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828f18ac>

[373]. Raaphorst, J., van Tol, M. J., de Visser, M., van der Kooi, A. J., Majoie, C. B., van den Berg, L. H., Schmand, B., & Veltman, D. J. (2015). Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *European journal of neurology*, 22(3), 547–554. <https://doi.org/10.1111/ene.12615>

[374]. Machts, J., Bittner, V., Kasper, E., Schuster, C., Prudlo, J., Abdulla, S., Kollewe, K., Petri, S., Dengler, R., Heinze, H. J., Vielhaber, S., Schoenfeld, M. A., & Bittner, D. M. (2014). Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: a comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC neuroscience*, 15, 83. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-83>

[375]. Illán-Gala, I., Montal, V., Pegueroles, J., Vilaplana, E., Alcolea, D., Dols-Icardo, O., de Luna, N., Turón-Sans, J., Cortés-Vicente, E., Martínez-Roman, L., Sánchez-Saudinós, M. B., Subirana, A., Videla, L., Sala, I., Barroeta, I., Valldeu, S., Blesa, R., Clarimón, J., Lleó, A., Fortea, J., ... Rojas-García, R. (2020). Cortical microstructure in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Neurology*, 95(18), e2565–e2576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010727>

[376]. Abrahams, S., Goldstein, L. H., Simmons, A., Brammer, M., Williams, S. C., Giampietro, V., & Leigh, P. N. (2004). Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 7), 1507–1517. <https://doi.org/10.1093/brain/awh170>

[377]. Rakowicz, W. P., & Hodges, J. R. (1998). Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognized association? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 65(6), 881–889. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.881>

[378]. Hillis, A. E., Oh, S., & Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 55(2), 268–275. <https://doi.org/10.1002/ana.10812>

[379]. Strong, M. J., & Gordon, P. H. (2005). Primary lateral sclerosis, hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis: discrete entities or spectrum? *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 6(1), 8–16. <https://doi.org/10.1080/14660820410021267>

[380]. Strong M. J. (2003). The basic aspects of therapeutics in amyotrophic lateral sclerosis. *Pharmacology & therapeutics*, 98(3), 379–414. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(03\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(03)00040-8)

[381]. Strong, M. J., Hudson, A. J., & Alvord, W. G. (1991). Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 18(1), 45–58. <https://doi.org/10.1017/s0317167100031280>

[382]. Jablecki, C. K., Berry, C., & Leach, J. (1989). Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*, 12(10), 833–841. <https://doi.org/10.1002/mus.880121008>

[383]. Worms P. M. (2001). The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the neurological sciences*, 191(1-2), 3–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00630-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00630-x)

[384]. Cashman NR Cudkowicz ME Davidson MC Piro EP Rosenfeld J and the ALS Patient Care Database. Gender effects on duration and onset age of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*.2001;2:41-2.

[385]. Nelson, L. M., Matkin, C., Longstreth, W. T., Jr, & McGuire, V. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *American journal of epidemiology*, 151(2), 164–173. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010184>

[386]. Christidi, F., Karavasilis, E., Riederer, F., Zalonis, I., Ferentinos, P., Velonakis, G., Xirou, S., Rentzos, M., Argiropoulos, G., Zouvelou, V., Zambelis, T., Athanasakos, A., Toulas, P., Vadikolias, K., Efstathopoulos, E., Kollias, S., Karandreas, N., Kelekis, N., & Evdokimidis, I. (2018). Gray matter and white matter changes in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients with or without cognitive impairment: A combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics whole-brain analysis. *Brain Imaging and Behavior*, 12(2), 547–563. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9722-y>

[387]. Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., ... Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377(9769), 942–955. doi:10.1016/S0140-6736(10)61156-7

[388]. Körner, S., Kollwe, K., Ilsemann, J., Müller-Heine, A., Dengler, R., Krampf, K., & Petri, S. (2013). Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of neurology*, 20(4), 647–654. <https://doi.org/10.1111/ene.12015>

[389]. Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., & Kübler, A. (2007). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS drugs*, 21(4), 279–291. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721040-00003>

[390]. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S., & National Comorbidity Survey Replication (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>

[391]. Lulé, D., Diekmann, V., Anders, S., Kassubek, J., Kübler, A., Ludolph, A. C., & Birbaumer, N. (2007). Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of neurology*, 254(4), 519–527. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0409-3>

[392]. Ferentinos, P., Paparrigopoulos, T., Rentzos, M., Zouvelou, V., Alexakis, T., & Evdokimidis, I. (2011). Prevalence of major depression in ALS: comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 12(4), 297–302. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.556744>

[393]. Carvalho, T. L., de Almeida, L. M., Lorega, C. M., Barata, M. F., Ferreira, M. L., de Brito-Marques, P. R., & Correia, C.daC. (2016). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 38(1), 1–5. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0030>

[394]. Oh, H., Sin, M. K., Schepp, K. G., & Choi-Kwon, S. (2012). Depressive symptoms and functional impairment among amyotrophic lateral sclerosis patients in South Korea. *Rehabilitation*

nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses, 37(3), 136–144.
<https://doi.org/10.1002/RNJ.00045>

[395]. Smiałowska, M., Szewczyk, B., Woźniak, M., Wawrzak-Wleciał, A., & Domin, H. (2013). Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacological reports: PR*, 65(6), 1572–1579.
[https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71518-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71518-4)

[396]. Bewernick, B. H., & Schlaepfer, T. E. (2013). Chronic depression as a model disease for cerebral aging. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(1), 77–85.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/bbewernick>

[397]. Brooks, B. R., Crumpacker, D., Fellus, J., Kantor, D., & Kaye, R. E. (2013). PRISM: a novel research tool to assess the prevalence of pseudobulbar affect symptoms across neurological conditions. *PloS one*, 8(8), e72232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072232>

[398]. Cummings J. L. (2007). Involuntary emotional expression disorder: definition, diagnosis, and measurement scales. *CNS spectrums*, 12(4 Suppl 5), 11–16.
<https://doi.org/10.1017/s1092852900025967>

[399]. Miller, R. G., Rosenberg, J. A., Gelinas, D. F., Mitsumoto, H., Newman, D., Sufit, R., Borasio, G. D., Bradley, W. G., Bromberg, M. B., Brooks, B. R., Kasarskis, E. J., Munsat, T. L., & Oppenheimer, E. A. (1999). Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology*, 52(7), 1311–1323. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1311>

[400]. Thakore, N. J., & Pioro, E. P. (2017). Laughter, crying and sadness in ALS. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(10), 825–831. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315622>

[401]. Floeter, M. K., Katipally, R., Kim, M. P., Schanz, O., Stephen, M., Danielian, L., Wu, T., Huey, E. D., & Meoded, A. (2014). Impaired corticopontocerebellar tracts underlie pseudobulbar affect in motor neuron disorders. *Neurology*, 83(7), 620–627.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000693>

[402]. Branco, L. M. T., de Rezende, T. J. R., Roversi, C. O., Zanao, T., Casseb, R. F., de Campos, B. M., & França, M. C., Jr (2018). Brain signature of mild stages of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 272, 58–64.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.11.010>

[403]. Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., Brunetti, M., Ossola, I., Lo Presti, A., Cammarosano, S., Canosa, A., & Chiò, A. (2015). Cognitive correlates in

amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(2), 168–173. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307223>

[404]. Palmieri, A., Abrahams, S., Sorarù, G., Mattiuzzi, L., D'Ascenzo, C., Pegoraro, E., & Angelini, C. (2009). Emotional Lability in MND: Relationship to cognition and psychopathology and impact on caregivers. *Journal of the neurological sciences*, 278(1-2), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.10.025>

[405]. Vide, S., & Gambús, P. L. (2018). Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *Presse medicale* (Paris, France : 1983), 47(4 Pt 2), e65–e72. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.010>

[406]. Biester RC (2013). Outcome scales and neuropsychological outcome. *Monitoring in Neurocritical Care*, p. 107-113.e2, Elsevier <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0167-8.00012-1>

[407]. Rouet, R., de Oñate, L., Li, J., Murthy, N., & Wilson, R. C. (2018). Engineering CRISPR-Cas9 RNA-Protein Complexes for Improved Function and Delivery. *The CRISPR journal*, 1(6), 367–378. <https://doi.org/10.1089/crispr.2018.0037>

[408]. Muzyczka N. (1992). Use of adeno-associated virus as a general transduction vector for mammalian cells. *Current topics in microbiology and immunology*, 158, 97–129. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75608-5_5

[409]. Lonie, J. A., Tierney, K. M., & Ebmeier, K. P. (2009). Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, 24(9), 902–915. <https://doi.org/10.1002/gps.2208>

[410]. Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>

[411]. Vásquez, K. A., Valverde, E. M., Aguilar, D. V., & Gabarain, H. H. (2019). Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dementia & neuropsychologia*, 13(1), 78–81. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>

[412]. Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 40(3), 410–415. <https://doi.org/10.1017/s0317167100014384>

[413]. Freitas, S., Batista, S., Afonso, A. C., Simões, M. R., de Sousa, L., Cunha, L., & Santana, I. (2018). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Applied neuropsychology. Adult*, 25(1), 57–70. <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1243108>

[414]. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

[415]. Partridge, J. S., Dhesi, J. K., Cross, J. D., Lo, J. W., Taylor, P. R., Bell, R., Martin, F. C., & Harari, D. (2014). The prevalence and impact of undiagnosed cognitive impairment in older vascular surgical patients. *Journal of vascular surgery*, 60(4), 1002–11.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.041>

[416]. Hewitt, J., Williams, M., Pearce, L., Black, A., Benson, E., Tarrant, M., Chakrabati, M., Stechman, M. J., Moug, S. J., & McCarthy, K. (2014). The prevalence of cognitive impairment in emergency general surgery. *International journal of surgery (London, England)*, 12(10), 1031–1035. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.020>

[417]. Smith, N. A., & Yeow, Y. Y. (2016). Use of the Montreal Cognitive Assessment test to investigate the prevalence of mild cognitive impairment in the elderly elective surgical population. *Anaesthesia and intensive care*, 44(5), 581–586. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400507>

[418]. Konstantopoulos, K., & Vogazianos, P. (2021). Montreal Cognitive Assessment in a Greek sample of patients with multiple sclerosis: A validation study. *Applied neuropsychology. Adult*, 28(1), 48–52. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1588123>

[419]. Milani, S. A., Marsiske, M., Cottler, L. B., Chen, X., & Striley, C. W. (2018). Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.09.003>

[420]. McLennan, S. N., Mathias, J. L., Brennan, L. C., & Stewart, S. (2011). Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 24(1), 33–38. <https://doi.org/10.1177/0891988710390813>

[421]. Smith, T., Gildeh, N., & Holmes, C. (2007). The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 52(5), 329–332. <https://doi.org/10.1177/070674370705200508>

- [422]. Bernstein, I. H., Lacritz, L., Barlow, C. E., Weiner, M. F., & DeFina, L. F. (2011). Psychometric evaluation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in three diverse samples. *The Clinical neuropsychologist*, 25(1), 119–126. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.533196>
- [423]. Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51(1), 142–148. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.1.142>
- [424]. Aiello, E. N., Solca, F., Torre, S., Carelli, L., Ferrucci, R., Priori, A., Verde, F., Ticozzi, N., Silani, V., & Poletti, B. (2023). Feasibility and diagnostics of the Frontal Assessment Battery (FAB) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(2), 587–592. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06438-5>
- [425]. Aiello, E. N., Solca, F., Torre, S., Carelli, L., Ferrucci, R., Priori, A., Verde, F., Silani, V., Ticozzi, N., & Poletti, B. (2022). Diagnostics and clinical usability of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in psychology*, 13, 1012632. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1012632>
- [426]. Warburton, E., Wise, R. J., Price, C. J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S., & Frackowiak, R. S. (1996). Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain: a journal of neurology*, 119 (Pt 1), 159–179. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.159>
- [427]. Crosson, B., Sadek, J. R., Bobholz, J. A., Gökçay, D., Mohr, C. M., Leonard, C. M., Maron, L., Auerbach, E. J., Browd, S. R., Freeman, A. J., & Briggs, R. W. (1999). Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 9(4), 307–316. <https://doi.org/10.1093/cercor/9.4.307>
- [428]. Rolls, E. T., Critchley, H. D., Mason, R., & Wakeman, E. A. (1996). Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *Journal of neurophysiology*, 75(5), 1970–1981. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.1970>
- [429]. Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain: a journal of neurology*, 122 (Pt 5), 981–991. <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.981>
- [430]. Rodrigues, G. R., Souza, C. P., Cetlin, R. S., de Oliveira, D. S., Pena-Pereira, M., Ujikawa, L. T., Marques, W., Jr, & Tumas, V. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *Journal of neurology*, 256(11), 1809–1815. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5197-0>

[431]. Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., Forapani, E., Russo, A., & Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26(2), 108–116. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0443-4>

[432]. Fountoulakis, K., Tsolaki, M., Chatzi, E. and Kazis, A. (2000) A Mini Mental State Examination (MMSE): A Validation Study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 15, 342-347. <http://dx.doi.org/10.1177/153331750001500604>

[433]. Raaphorst, J., de Visser, M., Linssen, W. H., de Haan, R. J., & Schmand, B. (2010). The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 11(1-2), 27–37. <https://doi.org/10.3109/17482960802645008>

[434]. Chiò, A., Moglia, C., Canosa, A., Manera, U., Vasta, R., Brunetti, M., Barberis, M., Corrado, L., D'Alfonso, S., Bersano, E., Sarnelli, M. F., Solara, V., Zucchetti, J. P., Peotta, L., Iazzolino, B., Mazzini, L., Mora, G., & Calvo, A. (2019). Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*, 93(10), E984-E994. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008063>

[435]. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>

[436]. Kasper, E., Zydatiss, K., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Benecke, R., Vielhaber, S., Teipel, S., & Prudlo, J. (2016). No Change in Executive Performance in ALS Patients: A Longitudinal Neuropsychological Study. *Neuro-degenerative diseases*, 16(3-4), 184–191. <https://doi.org/10.1159/000440957>

[437]. Trojsi, F., Santangelo, G., Caiazzo, G., Siciliano, M., Ferrantino, T., Piccirillo, G., Femiano, C., Cristillo, V., Monsurrò, M. R., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2016). Neuropsychological assessment in different King's clinical stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 17(3-4), 228–235. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1143513>

[438]. Thonhoff, J. R., Berry, J. D., Macklin, E. A., Beers, D. R., Mendoza, P. A., Zhao, W., Thome, A. D., Triolo, F., Moon, J. J., Paganoni, S., Cudkowicz, M., & Appel, S. H. (2022). Combined Regulatory T-Lymphocyte and IL-2 Treatment Is Safe, Tolerable, and Biologically Active for 1 Year in Persons With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 9(6), e200019. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200019>

[439]. Thompson, C. K., & Kiehl, A. (2014). Neural bases of sentence processing: evidence from neurolinguistic and neuroimaging studies. In M. Goldrick, V. Ferreira, & M. Miozzo (Eds.), *The Oxford Handbook of Language Production* (1 ed., pp. 47-69). Oxford University Press.

[440]. Fridriksson, J., den Ouden, D. B., Hillis, A. E., Hickok, G., Rorden, C., Basilakos, A., Yourganov, G., & Bonilha, L. (2018). Anatomy of aphasia revisited. *Brain : a journal of neurology*, 141(3), 848–862. <https://doi.org/10.1093/brain/awx363>

[441]. Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: a metanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage*, 20(2), 693–712. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00343-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00343-4)

[442]. Tjokrowijoto, P., Phillips, M., Ceslis, A., Henderson, R. D., McCombe, P. A., & Robinson, G. (2023). Sensitivity and specificity of the ECAS in identifying executive function and social cognition deficits in MND. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 24(5–6), 466–474. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2188053>

[443]. Rippon, G. A., Scarneas, N., Gordon, P. H., Murphy, P. L., Albert, S. M., Mitsumoto, H., Marder, K., Rowland, L. P., & Stern, Y. (2006). An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(3), 345. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.3.345>

[444]. Braak, H., Brettschneider, J., Ludolph, A. C., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., & Del Tredici, K. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis—a model of corticofugal axonal spread. *Nature Reviews Neurology*, 9(12), 708–714. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.221>

[445]. Cykowski, M. D., Powell, S. Z., Peterson, L. E., Appel, J. W., Rivera, A. L., Takei, H., Chang, E. T., & Appel, S. H. (2017). Clinical significance of TDP-43 neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 76(5), 402–413. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx025>

[446]. Gagliardi, D., Meneri, M., Saccomanno, D., Bresolin, N., Pietro Comi, G., & Corti, S. (2019). Diagnostic and Prognostic role of blood and cerebrospinal fluid and blood neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis: A review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4152. <https://doi.org/10.3390/ijms20174152>

[447]. Brettschneider, J., Del Tredici, K., Toledo, J. B., Robinson, J., Irwin, D. J., Grossman, M., Suh, E., Van Deerlin, V. M., Wood, E. M., Baek, Y. M., Kwong, L. K., Lee, E. B., Elman, L., McCluskey, L., Fang, L., Feldengut, S., Ludolph, A. C., Lee, V. M., Braak, H., & Trojanowski, J. Q. (2013). Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 74(1), 20–38. <https://doi.org/10.1002/ana.23937>

[448]. Chiò, A., Moglia, C., Canosa, A., Manera, U., Vasta, R., Brunetti, M., Barberis, M., Corrado, L., D'Alfonso, S., Bersano, E., Sarnelli, M. F., Solara, V., Zucchetti, J. P., Peotta, L., Iazzolino, B., Mazzini, L., Mora, G., & Calvo, A. (2019). Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*, 93(10), e984–e994. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008063>

[449]. Gordon, P. H., Cheng, B., Salachas, F., Pradat, P., Bruneteau, G., Corcia, P., Lacomblez, L., & Meininger, V. (2010). Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *Journal of Neurology*, 257(10), 1713–1717. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5609-1>

[450]. Gordon, P. H., Goetz, R. R., Rabkin, J. G., Dalton, K., McElhiney, M., Hays, A. P., Marder, K., Stern, Y., & Mitsumoto, H. (2010). A prospective cohort study of neuropsychological test performance in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(3), 312–320. <https://doi.org/10.3109/17482961003622585>

[451]. Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Muche, R., & Ludolph, A. C. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *Journal of Neurology*, 252(7), 772–781. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0739-6>

[452]. Woolley, S., Goetz, R., Factor-Litvak, P., Murphy, J., Hupf, J., Lomen-Hoerth, C., Andrews, H., Heitzman, D., Bedlack, R., Katz, J., Barohn, R. J., Sorenson, E. J., Oskarsson, B., Filho, A. F., Kasarskis, E. J., Mozaffar, T., Nations, S. P., Swenson, A., Koczon-Jaremko, A., . . . Mitsumoto, H. (2018). Longitudinal screening detects cognitive stability and behavioral deterioration in ALS patients. *Behavioural Neurology*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/5969137>

[453]. Agosta, F., Spinelli, E. G., & Filippi, M. (2018). Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: current and emerging uses. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(5), 395–406. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1463160>

[454]. Willekens, S., Van Weehaeghe, D., Van Damme, P., & Van Laere, K. (2016). Positron emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: Towards targeting of molecular pathological hallmarks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(3), 533–547. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3587-y>

[455]. Lulé, D., Böhm, S., Müller, H., Aho-Özhan, H. E. A., Keller, J., Gorges, M., Loose, M., Weishaupt, J. H., Uttner, I., Pinkhardt, E. H., Kassubek, J., Del Tredici, K., Braak, H., Abrahams, S., & Ludolph, A. C. (2018). Cognitive phenotypes of sequential staging in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, 101, 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.004>

[456]. Poletti, B., Carelli, L., Solca, F., Lafronza, A., Pedroli, E., Faini, A., Ticozzi, N., Ciammola, A., Meriggi, P., Cipresso, P., Lulé, D., Ludolph, A. C., Riva, G., & Silani, V. (2017). An eye-tracker

controlled cognitive battery: overcoming verbal-motor limitations in ALS. *Journal of Neurology*, 264(6), 1136–1145. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8506-z>

[457]. Carelli, L., Solca, F., Faini, A., Meriggi, P., Sangalli, D., Cipresso, P., Riva, G., Ticozzi, N., Ciammola, A., Silani, V., & Poletti, B. (2017). Brain-Computer Interface for clinical purposes: cognitive assessment and rehabilitation. *BioMed Research International*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/1695290>

[458]. Oskarsson, B., Quan, D., Rollins, Y. D., Neville, H. E., Ringel, S. P., & Arciniegas, D. B. (2010). Using the Frontal Assessment Battery to identify executive function impairments in amyotrophic lateral sclerosis: A preliminary experience. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(1–2), 244–247. <https://doi.org/10.3109/17482960903059588>

[459]. Ahn, S., Kim, S., Kim, J., Kim, S., Kim, S. H., Sung, J., Lee, K., & Hong, Y. (2011). Frontal Assessment battery to evaluate frontal lobe dysfunction in ALS patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 38(2), 242–246. <https://doi.org/10.1017/s0317167100011409>

[460]. GBD 2016 Motor Neuron Disease Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(12), 1083–1097. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30404-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30404-6)

[461]. Neel, D. V., Basu, H., Gunner, G., & Chiu, I. M. (2022). Catching a killer: Mechanisms of programmed cell death and immune activation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Immunological reviews*, 311(1), 130–150. <https://doi.org/10.1111/imr.13083>

[462]. Papadopoulou, M., Bakola, E., Papapostolou, A., Stefanou, M. I., Moschovos, C., Salakou, S., Zis, P., Zouvelou, V., Kimiskidis, V. K., Chroni, E., & Tsivgoulis, G. (2022). Autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: A neurophysiological and neurosonology study. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 32(4), 710–719. <https://doi.org/10.1111/jon.12993>

[463]. Seki, S., Kitaoka, Y., Kawata, S., Nishiura, A., Uchihashi, T., Hiraoka, S. I., Yokota, Y., Isomura, E. T., Kogo, M., & Tanaka, S. (2023). Characteristics of Sensory Neuron Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Potential for ALS Therapy. *Biomedicines*, 11(11), 2967. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112967>

[464]. Rekik, A., Mrabet, S., Kacem, I., Nasri, A., Ben Djebara, M., Gargouri, A., & Gouider, R. (2022). Eye Movement Abnormalities in Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Tunisian Cohort. *Neuro-ophthalmology (Aeolus Press)*, 46(4), 227–235. <https://doi.org/10.1080/01658107.2022.2038638>

[465]. Aschenbrenner D. S. (2023). New Drug Approved For ALS. The American journal of nursing, 123(1), 22–23. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67>

[466]. Cerillo JL, Parmar M. Tofersen. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan– PMID: 37603661.

[467]. Ελευθέριος Σταμπουλής, "NEYPOΛΟΓΙΑ" Ι. Παθήσεις Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, Έκδοση: 1/2011, ISBN: 978-960-93-2871-5, Εκδότης: ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΣΤΑΜΠΟΥΛΗΣ

[468]. Πόππη, Ε. (2010). Δοκιμασίες σάρωσης. Σύντομη εξέταση νοητικής κατάστασης Mini Mental State Examination. Στο Τσολάκη Μ. & Κουντή, Φ. (2010). Δοκιμασίες και Κριτήρια για την εκτίμηση των εγκεφαλικών δυσλειτουργιών Θεσσαλονίκη: Γιαχούδη (51-56).

[469]. Φερεντίνος, Π. Π., Κονταξάκη, Β. Π., Παπλό, Κ. Γ., & Χριστοδούλου, Γ. Ν. (2003). Η κλίμακα κατάθλιψης του Hamilton: Μορφές, εφαρμογές και προοπτικές. Ψυχιατρική, 14(2), 136-146.

[470]. Figueiredo, M. (2020). Collaboration Funds Experimental Therapy for Rare FUSALS - <https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/03/16/jacifusen-collaboration-fundsexperimental-therapy-for-patients-with-rare-fus-als/>

[471]. Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J., & Husain, M. (2019). Brain mechanisms underlying apathy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 90(3), 302–312. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318265>

[472]. Brotman, R. G., Moreno-Escobar, M. C., Joseph, J., & Pawar, G. (2023). Amyotrophic Lateral Sclerosis. In StatPearls. StatPearls Publishing.

[473]. Costello, E., Rooney, J., Pinto-Grau, M., Burke, T., Elamin, M., Bede, P., McMackin, R., Dukic, S., Vajda, A., Heverin, M., Hardiman, O., & Pender, N. (2021). Cognitive reserve in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a population-based longitudinal study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 92(5), 460–465. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324992>

[474]. Consonni, M., Dalla Bella, E., Bersano, E., Telesca, A., & Lauria, G. (2021). Cognitive reserve is associated with altered clinical expression in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration, 22(3-4), 237–247. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1849306>

[475]. Canosa, A., Palumbo, F., Iazzolino, B., Peotta, L., Di Pede, F., Manera, U., Vasta, R., Grassano, M., Solero, L., Arena, V., Moglia, C., Calvo, A., Chiò, A., & Pagani, M. (2021). The

interplay among education, brain metabolism, and cognitive impairment suggests a role of cognitive reserve in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurobiology of aging*, 98, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.010>

[476]. Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksima, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>

[477]. Rusina, R., Vandenberghe, R., & Bruffaerts, R. (2021). Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(4), 624. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040624>

[478]. Finsel, J., Uttner, I., Vázquez Medrano, C. R., Ludolph, A. C., & Lulé, D. (2023). Cognition in the course of ALS-a meta-analysis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 24(1-2), 2–13. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2101379>

[479]. Manera, U., Peotta, L., Iazzolino, B., Canosa, A., Vasta, R., Palumbo, F., Torrieri, M. C., Solero, L., Daviddi, M., Grassano, M., Moglia, C., Pagani, M., Chiò, A., & Cavallo, M. (2020). The Characteristics of Cognitive Impairment in ALS Patients Depend on the Lateralization of Motor Damage. *Brain sciences*, 10(9), 650. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090650>

[480]. Gillingham, S. M., Yunusova, Y., Ganda, A., Rogaeva, E., Black, S. E., Stuss, D. T., & Zinman, L. (2017). Assessing cognitive functioning in ALS: A focus on frontal lobe processes. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 18(3-4), 182–192. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1248977>

[481]. Gros-Louis, F., Gaspar, C., & Rouleau, G. A. (2006). Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1762(11-12), 956–972. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.01.004>