

Amiotrofična lateralna skleroza

Amyotrophic lateral sclerosis

Mira Bučuk^{1*}, Kristina Dijan², Zoran Tomić¹, Ivan Sonnenschein¹

Sažetak. Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativna bolest koju karakterizira progresivna mišićna slabost. Očituje se znacima poremećaja gornjeg i donjeg motornog neurona. Prvi znak bolesti može biti asimetrična slabost i atrofija mišića ekstremiteta ili se najprije javljaju bulbarni simptomi. Bolest je progresivna i atrofija postepeno zahvaća sve mišiće. Bulbarni oblik bolesti brže progredira i nakon 2 do 3 godine dolazi do zatajavanja disanja, dok je kod spinalnog oblika bolesti preživljavanje nešto duže, 3 do 5 godina. Prosječna dob početka bolesti je 56 godina. Incidencija ALS-a u Europi je 2 – 3/100.000 u općoj populaciji. ALS u 90 % slučajeva nastaje sporadično (SALS), dok je 10 % familijarno (FALS). Uzrok nastanka ALS-a nije poznat. U 20 % familijarnih oblika i u 5 % sporadičnih oblika ALS-a nađena je mutacija gena koji kodira enzim Zn/Cu superoksid dizmutazu (SOD1), snažni antioksidans. Kao uzrok nastanka ALS-a danas se spominje toksično djelovanje glutamata, poremećaj imunoloških procesa, djelovanje neurotrofičnih čimbenika i čimbenika okoline (teški metali, pesticidi, trauma). Dijagnoza ALS-a temelji se na kliničkoj slici, elektrodijagnostičkom testiranju i isključenju stanja koja mogu imitirati ALS. Riluzol je jedini učinkoviti lijek koji produžuje vrijeme preživljavanja za prosječno 3 mjeseca. Optimalni tretman temelji se na liječenju simptoma i održavanju kvalitete života, osiguranih u multidisciplinarnom okruženju.

Ključne riječi: bolest motornog neurona; bulbarni simptomi; elektromiografija; palijativna skrb; riluzol; zatajenje disanja

Abstract. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterised by progressive muscular weakness. It affects both upper and lower motor neurons. Affected individuals typically present with either asymmetric weakness of the extremities or with bulbar symptoms (dysarthria, dysphagia). Weakness is always progressive and leads to death due to respiratory failure within 2-3 years in bulbar onset cases, and 3-5 years in spinal onset ALS cases. The mean age of ALS onset is 56 years. The incidence in Europe is 2-3 cases per 100,000 individuals in the general population. ALS is sporadic in 90 % of cases (SALS), whereas only 10 % is familial (FALS). The cause of ALS is unknown although some genetic risk factors have been identified. Mutations in *superoxide dismutase* gene (*SOD1*) account for 20 % of familial and 5 % of sporadic ALS. Other possible causes include higher than normal levels of glutamate, neurotrophic factor impairment, impairment of immune system and environmental factors (toxic metals, pesticides, and trauma). The diagnosis of ALS is based on clinical features, electro-diagnostic testing, and exclusion of conditions that can mimic ALS. Riluzole remains the only effective drug, and extends the average survival by 3 months. Optimal treatment is based on symptoms management and preservation of quality of life, provided in a multidisciplinary setting.

Key words: bulbar symptoms; electromyography; motor neuron disease; palliative care nursing; respiratory failure; riluzole

¹Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Primljeno: 12. 8. 2013.

Prihvaćeno: 3. 12. 2013.

* Dopisni autor:

Prof. dr. sc. Mira Bučuk, dr. med.
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: bucukm@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) teška je neurodegenerativna bolest koju karakterizira progresivna slabost i atrofija voljnih poprečnoprugastih mišića. Atrufija mišića nastaje zbog degeneracije motornih neurona primarnog motornog korteksa, kortikospinalnog trakta, moždanog debla i kralježnične moždine. „Amiotrofija“ je termin koji se odnosi na denervacijsku atrofiju mišića zbog degeneracije neurona prednjeg roga

Uzrok ALS-a nije poznat i nije poznato zbog čega kod zdrave osobe dolazi do prerane smrti motoneurona. Danas se smatra je ALS posljedica utjecaja i međusobnog djelovanja niza čimbenika: genetske predispozicije, oksidativnog stresa, okoliša, a spominju se poremećaj imunološkog sustava i nedostatak neurotrofičkih čimbenika.

kralježnične moždine. „Lateralna skleroza“ odnosi se na sklerozu kortikospinalnog puta zbog degeneracije motornih neurona u primarnog motornog korteksa i zamjene s glija stanicama. Simptomi bolesti pojavljuju se u određenom životnom razdoblju i tada bolest poprima kronični tijek. Bolest motornog neurona (BMN) zajednički je naziv za degenerativne bolesti motoneurona središnjeg živčanog sustava. ALS kao zaseban kliničko-patološki entitet prvi je opisao 1969. godine francuski neurolog Jean Martin Charcot (1869.). On je uočio da pored atrofije mišića u ovoj bolesti postoji skleroza bočnih snopova kralježnične moždine. Bolest je po njemu dobila ime Charcotova bolest (*Maladie de Charcot*). U engleskom govornom području najčešće se koristi termin bolest motornog neurona (BMN), dok je SAD-u poznata i kao bolest Loua Gehriga prema poznatom igraču bejzbola oboljelom od ove bolesti.

Postoji nekoliko oblika BMN-a, ovisno o tome koji je motoneuron primarno zahvaćen. Naziv nuklearna atrofija koristi se kada je degeneracijom zahvaćen donji motorni neuron (DMN), odnosno motorne jezgre moždanih živaca i motorne stanice prednjih rogova kralježnične moždine. Kada su zahvaćene motorne jezgre živaca moždanog debla, govorimo o progresivnoj bulbarnoj paralizi¹.

Zahvaćenost prednjih rogova kralježnične moždine nalazimo u progresivnoj mišićnoj atrofiji². Primarna lateralna skleroza progresivna je bolest gornjeg motornog neurona (GMN). Prezentira se sa znakovima GMN-a i odsutnim ili minimalnim simptomima zahvaćenosti DMN-a³. Amiotrofična lateralna skleroza najčešći je oblik bolesti motornog neurona u kojoj su degenerativnim procesom zahvaćeni gornji i donji motorni neuron, obuhvaća kombinaciju nuklearnih atrofija i degeneracije piramidnih puteva⁴.

EPIDEMIOLOGIJA

ALS je najčešća degenerativna bolest motornog sustavna središnjeg živčanog sustava. Incidencija ALS-a u Europi i SAD-u prosječno je 1,89 (1,5 – 2,7) na 100 000 stanovnika⁵⁻⁸. Prevalencija je prosječno 5,2 (od 2,7 do 7,4) na 100 000 u zapadnim zemljama^{5,9}. Muškarci obolijevaju češće nego žene (1,5 : 1), iako posljednja istraživanja pokazuju kako se omjer spolova sve više izjednačava¹⁰⁻¹². Razlika u zahvaćenosti spolova može se objasniti u vjerojatnoj protektivnoj ulozi hormona u žena i manjoj izloženosti težim fizičkim naporima¹³. Prosječna dob početka bolesti varira između 55 i 65 godina. Oko 43 % pacijenata u dobi je iznad 50 godina, a samo u 5 % slučajeva bolest započinje prije 30. godine života¹⁴⁻¹⁶. Kod žena i u osoba starije životne dobi češće se javlja bulbarni oblik^{17,18}. ALS se u 95 % javlja sporadično (SALS), no 5 do 10 % oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (FALS)¹⁹. FALS se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno, iako ima i slučajeva autosomno recesivnog nasljeđivanja bolesti²⁰⁻²². Početak bolesti nešto je raniji nego u sporadičnim oblicima, prosječno 10 godina ranije, zahvaća jednako muškarce i žene i ima kraću stopu preživljavanja. Juvenilni ALS (jALS) oblik je bolesti koja počinje prije 25. godine života²³⁻²⁵. ALS se pojavljuje podjednako u cijelom svijetu, s izuzetkom Tihog oceana, gdje je prevalencija 50 do 100 puta veća nego u ostatku svijeta. To je posebno izraženo među stanovnicima poluotoka Kii u Japanu, Novoj Gvineji i među stanovnicima otoka Guam. Ondje je ALS često udružen s demencijom i akinetskim oblikom Parkinsonove bolesti (ALS-PD kompleks). Novija istraživanja pokazala su blagi pad u incidenciji ALS-a i demencije u ovim područjima u posljednjih 40 godina^{26,27}.

PATOHISTOLOŠKA OBILJEŽJA

U prednjim rogovima kralježnične moždine dolazi do atrofije alfa motornih stanica, gama neuroni su zahvaćeni kasnije i u manjoj mjeri. U moždanom deblu dolazi do atrofije neurona motornih jezgri 10., 11., 12. moždanog živca i malim dijelom neurona u jezgrama 5. i 7. moždanog živca²⁸. Motorni neuroni živaca koji inerviraju očne mišiće ostaju sačuvani, kao i motorni neuroni u sakralnim segmentima kralježnične moždine koji inerviraju vezikorektalne sfinktere. Gubitak motornih neurona može biti i do 50 %^{29,30}. Lezije su asimetrične, što se vidi i u nesimetričnosti kliničkih simptoma i znakova. Patološke promjene GMN-a kod ALS-a predstavlja gubitak Betzovih stanica motornog korteksa (Brodmanovo područje), degenerativne promjene prefrontalne motorne kore, astrocitna gliozna koja zahvaća i sivu i bijelu tvar, kao i gubitak aksona descendnog piramidnog puta i gliozna kortikospinalnog trakta^{31,32}. Prednji rogov kralježnične moždine su tanki i postoji neproporcionalni gubitak mijeliniziranih vlakana u motornim živcima. Mišićna vlakna pokazuju tipičnu denervacijsku atrofiju. Degeneracija je najjače izražena u cervikalnom i lumbalnom segmentu kralježnične moždine. Preostali neuroni su atrofični i sadrže inkluzije poput Buninih tjelešaca koje su specifične za ALS i rijetko se nalaze u drugim stanjima³³. To su hijaline intracitoplazmatske eozinofilne inkluzije prisutne u 70 do 100 % oboljelih. Rijetko ih nalazimo u ostalim stanjima. Prisutne su i u Betzovim stanicama i subtalamičkim jezgrama. Ubikvitinski proteini su imunoreaktivne inkluzije također specifične za ALS, vidljive u 95 % slučajeva³⁴. Bazofilne inkluzije veličine 4 do 16 mikrometara koje su bogate RNA nađene su pretežno u juvenilnim sporadičnim oblicima bolesti^{35,36}. Neurofilamenti su strukturne bjelančevine motornih neurona, koje imaju važnu ulogu u sazrijevanju i održavanju integriteta aksona, određuju debljinu živčanih vlakana i odgovorni su za aksonalni transport. Kod pacijenata s ALS-om najčešći nalaz je patološko nakupljanje fosforiliranih neurofilamenata (nazvanih sferoidi ili nakupine nalik Lewyjevim tjelešcima) u tijelu motornih neurona i u početnom dijelu aksona, što uzrokuje neuronalnu disfunkciju i poremećaj akso-

nalnog transporta. Opisane promjene vide se kod SALS-a i FALS-a, pa se smatraju mogućim uzrokom nastanka bolesti. Mutacije gena za neurofilament nađene su kod nekih pacijenata s ALS-om³⁷.

ETIOPATOGENEZA

Na razini stanice postoji velik broj mehanizama koji mogu uzrokovati degeneraciju motornih neurona. Degeneraciju uzrokuju mutacije gena, oksidativni stres, toksičnost glutamata, utjecaj neurotrofičnih čimbenika, mogući poremećaj imunoloških funkcija, način života i brojni okolišni čimbenici. Novija istraživanja o utjecaju okolišnih rizičnih čimbenika na nastanak ALS-a nisu pokazala značajnu povezanost pojedinog okolišnog čimbenika i razvoja ALS-a. Današnja saznanja govore u prilog hipotezi o složenom gensko-okolišnom međudjelovanju kao uzroku degeneraciji motornih neurona^{38,39}.

Genetički čimbenici

ALS se u 5 – 10 % slučajeva pojavljuje familijarno (FALS) i tada je odnos oboljelih muškaraca i žena 1 : 1. Najčešće se nasljeđuje autosomno dominantno, no postoje autosomno recesivni i X-vezani oblici bolesti. Cilj genetičkih istraživanja je otkrivanje gena odgovornog za nastanak bolesti. U 20 % (12 – 23 %) pacijenata s autosomno dominantnim oblikom FALS-a i u 2 % sa sporadičnim oblikom ALS-a utvrđena je mutacija gena na 21. kromosomu (21q22.1) koji kodira enzim Cu/Zn superoksid dizmutazu (SOD1)⁴⁰. SOD1 je snažan antioksidans koji štiti stanicu od slobodnih radikala koji su visoko reaktivni i štetni stanični proizvodi i mogu uzrokovati preranu smrt stanice. SOD1-gen bio je prvi opisan mutirani gen u ALS-u, otkriven 1991. godine. Mutacija gena umanjuje enzimsku aktivnost SOD1 za oko 50 % i nastaje sporo propadanje neurona. Istraživanja su pokazala da je dio mutacija lokaliziran u mitohondriju u kojima tvori proteinske agregate štetne za neurone⁴¹. U kralježničnoj moždini oboljelih od ALS-a nađene su biokemijske i morfološke mitohondrijske abnormalnosti. Mitohondrijska disfunkcija ne nalazi se samo u neuronima, već i u drugim tkivima, poput skeletnih mišića. Ove su spoznaje otvorile priliku za nova istraživanja o mutacijama SOD1 koje izravno oštećuju mitohon-

drije. Nađeno je preko 100 mutacija SOD1 gena. U SAD-u najčešća mutacija ovog gena je A4V. Javlja se u 50 % slučajeva i uzrokuje agresivni tip bolesti s vrlo kratkim preživljavanjem oboljelih od 1,2 godine, nasuprot preživljavanju od 3 do 5 godina za druge autosomno dominantne mutacije⁴². Ostali geni povezani s ALS-om uključuju alsin (ALS2), sentaksin (ALS4), VAPB gen, angiogenin gen⁴³⁻⁴⁵. Nedavno su otkrivene mutacije u TARDBP genu, lociranom na 1. kromosomu, povezanom sa sporadičnim i familijarnim oblikom bolesti⁴⁶. NF-H gen nađen je mutiran u sporadičnim oblicima bolesti⁴⁷. Mutacijom tog gena dolazi do nakupljanja neurofilamena koji blokiraju neke od staničnih procesa. Istraživanja o mutacijama VEGF gena donose oprečne rezultate. VEGF gen regulira prokrvljenost u organizmu i njegova uloga u motornim neuronima nije u potpunosti jasna⁴⁸. U oboljelih od ALS-a nađena je smanjena koncentracija VEGF-a u likvoru. Za juvenilni oblik bolesti odgovorni su alsin (ALS2) i sentaksin (ALS4)⁴⁹. Mutacija u ALS2 genu uzrokuje juvenilni oblik bolesti koji se prenosi autosomno recesivno i pogađa neke obitelji arapskog podrijetla. Alteracija alsina korelira s redukcijom podjedinice 2 AMPA glutamatnih receptora. To izaziva povećan ulazak kalcija u stanicu, raspad stanice, povećano otpuštanje glutamata i njegov ekscitotoksični učinak. Sentaksin se nalazi na 9. kromosomu i prenosi se autosomno dominantno.

Ekscitotoksične hipoteze

O ekscitotoksičnosti se počelo govoriti prije 50 godina, kada je uočeno da injekcija glutamata uništava stanice retine i dovodi do neurodegeneracije kod laboratorijskih životinja⁵⁰. Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter središnjeg živčanog sustava. Oslobađa se depolarizacijom živčanog završetka nakon ulaska iona Ca u presinaptičku pukotinu. Glutamat aktivira ionotropne i metabotropne receptore. Razlikujemo tri vrste ionotropnih receptora: AMPA, kainanti i NMDA receptori. Funkcijski podražaj NMDA receptora uzrokuje ulazak iona Na i Ca. Metabolički najvažnija zadaća iona Ca je regulacija aktivnosti brojnih enzima u stanici koji sudjeluju u kataboličkim procesima ili procesima stvaranja drugog glasnika. Ca također može aktivirati NO sintetazu, dje-

lujući tako štetno na stanicu. Za razvoj neurotoksičnosti najvažnijim se smatra utok iona Ca u stanicu. Nastaje niz poremećaja koji dovode do stvaranja slobodnih radikala, oksidativnog stresa (peroksidacija lipida), mitohondrijske disfunkcije, smanjenja ATPa, osmolalnog oštećenja i posljedičnog raspada stanice, odnosno do nekroze i programirane smrti živčane stanice (apoptoze)⁵¹. Biokemijski markeri apoptoze nađeni su u terminalnim stadijima ALS-a kod ljudi i u animalnim modelima. Raspadom stanice otpušta se glutamat koji djeluje ekscitotoksično. Istraživanja su pokazala povećanu razinu glutamata u cerebrospinalnom likvoru i krvi u pacijenata s ALS-om^{52,53}. Ekstracelularno povišenje glutamata nastaje zbog gubitka ekscitacijskog transportera EAAT2 koji se nalazi na astrocitima i posljedično tome onemogućeno je uklanjanje glutamata iz sinaptičke pukotine. Proces ekscitotoksičnosti zahvaća samo motoneurone jer se pokazalo da su oni najosjetljiviji na glutamat i proces ekscitotoksičnosti. Ekscitotoksično djelovanje glutamata dokazano je u sporadičnim i nasljednim oblicima bolesti, iako je dokazano da su neuroni s mutiranim SOD1 genom značajno osjetljiviji na glutamat.

Oksidativni stres

Organizam ima obrambeni antioksidacijski sustav preko brojnih enzima kao što su superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza. Kada je njihova funkcija smanjena, dolazi do nakupljanja slobodnih radikala u stanici, njenog oštećenja zbog oksidacije i peroksidacije proteina, nukleinskih kiselina i lipida. U cerebrospinalnom likvoru i post mortalno u tkivima oboljelih od ALS-a registrirane su brojne biokemijske promjene koje ukazuju na postojanje oksidativnog stresa⁵⁴⁻⁵⁷. Studije su pokazale kako djelovanjem određenih okolišnih čimbenika nastaje povišenje biomarkera oksidativnog stresa u cerebrospinalnom likvoru, plazmi i urinu⁵⁸.

Okolišni čimbenici

Epidemiološka istraživanja uočila su moguću povezanost između ALS-a i pušenja, mehaničke traume, fizičke aktivnosti, izlaganju elektromagnetnom polju, ionizirajućem zračenju, utjecaju pesticida i herbicida, utjecaju virusnih infekcija,

teških metala olova, žive, aluminijska, cinka, selenija^{59,61}. Provedena su brojna istraživanja o utjecaju prehrane na pojavu bolesti, u kojima se ALS može povezati s nedovoljnim uzimanjem vitamina E u prehrani ili suplementima i nedostatnom unosu nezasićenih masnih kiselina^{62,63}. Smatra se da nedostatak tih tvari u organizmu uzrokuje slabljenje živčanih stanica, čineći ih osjetljivijim na degeneraciju. Utjecaj prehrane na pojavu bolesti osobito je važan u pacifičkim zemljama⁶⁴. U tihooceanskim područjima ljudi za prehranu koriste cikasku palmu koja sadrži puno škroba. Cikasko brašno sadrži aminokiselinu beta-N-metilaminoalanin (BMAA) koja je u kulturi neurona pokazala neurotoksičnost za motoneurone.

Imunološka hipoteza

Danas se razmatra mogućnost da ALS nastaje zbog poremećaja imunoloških procesa i djelovanja ne-neuralnih stanica. Aktivacija mikroglije i dendritičkih stanica ima važnu ulogu u patogenezi ALS-a, a do aktivacije mikroglije dolazi kod upalnih promjena, mehaničkih i toksičnih povreda perifernih živaca. Kod ALS-a nalazimo infiltrate imunoglobulina IgG, proliferaciju astroglije i T limfocita, kao i komponente komplekta^{65,66}. Aktivirana mikroglija proizvodi upalne citokine (interleukin, COX-2, TNF i MCP-1). Oboljeli od ALS-a često znaju imati pridružene autoimune poremećaje, poput paraproteinemije⁶⁷.

Deficit neurotrofičnih čimbenika

Neurotrofični čimbenici su čimbenici rasta živčanih stanica važni za regulaciju života svih živčanih stanica. Neki od neurotrofičnih čimbenika su *insulin-like growth factor* (IGF-1), *glial-derived growth factor* (GDNF), *ciliary neurotrophic factor* i drugi. U pacijenata s ALS-om, post mortalno i u *in vitro* modelima, smanjena je razina ovih čimbenika rasta^{68,69}.

KLINIČKA SLIKA I TIJEK

ALS je brzoprogresivna, fatalna neurološka bolest motornih neurona mozga, moždanog debla i kralježnične moždine. Prvi znak bolesti je slabost i gubitak voljno inerviranih mišića. Slabost najčešće započinje u mišićima šaka, no prvi simptomi mogu zahvatiti noge ili mišiće za govor i gutanje.

Slabost i atrofije mišića ekstremiteta su asimetričnog rasporeda. Kod otprilike 2/3 pacijenata javlja se spinalni oblik bolesti i prvi simptomi su slabost, a potom atrofija malih mišića šaka^{70,71}. S vremenom se javljaju bulbarni simptomi. Nema jasnih pravila koja bi objasnila raspodjelu početnih simptoma i njihovo daljnje širenje. Bolest može započeti asimetričnom slabošću i parezom stopala, kao i sa spatikom paraparezom, a kasnije zahvatiti ruke i na kraju bulbarne mišiće. Bolovi i grčevi u mišićima nogu ponekad se mogu javiti kao prvi simptom bolesti. Na kraju se javlja slabost respiratorne muskulature koja je ujedno i uzrok smrti. U 1/3 pacijenata javlja se bulbarni oblik bolesti. Početni simptomi su smetnje pri gutanju i govoru: govor je dizartričan, a gutanje krute i tekuće hrane otežano. Kod pacijenata s bulbarnim oblikom ALS-a dolazi do brže progresije simptoma^{18,70}. Slabost i atrofija mišića ekstremiteta u većini slučajeva javlja se godinu ili dvije nakon početka bulbarnih simptoma. Gotovo svi pacijenti s bulbarnim simptomima razvijaju sijalozu zbog disfagije. Pseudobulbarne simptome, poput emocionalne labilnosti, patološkog smijeha i plača, nalazimo u nekih pacijenata⁷². Samo u 5 % slučajeva bolest započinje izoliranom slabošću respiratornih mišića bez drugih znakova bolesti, što često dovodi do pogrešne dijagnoze⁷³. Slabost respiratornih mišića najčešće se manifestira dispnejom, ortopnejom, nesanicom, jutarnjom glavoboljom, umorom, anoreksijom, slabom koncentracijom i čestim promjenama raspoloženja. Često se zamjećuju fascikulacije, čak i u mišićima koji nisu paretični, a u početku mogu izostati patološki refleksi. Poremećaji osjeta, okulomotorike i mikcije nisu simptomi karakteristični za ALS, premda poneki pacijenti imaju blage parestezije. Tijek bolesti je nezaustavljivo progresivan. Kako bolest sve više napreduje, pacijent razvija karakterističnu kliničku sliku kombinacije znakova oštećenja gornjeg i donjeg motornog neurona. Končno su zahvaćeni svi voljni mišići i pacijenti gube snagu i mogućnost micanja rukama, nogama i cijelim tijelom. Ne mogu samostalno stajati, hodati, ustati iz kreveta niti samostalno jesti. Po-teškoće u žvakanju i gutanju povećavaju rizik od gušenja. Svjesni progresivnog gubitka osnovnih životnih funkcija oboljeli postaju sve više depre-

sivni i anksiozni. Kada se razvije slabost dijafragme i interkostalnih mišića, pacijenti više ne mogu samostalno disati. Većina oboljelih na kraju umire zbog respiratorne insuficijencije, najčešće unutar 2 do 5 godina od početka simptoma⁷⁴, no 10 % pacijenata preživi 10 ili više godina. Kada se bolest ranije pojavi, može se očekivati duži vijek preživljavanja⁷⁵.

Simptomi gornjeg motornog neurona

Jedan od prvih znakova zahvaćenosti GMN-a je gubitak fine motorike. Pacijenti mogu na početku bolesti osjetiti ukočenost, usporenost i nespretnost pri izvođenju pokreta koji zahtijevaju finu motoriku, poput bilo koje brze i ponavljajuće radnje s prstima, stopalima, usnama i jezikom. Drugi znak je mišićna slabost koja je u početku blaga i nije toliko jako izražena kao slabost zbog propadanja DMN-a. Spastičnost je stanje povišenog mišićnog tonusa. Pasivne kretnje ponekad su gotovo nemoguće ako je spastičnost jako izražena. Javlja se fenomen džepnog nožića. Pojačani miotatski refleksi znak su zahvaćenosti GMN-a i posljedica su nedostatne inhibicije zbog disfunkcije GMN-a, tako da je potreban mali podražaj kako bi se izazvao refleks. Prisutni su patološki refleksi poput Babinskog i Hoffmannova znaka. Kada je zahvaćen kortikobulbarni put, koji kontrolira mišiće za govor, žvakanje i gutanje, javlja se spastička bulbarna paraliza (pseudobulbarna paraliza). Pacijentima uzrokuje poteškoće kod gutanja tekuće i krute hrane (disfagiju), otežani govor (dizartriju) te otežano žvakanje. Česta je i slaba emocionalna kontrola karakterizirana spontanom napadajima smijeha i plača. Ovaj fenomen nastaje zbog gubitka inhibicije motornih neurona limbičkog sustava koji kontroliraju primitivnu vokalizaciju (smijanje i plakanje) i naziva se pseudobulbarni afekt.

Simptomi donjeg motornog neurona

Zahvaćenost DMN-a također se očituje mišićnom slabošću i atrofijama. Smanjenjem broja funkcionalnih motornih jedinica sve je veća progresija mišićne slabosti. Mišićna slabost glavni je znak ALS-a. Rijetko kad udružena je s bolovima u mišićima. Najčešće je izražena na mišićima šaka, nadlaktica i ramenog obruča te mišićima potkoljenica i stopala. Slabost u mišićima šake uzrokuje poteškoće

u finim pokretima, poput zakopčavanja dugmeta i pisanja. Oboljeli ne mogu nositi nikakav teret niti podići ruku iznad ramena. Slabost u mišićima stopala često uzrokuje poteškoće u penjanju stepenicama i česte padove. Miotatski refleksi su oslabljeni ili ugašeni. Mišići su mlohavi, hipotonični, kod pasivnog razgibavanja ekstremiteta nema otpora.

Fascikulacije

Fascikulacije su fini, brzi, treperavi drhtaji pojedinih snopova mišićnih vlakana, koji ponekad mogu biti teško uočljivi. Perkusijom neurološkim čekićem mogu se izazvati kada su ruka ili noga opuštene. Javljaju se nepravilno i učestalo, obično na mišiću u kojemu još atrofija nije jako izražena. Smatra se da su posljedica denervacije. Fascikulacije nalazimo u gotovo svih oboljelih, ali rijetko kad se javljaju kao prvi simptom bolesti. Ako se kliničkim pregledom ne mogu ustanoviti, utvrđuju se elektromiografijom⁷⁶⁻⁷⁸. Važno je naglasiti da se fascikulacije mogu javiti i u zdravih osoba, u sindromu benignih fascikulacija. Grčevi mišića još su jedan od znakova zahvaćenosti DMN-a. Mišićni grč je iznenadna, nevoljna mišićna kontrakcija s izrazitim bolovima koji ometaju aktivnost ili san^{79,80}. Smatra se da nastaju hiperekscitabilnošću motornih aksona. U pretjeranoj ekscitaciji, električno pražnjenje iz živčanih stanica je kontinuirano, što rezultira nevoljnom kontrakcijom. Kao i fascikulacije, grčevi su prisutni u zdravih osoba. U ALS-u, međutim, grčevi se javljaju na atipičnim mjestima poput bokova, ruku, šaka, abdomena, vrata, mandibule, pa čak i jezika. Mišićna slabost trupa, odnosno cervikalnih i torakalnih mišića ekstenzora, koji čine tijelo i glavu uspravnim, često se javlja u ALS-u. U uznapredovanim stadijima vrat je u antefleksiji, glava pada prema naprijed zbog čega nastaju poteškoće pri hodanju, hranjenju i disanju.

Bulbarni simptomi

Mišiće koji kontroliraju govor, žvakanje i gutanje inerviraju 7. moždani živac (*n. facialis*), 9. moždani živac (*n. glossopharyngeus*), 10. moždani živac (*n. vagus*) i 12. moždani živac (*n. hypoglossus*), čiji su motorni neuroni smješteni u jezgrama moždanog debla. Neurološke simptome i znakove degeneracije motoneurona moždanog debla na-

zivamo **bulbarna paraliza**. Osim gore navedenih motornih moždanih živaca, zahvaćen je i motorni dio 5. moždanog živca (*n. trigeminus*) koji kontrolira mišiće za žvakanje i pokrete mandibule. Kada su zahvaćeni bulbarni mišići, u fizikalnom nalazu vidimo slabost mišića lica. Oboljeli tada ne mogu čvrsto zatvoriti oči, mogu imati poteškoće sa zatvaranjem i otvaranjem usta. Imaju poteškoće kad trebaju napući usne ili napuhati obraze. Površina jezika često je nepravilna zbog atrofije i mogu se uočiti fascikulacije. Pokreti jezika su smanjeni u svim smjerovima ukazujući na mišićnu slabost. Pri govoru zdrave osobe meko nepce se podiže dok je kod ALS-a elevacija ograničena zbog slabosti palatalnih mišića i glas postaje nazalan. Javljaju se poteškoće u govoru, odnosno dizartrija, zbog slabosti mišića uključenih u stvaranje zvuka i govora. Kada se razvije paraliza glasnica glas je poput šapta. Napredovanjem bolesti govor postane nerazumljiv te konačno dolazi do potpune nemogućnosti govora. U oboljelih se javlja otežano gutanje krute i tekuće hrane. Prilikom gutanja kod zdravih osoba epiglotis se automatski zatvara, što kod oboljelih od ALS-a nije slučaj, te se kod gutanja javlja kašalj. On može biti prvi znak upozorenja na mogućnost aspiracije hrane i opasnosti od razvoja aspiracijske pneumonije koja može ugroziti život pacijenta. U ovoj fazi bolesti oboljelima je potrebno puno duže da dovrše obrok. Na kraju izostane refleks kašlja zbog paralize glasnica. Sijaloreja nastaje zbog smanjenog automatskog gutanja viška sline i slabosti donjih mišića lica koji su preslabi da zatvore usta i spriječe curenje sline.

Respiratorni simptomi

U rijetkim slučajevima prvi znak bolesti je slabost respiratornih mišića, a kada se ALS javi u tom obliku, ima lošu prognozu⁷³. Pacijentima je tada potrebna hitna ventilacijska potpora u jedinicama intenzivnog liječenja i najčešće budu potpuno ovisni o mehaničkoj ventilaciji. U takvim slučajevima uzrok nastanka smetnji disanja ostaje neprepoznat, te je dijagnoza ALS-a odgođena.

Opći i mišićnoskeletni simptomi

Zbog atrofije i gubitka mišića, otežanog gutanja krute i tekuće hrane dolazi do gubitka tjelesne te-

žine, javlja se umor i pacijenti postaju sve slabiji. Sve teže su pokretni te dolazi do razvoja kontrakture zglobova, a mogu nastati i sublusacije ramena. Deformiteti šaka i stopala dodatno im otežavaju kretanje i obavljanje svakodnevnih radnji i čine ih ovisnima o drugim osobama.

Demencija

Neurofiziološki testovi pokazali su kako su kod većine pacijenata s ALS-om kognitivne funkcije očuvane, no oko 50 % oboljelih ima određeni stupanj kognitivnih smetnji i smetnji ponašanja, od čega 15 % zadovoljava kriterije za frontotemporalnu demenciju (FTD)^{81,82}. Kod FTD-a dolazi do progresivnog razvoja poremećaja ponašanja, promjena osobnosti i govora. Ponašanje može biti djetinjasto i javljaju se paranodne ideje, no pamćenje je očuvano. Danas je prihvaćeno da je ALS multisistemna bolest s kognitivnim propadanjem i razvojem FTD-a, odnosno da FTD i ALS predstavljaju kontinuitet iste neurodegenerativne bolesti⁸³. Kod triju obitelji s familijarnim oblikom ALS-a koje su razvile FTD, otkrivena je mutacija TARDBP-a, te nosioci te mutacije imaju potencijalni rizik od razvoja FTD-a⁸⁴. Treba napomenuti kako se teška demencija nikada ne razvija. Depresija je najčešći psihički poremećaj u ALS-a i često može imitirati demenciju⁸⁵.

KADA I KAKO DIJAGNOSTICIRATI ALS

Na ALS možemo posumnjati uvijek kada se u pacijenta srednje životne dobi relativno brzo razvija spastička i atrofična slabost bez znatnih osjetnih ispada. Dijagnoza ALS-a temelji se na prepoznavanju i razvoju simptoma progresivne zahvaćenosti gornjeg i donjeg motornog neurona. Budući da ne postoji specifični dijagnostički biomarker, te kako postoje različite fenotipske ekspresije ALS-a, dijagnoza se često postavi kasno, u prosjeku 14 mjeseci od pojave prvih simptoma. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, neurološkog pregleda, elektrofizioloških ispitivanja, slikovnih pretraga i laboratorijskih testova. Dijagnostičke pretrage služe kako bi se isključio velik broj bolesti poznatih kao „ALS-imitatori“⁸⁶.

Anamneza je prvi važan korak u postavljanju dijagnoze, a obuhvaća specifična pitanja o simptomima koji se javljaju u pojedinim regijama tijela, za-

tim o govoru, žvakanju i gutanju, problemima s disanjem u mirovanju i naporu, mogućnosti držanja glave uspravnom, mišićnoj snazi, gubitku pamćenja, promjenama raspoloženja i slično. Važni su opći simptomi, poput umora i gubitka tjelesne težine. Nakon iscrpne anamneze, liječnik uzima obiteljsku anamnezu kao bi se isključio obiteljni oblik bolesti. Neurološki pregled započinje ispitivanjem svijesti, ponašanja, raspoloženja, govora i pamćenja. Mentalni je status najčešće uredan. Zatim se ispituju moždani živci, a poseb-

Kako u dijagnostici ALS-a ne postoji specifičan biomarker koji bi potvrdio dijagnozu, elektromiografija je važan dijagnostički postupak. U samom početku bolesti promjene nisu specifične, no s napredovanjem bolesti registrira se abnormalna spontana aktivnost, a kod maksimalne voljne kontrakcije registriraju se gigantski akcijski potencijali. Jedini lijek koji se danas koristi je antagonist glutamata, riluzol, koji oboljelome produži život za nekoliko mjeseci. Simptomatskom terapijom i multidisciplinarnim pristupom nastoje se ublažiti komplikacije i unaprijediti kvalitetu života oboljelog.

no oni koji su najčešće zahvaćeni. Najvažniji dio pregleda je ispitivanje mišićnog tonusa i snage. Mišićna se snaga najčešće ocjenjuje na ljestvici od 0 do 5, gdje 5 označava normalnu mišićnu snagu, a 0 potpunu mišićnu paralizu. Zbog degeneracije GMN-a javlja se umjeren otpor pri izvođenju pasivnih kretnji. Zbog hipertonusa, brze se kretnje, poput tapkanja prstima, izvode sporo. Miotatski refleksi su pojačani, prisutni su patološki

refleksi. Hod je otežan, spastičan. Osjet je uredan. Kako bi se potvrdio ALS ili isključili sindromi koji ga imitiraju, primjenjuju se neurofiziološke studije, slikovne pretrage mozga, kralježnične moždine i laboratorijsko testiranje. Od slikovnih pretraga najvažniji je MR, kako bi se isključila strukturna oštećenja koja mogu imitirati ALS. MR je osobito koristan kod klinički vjerojatnog ALS-a. Prema kriterijima WFN-a (engl. *World federation of neurology*), MR nije potreban u slučaju klinički sigurnog ALS-a. Može biti koristan u otkrivanju lezija kortikospinalnog trakta. Karakterističan znak za ALS je hiperintenzitet kortikospinalnog trakta i hipointenzitet primarnog motornog korteksa, iako to nije konstantan i specifičan nalaz^{87,88}. U laboratorijskim testovima često nalazimo u serumu povišene mišićne enzime kreatinkinazu, laktičnu dehidrogenazu, transaminaze, a u cerebrospinalnom likvoru povišene bjelančevine, premda ova- kvi nalazi nisu specifični za ALS. Biopsija mišića nije neophodna i treba je učiniti kada sumnjamo u dijagnozu jer njome isključujemo bolesti koje se slično očituju (npr. inkluzijski miozitis). Histološki nalaz koji ukazuje na ALS najčešće uključuje razasuta hipertrofirana mišićna vlakna i samo mali broj nekrotičnih mišićnih vlakana.

KRITERIJI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE ALS-A EL ESCORIAL

S ciljem da se postave smjernice u diagnosticiranju ALS-a postavljeni su 1994. godine kriteriji El Escorial, koji su potom revidirani 1998. godine^{89,90}. Kriteriji su prikazani u tablici 1.

Ti se kriteriji prvenstveno odnose na kliničku sliku i čine zlatni standard dijagnoze ALS-a. Revidirani kri-

Tablica 1. Revidirani kriteriji El Escorial

<ul style="list-style-type: none"> • Klinički siguran ALS Znakovi oštećenja GMN-a i DMN-a u tri regije
<ul style="list-style-type: none"> • Klinički definitivan ALS – laboratorijski podržan Znakovi GMN-a i/ili DMN-a u jednoj regiji i nalaz genetske obrade da je pacijent nositelj patološkog gena
<ul style="list-style-type: none"> • Klinički vjerojatan ALS Znakovi GMN-a i/ili DMN-a u dvije regije sa znakovima GMN-a rostralno od znakova DMN-a
<ul style="list-style-type: none"> • Klinički vjerojatan ALS – laboratorijski podržan Znakovi GMN-a u jednoj ili više regija i znakovi DMN-a u nalazu EMG-a u najmanje dvije regije
<ul style="list-style-type: none"> • Klinički moguć ALS Znakovi GMN-a i DMN-a u jednoj regiji ili znakovi GMN-a u dvije regije ili znakovi GMN-a i DMN-a u dvije regije bez znakova GMN-a rostralno od znakova DMN-a

teriji El Escorial daju značaj nalazu elektromiografije i neurografije u postavljanju dijagnoze ALS-a⁹¹.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

ALS je potrebno razlikovati od „ALS imitatora“, odnosno sindroma koji mogu imati sličnu kliničku prezentaciju kao ALS⁸⁶. Kriteriji su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Bolesti koje imitiraju ALS

• Trauma čeonih dijelova mozga
• Bolesti neuromišićne spojnice
• Mijelopatije zbog manjka vitamina B12
• Virusni mijelitisi i rombenencefalitis Paraneoplastični sindrom
• Nasljedna spastička parapareza
• Multifokalna motorna neuropatija
• Sindrom Kennedy
• Siringomijelija
• Tumori vratnog dijela kralježnične moždine
• Tumori u parasagitalnoj regiji mozga
• Bolesti perifernih živaca
• Sustavne bolesti

ELEKTROFIZIOLOŠKE STUDIJE

Svim pacijentima kod kojih postoji sumnja na ALS potrebno je napraviti elektrofiziološku dijagnostiku, kako bi se dokazalo oštećenje donjih motornih neurona i isključili slični sindromi. Prve kriterije za elektrofiziološku dijagnostiku objavio je Lambert 1957. i 1969. godine. Revizija dijagnostičkih kriterija El Escorial predložila je elektrofiziološke kriterije za dijagnozu ALS-a na Awaji otoku u Japanu, 2006. godine⁹¹. Elektromiografija (EMG) je neurofiziološka metoda za analizu akcijskih potencijala motornih jedinica koju čine alfa motoneuron prednjeg roga kralježnične moždine, njegov akson i svi ogranci s pripadajućim mišićnim vlaknima. Konvencionalnom elektromiografijom utvrđuje se disfunkcija DMN-a u barem dvije od četiri regije: moždano deblo (kranijski motorni živci), vratni, grudni i slabinski dio (motorni neuroni prednjih rogova kralježnične moždine). Za regiju moždanog debila dovoljne su EMG promjene u jednom mišiću (npr. jezik, facijalni mišići, mandibularni mišići). Za grudnu spinalnu regiju dovoljna je promjena na EMG-u u paraspinalnim

mišićima ispod T6 regije ili u abdominalnim mišićima. Za vratnu i slabinsku regiju najmanje dva mišića inervirana različitim korijenima i perifernim živcima moraju pokazivati promjene na EMG-u. Promjene koje se registriraju obuhvaćaju pojavu abnormalne spontane aktivnosti kao znak akutne denervacije i teške degeneracije DMN-a. Kod maksimalne voljne kontrakcije registrira se prorijeđeni inervacijski uzorak akcijskih potencijala visokih amplituda i produženog trajanja (gigantski potencijali). Brzina provodljivosti živaca ispituje se kako bi se isključili poremećaji perifernog živca (aksonalna motorna neuropatija, multifokalna motorna neuropatija) koji imitiraju simptome ALS-a. U ALS-a je brzina provodljivosti motornih i osjetnih živaca najčešće normalna.

TERAPIJA

S obzirom na to da etiopatogeneza ALS-a još nije jasna, specifično liječenje nije moguće. Provode se simptomatski i suportivni postupci. Prvi i jedini lijek koji se danas koristi u liječenju ALS-a je riluzol, koji je FDA 1995. odobrila⁹². Riluzol je antagonist glutamata koji smanjujući razinu glutamata reducira oštećenje motornih neurona te je jedini lijek za kojeg su klinička istraživanja pokazala statistički značajno produljenje života u pacijenata s ALS-om. Osim što produljuje trajanje života za prosječno tri mjeseca, produljuje i vrijeme potrebno za ventilacijsku potporu⁹³. Riluzol je promijenio nihilistički terapijski stav liječnika u liječenju ALS-a. Uzima se u dozi od 100 mg na dan i sastavni je dio svih smjernica za liječenje ove bolesti. Lijek je relativno dobro podnošljiv s nuspojavama kao što su astenija, mučnina i rijetko oštećenje jetre, stoga je bitno redovito pratiti jetrene probe tijekom uzimanja terapije. Ostala terapija je simptomatska. Svrha ove terapije je ublažiti komplikacije i unaprijediti kvalitetu života oboljelog, a prikazana je u tablici 3⁹⁴.

Multidisciplinarni pristup iznimno je važan za oboljelog i za sve osobe koje o njemu brinu. Stručni tim čine liječnici, farmakolozi, fizioterapeuti, radni i govorni terapeuti, psiholozi, psihijatri, nutricionisti, socijalni radnici i medicinske sestre s iskustvom palijativne skrbi. Skrb o pacijentu pred kraj života, nutritivna i ventilacijska potpora tijekom posljednjeg stadija bolesti važni su aspekti

Tablica 3. Simptomatska farmakoterapija

Grčevi	Karbamazepin Vitamin E, magnezij
Spasticitet	Baklofen Tizanidin Memantin
Hipersalivacija	Atropin Klonidin Amitriptilin
Bronhalna sekrecija	Beta blokatori Parenteralna hidracija
Patološki smijeh i plač	Amitriptilin Litium karbonat L-dopa
Nesanica	Diazepam
Bol	Jednostavni analgetici Nesteroidni antireumatici Opioidi

terapije. O njima je potrebno otvoreno razgovarati s pacijentom i njegovim bližnjima što je prije moguće. Pacijent i njegova obitelj napredovanjem bolesti često pate od depresije, osjećaja beznađa i anksioznosti zbog suočavanja sa smrću. Psihološka potpora u obliku savjetovanja i palijativna skrb stoga su među važnijim aspektima terapije i potrebno ih je primijeniti što ranije.

Lijekovi koji modificiraju bolest

Unatoč brojnim kliničkim istraživanjima malo je uspjeha u pronalasku lijekova koji modificiraju bolest ili neuroprotektivnih tvari. Preko 100 neuroprotektivnih tvari ispitano je na životinjskim modelima i ljudima, no nema dovoljno dokaza o učinkovitosti terapije s humanim rekombinantnim IGF-1, neurotrofičkim čimbenicima, litijem, ceftriaksonom, minociklinom, tamoksifenom, koenzimom Q10, vitaminom E, copaksonom i drugima⁹⁵⁻⁹⁷. Rezultati istraživanja genske terapije i terapije matičnim stanicama na animalnim modelima (kako za ALS, tako i za druge neurodegenerativne bolesti) predstavlja budućnost tretmana ove bolesti⁹⁸.

Ventilacijska potpora

Respiratorna insuficijencija je glavni uzrok smrti u pacijenata s ALS-om. Nastaje zbog slabosti bulbarnih i respiratornih mišića, otežanog gutanja sline i zbog aspiracije. Zbog slabosti respiratornih mišića javlja se dispneja, ortopneja, poteškoće u

spavanju, dnevna pospanost, jutarnje glavobolje, umor. Pacijent pri disanju koristi pomoćnu muskulaturu, javljaju se paradoksalni pokreti abdomena, tahipneja i kašalj. U procjeni respiratorne funkcije i oskigenacije najčešće se upotrebljavaju forsirani vitalni kapacitet (FVC) i plinske analize⁹⁹. Kako bi se ublažili simptomi respiratorne insuficijencije preporučuje se primjena ventilacijske potpore neinvazivne intermitentne ventilacije (NIV) pomoću maske, koju nije uvijek moguće primijeniti, i kao trajno rješenje, umjetno disanje putem traheostome, na koje se pacijenti teško odlučuju¹⁰⁰. Nema jasnih smjernica kada započeti s neinvazivnom ventilacijom i pristup se značajno razlikuje diljem svijeta, ovisno o financijskim mogućnostima. Smjernice EFNS-a (engl. *European Federation of Neurological Societies*) preporučuju kriterije Europskog neuromišićnog centra o neinvazivnoj ventilaciji donesene u svibnju 2002., prema kojima mora postojati barem jedan od sljedećih simptoma: dispneja, ortopneja, poteškoće sa spavanjem, jutarnje glavobolje, slaba koncentracija, anoreksija, dnevna pospanost, zajedno s dokazom o slabosti respiratorne muskulature (FVC manji od 80 %) i signifikantne noćne desaturacije kisika na oksimetru ili jutarnji parcijalni tlak CO₂ veći od 6,5 kPa⁹⁴. Poodmakla životna dob i nakupljanje eksudata u dišnim putevima otežavaju prognozu bolesti kod pacijenata kod kojih se primjenjuje NIV koji je dobar izbor kada se jave smetnje disanja u snu i bulbarni simptomi¹⁰¹.

Nutritivna potpora

Disfagija je čest simptom i čest je uzrok aspiracije hrane, malnutricije, gubitka tjelesne težine i dehidracije. ALS je udružen s hipermetaboličkim stanjem, stoga se pacijentima preporučuje povećani kalorijski unos. Rani tretman disfagije uključuje savjete o prehrani, načinu pripremanja hrane i educiranje o posebnim tehnikama gutanja (supraglotično gutanje, posturalne promjene i razne vježbe). Dijetetske mjere su važne zbog prilagodbe konzistencije i vlažnosti hrane te zbog potrebe za visoko hranjivim obrocima¹⁰². Nazogastrična sonda i PEG (perkutana endoskopska gastrostoma) primjenjuju se u pacijenata u kojih prethodno navedene tehnike više ne dovode do zadovoljavaju-

ćih učinaka. Pacijenti nisu skloni niti jednom od ovih dvaju oblika hranjenja i često odgađaju njihovu primjenu¹⁰³. PEG se preporučuje kod gubitka tjelesne mase za 10 %. PEG treba postaviti na početku bolesti (kod FVC-a iznad 50 %) jer se tijekom vremena slabe respiratorni mišići i mišići abdominalne stijenke, pa raste broj komplikacija postupka. Nazogastrična sonda je relativno neinvazivna opcija, ali je limitirana zbog potrebe za učestalim mijenjanjem, stoga se preporučuje samo za kratkotrajnu primjenu.

Palijativna skrb

Multidisciplinarni pristup u okvirima palijativne skrbi može poboljšati kvalitetu života oboljelog i njegovih bližnjih¹⁰⁴. Palijativnu skrb treba uključiti u brigu za oboljelog i njegove bližnje što prije nakon postavljanja dijagnoze, kako bi se postigla najbolja moguća kvaliteta života pacijenta i njegove obitelji. Palijativna skrb podrazumijeva pružanje prave informacije na pravi način radi lakšeg suočavanja s tom smrtnom bolešću, odgovore na sva moguća pitanja, od uzroka nastanka bolesti do načina djelovanja lijekova, pa do socijalnih, ekonomskih, pravnih i duhovnih aspekata¹⁰⁵. Neophodan je interdisciplinarni timski rad, trajna edukacija i psihološka potpora zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja koje radi s tim pacijentima¹⁰⁶.

U timu za palijativnu skrb neophodni su obiteljski liječnik, neurolog ili specijalist palijativne skrbi, medicinska sestra s iskustvom u palijativnoj skrbi, socijalni radnik, okupacijski terapeut, fizioterapeut, psihijatar, klinički patolog, dijetetičar, farmakolog i drugi stručnjaci (stručne osobe za masažu i sl.). Važno je imati na umu da, ako već ne možemo bolest izliječiti, možemo ublažiti neke od njezinih simptoma i time barem dijelom pomoći oboljelom i njegovoj obitelji.

LITERATURA

1. Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:364-8.
2. Visser J, de Jong JM, de Visser M. The history of progressive muscular atrophy: Syndrome or disease? *Neurology* 2008;70:723-7.
3. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66:647-53.
4. Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJ. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscular Dis* 2012;2012:1-14.
5. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001;191:3-9.
6. Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2009;165:627-40.
7. Cima V, Logroscino G, D'Ascenzo C, Palmieri A, Volpe M, Briani C et al. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur J Neurol* 2009;16:920-4.
8. Marin B, Gil J, Preux PM, Funalot B, Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:216-20.
9. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72:725-31.
10. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R et al. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SE-ALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007;29:44-8.
11. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:33-7.
12. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Couratier P, Mitchell JD et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:6-11.
13. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003;22:217-28.
14. Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Eisen AA, Sham PJ (eds). *Motor Neuron Disorders and related diseases*. Amsterdam: Elsevier, 2007;249-68.
15. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118:707-19.
16. Liu MS, Cui LY, Fan DS, Chinese ALS Association. Age at onset of amyotrophic lateral sclerosis in China. *Acta Neurol Scand* 2014;129:163-7.
17. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 2007;68:141-5.
18. Kihira T, Yoshida S, Okamoto K, Kazimoto Y, Ookawa M, Hama K et al. Survival rate of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Prefecture, Japan, 1966 to 2005. *J Neurol Sci* 2008;268:95-101.
19. Anderson PM. Genetic Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor Neurone Disease. In: Shaw PJ, Strong MJ (eds). *Motor Neuron Disorders*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003:207-8.
20. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986;36:511-7.
21. Gros-Louis F, Gaspar C, Rouleau GA. Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:956-72.

22. Shaw CE, Arechavala-Gomez V, Al-Chalabi A. Familial amyotrophic lateral sclerosis. In: Eisen AA, Shaw PJ (eds). *Motor Neuron Disorders and Related Diseases*. Amsterdam: Elsevier, 2007;279-80.
23. Gouveia LO, De Carvalho M. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: A distinct nosological entity? *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:323-7.
24. Orban P, Devon RS, Hayden MR, Leavitt BR. Chapter 15 Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2007;82:301-12.
25. Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, Ding Y, Scavina M, Crain B et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 1998;62:633-40.
26. Kuzuhara S. Revisit to Kii ALS--the innovated concept of ALS-Parkinsonism-dementia complex, clinicopathological features, epidemiology and etiology. *Brain Nerve* 2007;59:1065-74.
27. Chen KM. Disappearance of ALS from Guam: implications for exogenous causes. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35:1549-53.
28. Wharton S, Ince PG. Pathology of Motor Neurone Disorders. In: Shaw PJ, Strong MJ (eds). *Motor Neuron Disorders*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003; 17-41.
29. Ince PG. Neuropathology. In: Brown RJ, Meininger V, Swash M (eds). *Amyotrophic lateral sclerosis*. London: Martin Dunitz, 2000;83-112.
30. Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, Yamada M, Hayashi S, Morita T et al. Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 2003;13:10-22.
31. Ince PG, Wharton SB. Cytopathology of the motor neuron. In: Eisen AA, Shaw PJ (eds). *Motor neurone disorders and related diseases*. Amsterdam: Elsevier, 2007;89-110.
32. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003;60:1252-8.
33. Bunina TL. On intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1962;62:1293-9.
34. Leigh PN, Whitwell H, Garofalo O, Buller J, Swash M, Martin JE et al. Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. *Brain* 1991;114: 775-8.
35. Baumer D, Hilton D, Paine SM, Turner MR, Lowe J, Talbot K et al. Juvenile ALS with basophilic inclusions is a FUS proteinopathy with FUS mutations. *Neurology* 2010;75:611-8.
36. Matsuoka T, Fujii N, Kondo A, Iwaki A, Hokonohara T, Honda H et al. An autopsied case of sporadic adult-onset amyotrophic lateral sclerosis with FUS-positive basophilic inclusions. *Neuropathology* 2011;31:71-6.
37. Julien JP. Neurofilaments and motor neuron disease. *Trends Cell Biol* 1997;7:243-9.
38. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1046-57.
39. Cozzolino M, Ferri A, Carri MT. Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10: 405-43.
40. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
41. Cozzolino M, Ferri A, Valle C, Carri MT. Mitochondria and ALS: implications from novel genes and pathways. *Mol Cell Neurosci* 2013;55:44-9.
42. Broom WJ, Jonson DV, Auwarter KE, Iafate AJ, Russ C, Al-Chalabi A et al. SOD1A4V-mediated ALS: absence of a closely linked modifier gene and origination in Asia. *Neurosci Lett* 2008;430:241-5.
43. Li Q, Spencer NY, Pantazis NJ, Engelhardt JF. Alsin and SOD1(G93A) proteins regulate endosomal reactive oxygen species production by glial cells and proinflammatory pathways responsible for neurotoxicity. *J Biol Chem* 2011;286:40151-62.
44. Morotz G, De Vos KJ, Vagnoni A, Ackerly S, Shaw CE, Miller CC. Amyotrophic lateral sclerosis-associated mutant VAPBP56S perturbs calcium homeostasis to disrupt axonal transport of mitochondria. *Hum Mol Genet* 2012;21:1979-88.
45. Padhi AK, Jayaram B, Gomes J. Prediction of functional loss of human angiogenin mutants associated with ALS by molecular dynamics simulations. *Sci Rep* 2013;3: 1225.
46. Lattante S, Rouleau GA, Kabashi E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. *Hum Mutat* 2013;34:812-26.
47. Yamamoto M, Tanaka F, Sobue G. Gene expression profile of spinal ventral horn in ALS. *Brain Nerve* 2007; 59:1129-39.
48. Cronin S, Greenway MJ, Andersen PM, Hardiman O. Screening of hypoxia-inducible genes in sporadic ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:299-305.
49. Lai C, Xie C, McCormack SG, Chiang HC, Michalak MK, Lin X et al. Amyotrophic lateral sclerosis 2-deficiency leads to neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis through altered AMPA receptor trafficking. *J Neurosci* 2006;26:11798-806.
50. Lacković Zdravko. Ekscitacijske aminokiseline. Neurotransmitori u zdravlju i bolesti. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1994;185-214.
51. Guegan C, Przedborski S. Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Invest* 2003;111: 153-61.
52. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990;28:18-25.
53. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995;4:209-16.
54. Smith RG, Mattson MP, Stanley H Appel SH. Presence of 4-hydroxynonenal in cerebrospinal fluid of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1998;44:696-9.
55. Hideo Tohgi TA, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-ni-

- trotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:129-31.
56. Simpson EP, Yen AA, Appel SH. Oxidative Stress: a common denominator in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:730-6.
 57. Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu LA, Bowling AC, Baik MJ, MacGarvey U et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1997;69:2064-74.
 58. D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2013;65:509-27.
 59. Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Millul A, Mitche D. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:289-92.
 60. Trojsi F, Monsurro MR, Tedeschi G. Exposure to environment toxicans and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis state of the art and research perspectives. *Int Mol Sci* 2013;14:15286-311.
 61. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr, Matkin C. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol* 2000;151:156-63.
 62. Freedman MD, Kuncel RW, Weinstein SJ, Malila N, Virtamo J, Albanes D. Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:246-51.
 63. Okamoto K, Kihira T, Kobashi G, Washio G, Sasaki S, Yokoyama T et al. Fruit and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology* 2009;32:251-6.
 64. Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis *Neurology* 2008;70:1984-90.
 65. Almer G, Guegan C, Teismann P, Naini A, Rosoklija G, Hays AP et al. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:176-85.
 66. Robertson J, Beaulieu JM, Doroudchi MM, Durham HD, Julien JP, Mushynski WE. Apoptotic death of neurons exhibiting peripherin aggregates is mediated by the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha. *J Cell Biol* 2001;155:217-26.
 67. Vannucci P, Castiglioni M, Filidei M, Riccioni N. Amyotrophic lateral sclerosis in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Minerva Med* 1997;88:167-70.
 68. Elliott JL, Snider WD. Motor neuron growth factors. *Neurology* 1996;47:S47-53.
 69. Oppenheim RW. Neurotrophic survival molecules for motoneurons: an embarrassment of riches. *Neuron* 1996;17:195-7.
 70. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72:725-31.
 71. Drigo D, Verriello L, Clagnan E, Eleopra R, Pizzolato G, Bratina A et al. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli Venezia Giulia, Italy, from 2002 to 2009: a retrospective population-based study. *Neuroepidemiology* 2013;41:54-61.
 72. Zimmerman EK, Eslinger PJ, Simmons PJ, Simmons Z, Barret AM. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn Behav Neurol* 2007;20:79-82.
 73. Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:629-31.
 74. del Aguila MA, Longstreth WT Jr, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-9.
 75. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H et al. The natural history of primary lateral sclerosis *Neurology* 2006;66:647-53.
 76. Higashihara M, Sonoo M. Electrodiagnosis of ALS. *Brain Nerve* 2007;59:1031-41.
 77. Inghilleri M, Iacovelli E. Clinical neurophysiology in ALS. *Arch Ital Biol* 2011;149:57-63.
 78. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kamakura K, Inoue K et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle Nerve* 2012;45:175-82.
 79. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD004157.
 80. Lo Coco D, La Bella V. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19:760-3.
 81. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005;65:586-90.
 82. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003;60:1094-7.
 83. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2582-94.
 84. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Restagno G, Ossola I, Brunetti M et al. Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal lobar dementia in 3 families with p.Ala382ThrTARDBP mutations. *Arch Neurol* 2010;67:1002-9.
 85. Jelsone-Swain L, Persad C, Votruba KL, Weisenbach SL, Johnson T, Gruis KL et al. The Relationship between Depressive Symptoms, Disease State, and Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Psychol* 2012;3:542.
 86. Turner MR, Talbot K. Mimicks and chameleons in motor neuron disease. *Pract Neurol* 2013;13:153-64.
 87. Cohen-Adad J, Zhao W, Keil B, Ratai EM, Triantafyllou C, Lawson R et al. 7-T MRI of the spinal cord can detect lateral corticospinal tract abnormality in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2013;47:760-2.
 88. Iwata NK. Objective markers for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain nerve* 2007;59:1053-64.
 89. Brooks BR. 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. *J Neurol Sci* 1994;124(Suppl):96-107.
 90. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revisited criteria for the

- diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9.
91. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
 92. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:191-206.
 93. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001447.
 94. Andersen P, Abrahams S, Borasio G, Carvalho M, Chiò A, Van Damme P et al. EFNS guidelines on the clinical management of Amyotrophic lateral sclerosis(MALS)-revisited report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19:360-75.
 95. Scherubl MC, Hellweg R. Neurotrophic factors – a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Curr Med Chem* 2007;14:2318-29.
 96. Mitsumoto H. A strategy to develop effective ALS therapy. *Brain Nerve* 2007;59:383-91.
 97. Berry JD, Shefner JM, Conwit R, Schoenfeld D, Keroack M, Felsenstein D et al. Design and initial results of a multi-phase randomised trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e61177.
 98. Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2013;33:491-504.
 99. Perez T. Neuromuscular disorders – assessment of the respiratory muscles. *Rev Neurol* 2006;162:437-44.
 100. Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006;66:1211-7.
 101. Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, Vial C, Petitjean T, Bouhour F et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59:164-71.
 102. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 2012;28:959-66.
 103. Eisen A, Krieger C. Ethical considerations in the management of amyotrophic lateral sclerosis. *Prog Neurobiol* 2013;110:45-53.
 104. Zidar J. Palijativno zbrinjavanje pacijenata s amiotrofičnom lateralnom sklerozom. *Glas pul boln* 2009;5:143-4.
 105. Bilić E. Palijativna skrb za oboljele od neuromuskularnih bolesti. *Neurol Croat* 2011;60:155-63.
 106. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001;19:829-47.