

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**

**УМБАЛ “Александровска”, Неврологична клиника**

**Д-р Стайко Иванов Сарафов**

**КЛИНИЧНИ, ЛАБОРАТОРНИ,  
ИНСТРУМЕНТАЛНИ И  
ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ  
АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА  
СКЛЕРОЗА**

**Дисертация**

**за присъждане на образователна научна степен “Доктор”**

Научен ръководител  
проф. Елена Цветанова, дмн

София, 2003г.

## II. СЪКРАЩЕНИЯ

1. АЛАТ - аланинаминотрансфераза
2. АЛС - Амиотрофична латерална склероза
3. Алб. - албумин
4. АСАТ - аспартатаминотрансфераза
5. ВНС - вегетативна нервна система
6.  $\alpha$ 2-мг - алфа 2 – макроглобулин
7. ДЕ - двигателна единица
8. ДИ - доверителен интервал
9. ДХ - детрузорна хиперрефлексия
10. ЕМГ - електромиография
11. Иг - имуноглобулини
12. ИгА - имуноглобулин А
13. ИгГ - имуноглобулин G
14. ИгМ - имуноглобулин М
15. КАТ - компютърна аксиална томография
16. КК - креатинкиназа
17. КЛБ - кръвно-ликворна бариера
18. ЛДХ - лактатдехидрогеназа
19. МРТ - магнитно-резонансна томография
20. НС - нервна система
21. ОБ - общ белтък
22. ПДН - периферен двигателен неврон
23. СКО - симпатиков кожен отговор
24. СНАП - сетивен нервен акционен потенциал
25. СОД1 - супероксиддисмутаза-1
26. ЦДН - централен двигателен неврон
27. ЦНС - централна нервна система
28. FVC - форсиран витален капацитет

## ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### III.1. Исторически преглед.

Едни от първите съобщени случаи на заболяването са Goldblatt, Tyler и Shefner, позовавайки се на данни на Charles Bell от 1924 година. Клиничната картина е описана от Bell и Duchenne през 1830 година и от Duchene. През 1940 (**Williams** и **Windebank** 1994; **Tandan** 1996), а през 1850 година Agar, позовавайки се на случаи на Bell и Duchenne, въвежда термина “прогресивна мускулна дистрофия”. Анализът на случаите на Agar показва, че това е хетерогенна група болни включващи полимиозит, сифилис, оловно отравяне, класическа АЛС и прогресивна мускулна дистрофия. Патологоанатомичните промени при АЛС са дадени от Cruveilhier през 1853 година. През 1860 година Duchenne разграничава прогресивната мускулна атрофия от прогресивната булбарна парализа (**Williams** и **Windebank** 1994). Разграничаването на АЛС от прогресивна мускулна дистрофия е направено от Charcot и Joffroy през 1869 и 1873. Приема се, че най-характерните белези на заболяването са дадени за първи път през 1869 година (**Walling** 1999). Първите съобщения за аутопсии на болни с АЛС, извършени от Duchenne и Joffroy, Leyden и Charcot 1870. Между 1872 и 1874 година Charcot в свои лекции изяснява патологоанатомичните и клиничните характеристики на заболяването, като отбелязва връзката между тях, описва в детайли и булбарния синдром. През 1874 година въвежда термина “амиотрофична латерална склероза” и термина “първична латерална склероза”. Той диференцира АЛС от прогресивната мускулна атрофия (**Rowland** 2001). През 1886-1888 Gowers използва термина “болест на двигателния неврон”, но Brain го налага като синоним при АЛС през 1933 година, макар че според **Thompson** и **Swash** (2001) терминът е въведен от Brain през 1962 година. Различните варианти на увреди на централния и периферния двигателен неврон и различните начални локализации на заболяването определят клиничните разновидности на болестта. Този въпрос е стоял с най-голяма сила до 1989 година, когато са приети El Escorial критериите за заболяването, впоследствие допълнени с Airlie House критериите.

### III.2. Етиология

Съвременните разбирания за АЛС разделят заболяването на големи групи: спорадична, фамилна, с или без дефекти в гена, кодиращ цитоплазмената супероксиддисмутаза 1 (СОД1 / Cu/ZnSOD1) и т.нар. географски изолати. Етиологията на всяка от тях е различна.

За етиологията на спорадичната форма няма единно становище. Една от тенденциите е да се търсят дефекти в определени гени. Според другата, развитието на спорадичната форма се свързва с причинни фактори от заобикалящата среда, с екзогенен и ендогенен характер. И при едната и при другата форма се предполага дълга експозиция, съчетана с генетично детерминирана биохимична възприемчивост към оксидативен стрес (**Gracham et al.** 1997). Според **Walling** (1999) в отделните случаи етиологията на спорадичната форма е различна.

В по-старите литературни източници заболяването се свързва с едно или друго ендокринно нарушение или хормонални въздействия. Най-често се акцентира на нарушения във функциите на щитовидната жлеза, паращитовидните и половите жлези, андрогенните рецептори (**Williams и Windebank** 1994; **Tandan** 1996; **Roman** 1996). Независимо от липсата на ясно определена връзка с ендокринни заболявания, такава все още продължава да се предполага (**Jackson et al.** 1998; **Militello et al.** 2002).

През 1981 г. Apple (**Ono et al.** 1998) излага хипотеза, според която липсата или намален достъп на трофични фактори до невроните води до тяхната дегенерация, като възможна причина за това е намалената им генна експресия. До този момент са известни следните класове трофични фактори: неутротрофини, цитокини, трансформиращи растежни фактори, инсулиноподобните невротрофични фактори I (миотрофин) и II, глиалните трофични фактори, хепатоцитния растежен фактор и фактора, освобождаван от пигментния епител (PEDF) (**Bello-Haas et al.** 1998; **Kokontis и Gutmann** 2000; **Beck et al.** 2001). Все още не съществува единна теория, обясняваща заболяването с един или друг трофичен фактор.

В литературата има противоречиви данни за цитотоксичните ефекти на серум и ликвор от болни върху клетъчни култури от мотоневрони, с развитие в тях на дегенеративни промени (**Couratier et**

al. 1993; **Williams** и **Windebank** 1994; **Tandan** 1996). Причина за цитотоксичността са вероятно антитела (**Gredal et al.** 1996; **Shahani et al.** 1998; **Talbot** 2002). Токсичните ефекти най-вероятно се дължат на високите нива на глутамата в ликвора при болни със спорадична АЛС (**Rowland** и **Shneider** 2001) и се медиират от глутаматните постсинаптични рецептори

Много често се изтъква и значението на различни екзогенни токсични фактори. Обсъждат се тежки метали като олово, мед, цинк, кадмий, манган, арсен, живак, алуминий и други. Най-голямо внимание се отделя на оловото, поради причиняваните от него АЛС подобни синдроми (**Williams** и **Windebank** 1994; **Appel** и **Appel** 1994; **Rowland** и **Shneider** 2001). Някои автори установяват увеличени концентрации на някои от тези елементи в серум и ликвор на болните, в сравнение със здрави или болни от други неврологични заболявания (**Sood et al.** 1990; **Yoshida et al.** 1995; **Kanias et al.** 1997; **Kapaki et al.** 1997). Допуска, че при дълга експозиция, макар и в минимални дози, тежките метали се натрупват в НС (**Pamphlett** и **Waley** 1996). Следва намаляване на антиоксидантната защита (**Olanow** и **Arendash** 1994). Поради денатуриране на СОД1, следва усилване на глутаматната ексцитотоксичност (**Pamphlett** и **Waley** 1996; **Bar et al.** 2001). Високите нива на methallothionein в мозъчната тъкан се смята като сигурен белег за експозиция към тежки метали. Други автори изследват някои от посочените елементи в проби от гръбначен мозък на болни. (**Kasarskis et al.** 1995). **Bergomi et al.** 2002 не намират никаква връзка между рискът от развитие на АЛС и концентрацията на кадмия, олово, мед, цинк, манган, селен, хром, кобалт, желязо и алуминий.

В последно време се дискутира повишената физическа активност. Обсъжда се повишен риск от развитие на заболяването у хора с повишена физическа активност и свързан с него травматизъм – професионален, хирургичен, механичен, електричен, спортен (**Chancellor et al.** 1993; **Appel** и **Appel** 1994; **Roman** 1996; **Riggs** 1996). Други автори не приемат тази връзка (**Longstretch et al.** 1998). Описани са случаи на поява на заболяването след травматичен момент в рамките на няколко месеца (**Riggs** 2001). В подкрепа на тази хипотезата са данните за

развитие на апоптоза след травматични увреди. Въпросите за травмата са разглеждани и в миналото подробно от **И.Георгиев** (1963). Предполага се още, че ексцесивните мускулни съкращения за предизпозиция за смърт на мотоневроните.

Дискутира се ролята на различни химически и физикални вредности срещани в различни промишлени производства, съчетани с изразена физическа работа и комбинирана с механичен травматизъм. Това предполага не толкова изолирано, а комбинирано действие на повечето от проучваните външни фактори. В тези случаи асоциацията между тях и заболяемостта е по-често налице за мъжкия пол. Това обяснява предиспозицията на мъжете към по-честото развитие на заболяването (**Strickland et al.** 1996; **Thompson** и **Swash** 2001). Автори като **Gracham et al.** 1997 смятат, че повечето от факторите на околната среда са рискови за развитие на заболяването, но има и такива с протективна роля. Само действие на фактори от околната среда не е достатъчно, а е необходимо и наличие на генетично детерминирана възприемчивост за развитие на спорадичната АЛС.

В литературата не са редки описанията за развитие на заболяването след увреди от електрически ток. (**Станоева** и **Титянова** 1998; **Jafari et al.** 2001). Независимо от сравнително лесното получаване на увреждащия ефект от този физичен фактор, описания на опитни модели на заболяването от електрически увреждания не се намират. Уврежданията от електрически ток предизвикват два типа нарушения (**Rowland** 1994; **Jafari et al.** 2001). От една страна се развиват типични и класически случаи на АЛС. Втория тип поражения се характеризират с увреда само на ПДН, наличие на сетивни нарушения, стационаране или обратно развитие на симптомите (**Sirdofsky et al.** 1991; **Miyoshi et al.** 2000). Най-често началото на оплакванията съвпада с мястото на увредата. Много редки са съобщенията за АЛС по време на втората половина на бременността и след раждане (**Tyagi et al.** 2001). Обратното развитие (**Vincent et al.** 1995) при тези случаи, макар частично, поставя въпроса дали се касае за токсична или имунна генеза на нарушенията.

Хроничните, персистиращи вирусни инфекции също се обвиняват като етиологичен агент. Посочват се ентеровируси, аденовируси,

херпесни вируси, човешкия лимфотропен вирус тип 1 или други причинители на хронични инфекции. В подкрепа на вирусната етиология се изтъкват изолирането на вирусни частици или вирусна РНК с верижна полимеразна реакция (**Woodall et al.** 1994) и изолирането на вирусна РНК от гръбначен мозък на починали болни (**Rowland** и **Shneider** 2001; **Silani et al.** 2001; **Talbot** 2002). Самите вируси не са изолирани (**Appel** и **Appel** 1994; **Tandan** 1996) и това се обяснява с ниското ниво на репликация на вирусите, недоловимо със стандартните методи (**Leigh** 1994; **Woodall et al.** 1994). Предполага се и индиректен механизъм на вирусните инфекции, които при персистирането си в клетката, нарушават имунния отговор и включват каскадата на клетъчната смърт, с или без участието на NO (**Sola et al.** 2002). От бактериалните агенти, като най-честата причина се сочи инфекцията с *Borrelia burgdorferi*. Лаймската борелиоза протича със засягане на ЦДН и ПДН, но не води до типичната картина на АЛС (**Rowland** и **Shneider** 2001). По-скоро се развива картина подобна на АЛС, която се характеризира с доминираща увреда на ПДН, специфични антитела в серум и ликвор и възпалителни нарушения в ликвора. (**Hemmer et al.** 1997; **Christova et al.** 2000).

### III.3 Патогенеза

Патогенетичните механизми при АЛС са едни от най-трудните и най-интензивно проучваните въпроси. В литературата съществуват различни, понякога привидно противоречиви теории за патогенетичните аспекти на болестта. Две от тях привличат най-голямо внимание: глутаматната екситотоксичност, и токсичността на свободните радикали в резултат на променената активност на супероксид дисмутаза 1. Между посочените механизми в последно време се очертава все по-тясна причинно-следствена връзка.

#### **Свободни радикали**

Тази хипотеза се свързва с наличен генен дефект засягащ гена на СОД1, който променя активността на ензима. Последният е хетерогенен и има три форми: СОД1, СОД2 и СОД3. Той е съществен за всички еукариотни клетки и функционира като хомодимер (съставен от две идентични субединици) (**Harris** 1999). Всяка молекула на ензимния

белтък съдържа един атом Zn и един атом Cu. Основната функция е катализиране превръщането на супероксидния анион ( $O_2^{\cdot-}$ ) във водороден прекис ( $H_2O_2$ ). По-голямата част от образувания  $O_2^{\cdot-}$  се превръща във водороден прекис в резултат на неензимна или посредством СОД1 трансформация. При нормални условия  $H_2O_2$  се превръща във вода под действието на каталазата или глутатион пероксидазата. При трансформацията на супероксидните радикали се получава и кислород (**Bernadette et al.** 1999; **Rowland** и **Shneider** 2001).

Характерна черта на оксидативния стрес е повишеното образуване на кислородни радикали – супероксиден анион (супероксид), хидроксилен радикал и водороден прекис (**Bergeron** 1999). Образуват се в резултат на нормални или абнормни метаболитни процеси, използващи молекулен кислород. Супероксидът, пероксинитритът и хидроксилният радикал могат да реагират с белтъци, нуклеинови киселини и ненаситени мастни киселини. Увредата на клетките се развива при небалансираност в продукцията на тези съединения, успоредно с намаляване възможността на антиоксидантната защита на клетката да ги неутрализира.

Супероксидният анион съдържа нечифтен електрон, който е основа за високата му ефективност. Натрупването в клетката на  $O_2^{\cdot-}$  активира каскада от оксидативни реакции. Самостоятелно супероксидният анион може да взаимодействува с тежки метали, например Fe или с азотен окис (NO), като се образува пероксинитрит ( $ONOO^{\cdot-}$ ). Последният е силно реактивоспособен и може да взаимодейства с тежки метали и да генерира високо реактивни хидроксилни радикали.

Фамилната АЛС се свързва с генен дефект, засягащ СОД1. Нарушената функция на СОД1 води до генериране на свободни радикали и до нарушаване хомеостазата на тези радикали (**Bellerocche et al.** 1996). Мутациите скъсяват живота на СОД1 и намаляват функционалната му активност (**Siddique** и **Hantati** 1995). При болни с фамилна АЛС и мутации в гена за СОД1 серумната активност на ензима е намалена под 50% от нормата (**Harris** 1999). Причина за заболяването не е толкова намалената активност, колкото придобити от мутантната СОД1 токсични



качества в резултат на мутацията (**Harris 1998; Rowland и Shneider 2001**). Мутантната СОД1 има усилен пероксидазна активност - свръхпродуцира водороден прекис като го превръща в хидрогенен радикал (**Shaw 1999; Siciliano et al. 2001**) и катализира образуването на пероксинитритен радикал (**Harris 1998**). Образуваният пероксинитрит може да образува междинни азотни съединения, за субстрат на които се използват тирозиновите остатъци на белтъците (**Harris 1998, Bernadette et al. 1999**). Нитрираните тирозини имат отношение към неврофиламентите на неврона и тирозиновите рецептори. В тъканите на болни е доказано имунохистохимично увеличено количество на свързани с белтък нитротирозини (**Harris 1998**). Пероксидацията, образуването на хидроксилни радикали и нитрацията на тирозина от СОД1 се означават като про-оксидантна активност (**Rowland и Shneider 2001**). Така мутантния ензим действа вече не толкова като чистач на свободните радикали, а като техен индуктор. Мутантната СОД 1 генерира получаването на азотен йон от  $\text{ONOO}^-$ . Азотният йон нитрира тирозиновите остатъци и така се получава оксидативната увреда на белтъците (**Siciliano et al. 2001**)

Мутантната СОД1 може да катализира окислението на субстрати, като не е задължително  $\text{H}_2\text{O}_2$  да бъде първия оксидант в тази верига. Алтернативни оксиданти могат да бъдат пероксинитрита или органични оксиданти, действащи по същия начин (**Wiedau-Pazos et al. 1996г**). Ако СОД1 използва като субстрат пероксинитрита, тогава следва абнормна нитрация на тирозина с последващи увреди на протеините.

Мутацията дестабилизира активния център и цялата белтъчна молекула на ензима на мястото на димерния контакт (**Belleroche et al. 1996; Ince et al. 1998; Estevez et al. 1999**). Това води до намалено свързване на  $\text{Cu}^{2+}$ , нарушаване на каталитичната активност на ензима и различни процеси на белтък-белтъчни взаимодействия, развиващи се около мутантната СОД1 или до повишена експозиция на активния център (**Harris 1998; Ince et al. 1998**). Медният атом е разположен в активния център и медира каталитичния процес осъществяван от ензима (**Rowland и Shneider 2001**). Промените в белтъчния център обуславят намалена сила на свързване на  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  йони.

Несвързаният  $\text{Cu}^{2+}$  йон има възможност да предизвика оксидативна увреда на тъканите като предшественик на свободни радикали и така да инициира апоптозата в мотоневроните (**Wiedau-Pazos et al.** 1996; **Harris** 1998). При мутации афинитетът на активния център към  $\text{Zn}^{2+}$  намалява 5 до 50 пъти. Това води до по-малки възможности на мутантния ензим да очисти супероксида и образувания NO. В резултат способността на ензима да изчиства свободните радикали силно намалява и се увеличава нитрирането на тирозина (**Estevez et al.** 1999; **Rowland** и **Shneider** 2001). В гръбначния мозък на болни със спорадична и фамилна АЛС са установени повишени нива на свободния нитротирозин (**Rowland** и **Shneider** 2001).

Мутацията води и до дестабилизация и денатурация на белтъчната молекула на СОД1 (**Vlemincks et al.** 2002), с което се обяснява токсичната ѝ активност (**Siciliano et al.** 2002) върху клетъчните функции. Поради промените в активния център мутантния ензим с много по-голяма лекота влиза във взаимодействие със субстрати. Смята се, че мутантния ензим може да реагира и с други вещества, които при нормални условия не би трябвало да служат като субстрати.

Водородният прекис може да се образува и от няколко оксидазни ензими, включително аминокиселинни оксидази и ксантин-оксидази (**Halliwell** 1994). Ненаситените мастни киселини са обект за атака от страна на свободните радикали. Реакциите на радикалите с мастните киселини води до извличането от тях на хидрогенов радикал и отделянето на радикал, съдържащ въглерод. По този начин се поставя началото на липидната пероксидация. В условията на недостатъчно количество кислород липидната пероксидация продължава като конюгирани диени, комбинирани с  $\text{O}_2$  и се образуват допълнителни органични пероксидни радикали. Така се създава ефект на самоподдържане на процеса на липидна пероксидация. Образованите липидни пероксиди увреждат мембранните липиди, мембранните и клетъчните белтъци и нарушават стабилността на мембраните (**Heintz** и **Zoghbi** 2000). Пероксидните радикали могат да атакуват и нуклеинови киселини, рецептори, съединения изпълняващи различни функции (ензими, транспортни белтъци, вторични посредници и други).

Холестеролът също може да се окисли. Пероксинитритът може да предизвика окисление на –SH групи.

В генерирането на свободни радикали значение има и митохондриалната дисфункция (**Hobbs** 1999). При оксидативен стрес митохондриалните електронни вериги стават източник на високо енергитични свободни електрони, в резултат на което се образува  $H_2O_2$ . Установена е повишена активност на едни и намалена активност или инхибиция на други електронни комплекси на митохондриалните дихателни вериги (**Wiedemann et al.** 1998; **Vielhaber et al.** 1999; **Appel et al.** 2001; **Swerdlow** 2002). Гените, кодиращи петте митохондриални електронни вериги, асоциирани с вътрешната митохондриална мембрана, имат много по-голяма мутагенна склонност и много по-слабо ефективни възстановителни механизми. Има данни за установяване на делеции и намалени нива на митохондриалната ДНК (**Rowland** и **Shneider** 2001; **Swerdlow** 2002). Промените в митохондриите се обясняват с промени в активността на митохондриалната СОД (мембранно асоциирана), което означава, че при АЛС СОД1 не е единственият засегнат изоензим. Предполага се, че и митохондриалната СОД също се уврежда в резултат на атака от страна на свободните радикали (**Vielhaber et al.** 2000). При натоварване на митохондриите с  $Ca^{2+}$  се усилва освобождаването на хидроксилни радикали и намалява синтезата на АТФ. При АЛС е налице повишена вътреклетъчна концентрация на  $Ca^{2+}$  не само в терминалите на невроните, а също и в мускулите на болните (**Appel et al.** 2001). Натрупването на вътреклетъчен  $Ca^{2+}$  във високи концентрации, води до дисфункцията на митохондриалния електронен транспорт по дихателната верига. В резултат на това се уврежда окислителното фосфорилиране и намаляват вътреклетъчните енергийни нива. При увреден основен вътреклетъчен енергиен метаболизъм, ограниченото енергийно захранване е недостатъчно да възстанови състоянието на покой на деполяризираните невронални мембрани, особено на постсинаптичните им участъци. При такава хронична парциална деполяризация, лигандната врата на йонните канали е неспособна да предотврати бавното движение на вода и йони в двете посоки на невроните, което води до протрахирана деструкция на неврона (**Whetsell** 1996). Няма единно становище дали

промените в митохондриите са първични или вторичен феномен, но е ясно, че мутантната СОД1 може да увреди митохондриите в резултат на директен токсичен ефект върху тях (**Hobbs 1999; Rowland и Shneider 2001; Siciliano et al. 2002**). На противоположно мнение са обаче **Kong и Xu 1998**, според които токсичността на СОД1 се медира от увредата в митохондриите на двигателните неврони. Образоването на свободни радикали е възможно и по други пътища (**Bergeron 1999**)

Дискутира се повишеното ниво на вътреклетъчния  $\text{Ca}^{2+}$ , който играе централна роля в процеса на мозъчната смърт (**Heintz и Zoghbi 2000**). При условията на енергиен срив и увеличено ниво на вътреклетъчен  $\text{Ca}^{2+}$ , ксантин-дехидрогеназата се конвертира до ксантин-оксидаза посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -зависими протеази. Полученият  $\text{H}_2\text{O}_2$  се разпада бавно, но процесът се ускорява при наличието на  $\text{Fe}^{2+}$ . Разпадането на  $\text{H}_2\text{O}_2$  нормално се осъществява от СОД1, глутатион пероксидазата и каталазата. Всички три изоформи на СОД намаляват риска от образуването на ОН. Каталазата и глутатион-пероксидазата отстраняват интрацелуларния  $\text{H}_2\text{O}_2$  като го разграждат до  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{O}_2$ . Глутатион-пероксидазата допълнително отговаря и за обезвреждането на липидните пероксидни радикали.

Според **Brown и DPhil (1997)** процесът на мозъчна смърт може да се раздели на 4 фази. В първата се включват един или повече патогенетични механизми. През втората е налице пропация, самоподдържане и самогенериране на процеса. В третата фаза настъпва смърт за някои от мотоневроните, вероятно поради: изтичане на калциеви йони през клетката, спад на енергийната продукция и апоптоза. Четвъртата фаза се изразява в разпространение на процеса към съседни групи неврони. Предполага се, че в първите две фази главните движещи сили на дегенеративния процес са оксидативните токсични ефекти, докато в последните две фази движещата сила е глутаматергичната ексцитотоксичност.

#### **Глутаматна ексцитотоксичност**

В някои географски райони (остров Гуам) невротоксични съединения се съдържат в храната (аминокиселината МВАА или  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine в балмовото брашно)

Известно е, че ексцесивни количества глутамат възбуждат мотоневроните до степен на токсичност (**Whetsell** 1996). Тази свръхвъзбудимост води до загиване на глутамат-ергичните неврони. Съществена роля в този процес играят глутамат-ергичните рецептори. Глутаматните рецептори, които при свързването си отварят йонни канали, се означават като йонотрофни. Тези индуциращи, вътреклетъчни метаболитни промени, се наричат метаботрофни. Йонотрофните глутамат-ергични рецептори се разделят на NMDA (N-methyl-D-aspartate) и non-NMDA рецептори. Към последните се включват KA (kainic acid) и AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) рецепторите. Non-NMDA рецепторите позволяват инфлукс на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  йони, докато NMDA рецепторите позволяват инфлукс и на  $\text{Ca}^{2+}$  йони от екстрацелуларните пространства. Пермеабилитетът на не-NMDA рецепторите за  $\text{Ca}^{2+}$  варира в зависимост от субединиците на рецептора (**Rowland** и **Shneider** 2001). Калцият медира ефектите на глутаматните рецептори. Активирането на NMDA рецепторите води до забавени токсични ефекти, индуцирани от вътреклетъчното натрупване на калций. Ексцесивната глутаматна концентрация може да предизвика и вътреклетъчни метаболитни увреди, независими от йонния инфлукс. Йонотрофните рецептори са изградени от седем различни субединици (хетеродимер). При комбинирането на отделните субединици е възможно припокриване или разминаване във физиологичните отнасяния на NMDA и non-NMDA рецепторите. Всеки метаботрофен рецептор е съставен от една субединица, изградена от 7 трансмембранно разположени участъка. При стимулиране на рецептора, следва повишаване нивото в клетката на вторичния посредник посредством G-протеина, което е нормалният механизъм на метаботрофния рецептор (**Whetsell** 1996).

Глутаматната екситотоксичност се обуславя от нарушения транспорт на глутамата в синаптичната цепка и по-точно нарушения баланс между процесите на активация на рецепторите и обратния захват на глутамата (**Maragakis** и **Rothstein** 2001). Транспортът на глутамата е зависим от  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  и транспортни белтъци. Транспортните поддържат ниска концентрация на глутамата в синаптичната цепка и имат изключително постсинаптична локализация. Идентифицирани са пет

различни типа. Глутаматната инактивация е постсинаптичен процес и протича върху астроцитната мембрана. Около 95% от тъканния транспорт на глутамата се осъществява чрез транспортен белтък тип 2. Според някои изследвания до 60-70% от болните със спорадична АЛС имат 30 до 90% загуба на транспортен протеин за глутамата тип 2. Селективната му загуба води до увеличаване на глутаматната екситотоксичност (**Meyer et al.** 1998). Причината за това е аберантна РНК за транспортния белтък тип 2, установена при спорадична АЛС. От своя страна мутантната СОД1 може да причини оксидативна увреда и инактивация на астроцитния транспортен протеин за глутамата EEAT2 (**Rowland** и **Shneider** 2001). В краен резултат е налице намалено количество на транспортния протеин и високо ниво на глутамата в синаптичното пространство, което обуславя неговата екситотоксичност (**Shaw** 1999). Другата възможна причина е дефект в обратния захват от глутаматните рецептори, разположени по невроните и глиалните клетки. В последните глутаматът се конвертира до глутамин, който се връща в пресиптичните неврони за синтеза на глутамат (**Thompson** и **Swash** 2001). Нарушеното отстраняване на глутамата от синаптичното пространство и продължително задържане на висока концентрация води до продължителна стимулация на глутаматните рецептори с инфлукс на  $Ca^{2+}$ , генериране на свободни радикали и смърт на неврона (**Shaw** 1999; **Thompson** и **Swash** 2001; **Appel et al.** 2001; **Rowland** и **Shneider** 2001). Като косвен показател на дефектния глутаматен транспорт се изтъкват повишената му концентрация в кръв, ликвор и двигателната кора на част на болни с АЛС (**Welty et al.** 1995; **Miller** 1999)

Според някои проучвания ранимостта на двигателните неврони се определя от субединицата GluR2 за глутаматните AMPA/kainate рецептори. Предполага се, че някои нарушения при АЛС са свързани с промени в експресията на тази субединица (**Rowland** и **Shneider** 2001). Според други хипотези лесната ранимост на неврона към високите концентрации на  $Ca^{2+}$  е резултат на намалено ниво на свързващи  $Ca^{2+}$  белтъци (parvalbumin и/или calbindin-D28K), които буферират повишения  $Ca^{2+}$  независимо от причината за това повишение (**Siklos et al.** 1998). Намаленото количество на тези белтъци определя изтичането на  $Ca^{2+}$  от

митохондриите и увеличаването му в цитоплазмата (**Siklos et al.** 1998; **Appel et al.** 2001; **Rowland** и **Shneider** 2001).

Антитела срещу волтажно-зависимите калциеви канали също могат да повишат вътреклетъчното ниво на калция, което от своя страна активира ензими, генериращи свободни радикали: синтезата на азотния окис (NOS), ксантин-оксидазата, протеази и нуклеази. Активирането на NOS и ксантин-оксидазата повишава нивото на азотния окис и супероксидния анион. В резултат се образува хидроксиден радикал, пероксинитрит и се повишава чувствителността на неврона към глутамата. Създава се възможност за допълнителен достъп на  $\text{Ca}^{2+}$ , което подсилва глутаматните цитотоксични ефекти. Така описани механизмите на взаимодействие представят връзката на молекулно ниво между глутаматергичната ексцитотоксичност и увредата от свободните радикали.

В резултат на глутаматната ексцитотоксичност транспорта на неврофиламентите се забавя, следва дезорганизацията и натрупването им в неврона (**Chin** 2000; **Rowland** и **Shneider** 2001).

#### Азотен окис

Все по-често процеса на невродегенерацията се свързва с ролята на азотния окис (NO). Последният се синтезира от L-аргинин, посредством NO синтетазата (NOS) и действа като молекула-посредник (**Snyder** и **Ferris** 2000). Известни са три структурно различни изоформи на синтетазата на NO. NOS I се намира в централната и периферната НС и активността ѝ се регулира от  $\text{Ca}^{2+}$  и калмодулина. Усилената тъканна продукция на NO улеснява освобождаването на глутамата (**Hobbs** 1999). Невротоксичен за НС е  $\text{NO}^-$ . Вътреклетъчно NO и  $\text{NO}^-$  са свързани в редокс – система.

След свързването на глутамата с NMDA рецепторите следва отваряне на йонните канали и навлизане на  $\text{Ca}^{2+}$  в неврона. В неврона  $\text{Ca}^{2+}$  се свързва с калмодулина и формира комплекса  $\text{Ca}^{2+}$ -калмодулин, който активира синтетазата на NO (**Snyder** и **Ferris** 2000). По този начин навлизането на  $\text{Ca}^{2+}$  в клетката води до синтеза на NO и невротоксичност. Непрекъснатата активация на NO-синтетазата и калциевия инфлукс могат да активират и други системи, причиняващи

невротоксичност. Активирането на NMDA- рецепторите увеличава три пъти активността на NO-синтезата. Предполага се, че *in vivo* NO може да генерира супероксиден анион и водороден прекис. Когато образуваният NO се комбинира със супероксида (от хипоксичните митохондрии), тогава се формира пероксинитрит. NO е необратим инхибитор на митохондриалната функция, включително намалява синтеза на АТР (**Sasaki S et al.** 2001). Пероксинитритът се разпада до крайно токсичния хидроксилен радикал и упражнява ефектите си чрез нитриране на различни аминокиселини, като тирозин и цистеин. Пероксинитритът и хидроксилният радикал увреждат всякакви молекули, включително липиди (посредством механизмите на липидната пероксидация на клетъчните мембрани, което води до навлизане на  $Ca^{2+}$ ), белтъци (както директно, така и чрез  $Ca^{2+}$ -зависимите протеази) и ДНК (**Snyder** и **Ferris** 2000; **Sasaki S et al.** 2001). Продължителното излагане на действието на NO води до подтискане на редица ензими и увреждане синтеза на ДНК (**Hobbs** 1999).

Измерване на количеството образуван 3-nitrotyrosine се смята като индикатор за генерирането на пероксинитрит в тъканите (**Hobbs** 1999), съответно за установяване на повишена продукция на NO. Нитротирозинът отразява и нитрацията на протеините от пероксинитрита и нитрата. Предполага се, че степента на дегенерацията и загубата на двигателните неврони е пропорционално свързана с повишената активност на NOS и нейната РНК (**Almer et al.** 1999; **Sasaki S et al.** 2001).

Въздействията на NO зависят от активността на синтезиращите го ензими (**Hobbs** 1999) и употребата на инхибитори на NOS води до частично възстановяване на нарушения мембранен потенциал. Невропротективният ефект на такива инхибитори е по-малък от този на антагонистите на NMDA рецепторите, но по-изразен от чистачите на NO. СОД1 предпазва около 75% от невроните от необратима мембранна дисфункция (**Onitsuka et al.** 1998).

### **Апоптоза**

Невродегенерацията и структурните промени в мотоневроните, се приемат като еднозначна или почти еднаква с апоптозата (**Lee** 1999).



Апоптозата или невродегенерацията при хистохимични изследвания преминава през три фази. Началото е хроматолиза с натрупване на неврофиламенти и втреклетъчно разпределение на клетъчни елементи. Настъпва състяване на цитоплазмата на клетъчното ядро и изчерпване на сомата и дендритите на неврона. В крайните стадии се явява фрагментация на ДНК. ДНК се уврежда вероятно в резултат на действието на високореактивните радикали (**Williams** и **Windebank** 1994; **Попов и сътр.** 1996). В процеса на апоптозата у болни с АЛС се установяват апоптоични (Bax и Bak) и анти-апоптоичния (Bcl-2) протеини. Апоптозата включва активиране на протеолитични ензими, които са медиатори на апоптозата - caspase-3 и caspase-1 (**Lee** 1999; **Li et al.** 2000; **Friedlander** 2000; **Haslett** и **Savill** 2001). При инхибиране на каспазите или усилената експресия на протеинови инхибитори на апоптозата продукцията на свободни радикали намалява, а преживяемостта на мотоневроните се увеличава (**Shaw** 1999; **Rowland** и **Shneider** 2001).

#### **Имунна хипотеза**

В полза на имунната хипотеза за АЛС се изтъкват различни доводи. Един от тях е честото комбиниране на АЛС с неопластични и лимфопролиферативни заболявания (Ходчкинов и не Ходчкинов лимфом, макроглобулинемия на Waldenstrom, миелом, моноклонална гамопатия, тимом, хронична лимфоцитна левкемия, ендокринни синдроми и други) (**Younger et al.** 1991; **Nobile et al.** 2001). Преполога се, че лимфопролиферативните нарушения могат да се дължат на персистираща вирусна инфекция (**Leigh** 1994). Паранеопластичната генеза се определя като разновидност на имунната, но редките случаи на комбинация на АЛС с неопластични заболявания се приемат за случайно съвпадение. Епидемиологичните изследвания не дават данни за по-висока честота на АЛС измежду болните с неоплазии, макар че понякога неврологичните нарушения се подобряват след отстраняване на неоплазмата (**Rowland** и **Shneider** 2001). Друг довод е честото намиране при АЛС на моноклонални антитела. Наблюдавани са антитела от ИгГ или ИгА (**Williams** и **Windebank** 1994). Антителата са насочени срещу различни структури: антиневронални (**Nobile et al.** 2001),

неврофиламентен протеин (**Couratier et al.** 1998), структурни елементи на невроните (**Завалишин и сътр.** 1991), микроглиални клетки (**Banati et al.** 1995), невротрофични фактори, еритроцитна ацетилхолинестераза антиканглиозиди и антигликолипини и други. Антиганглиозидни антитела се установяват в 10 до 75-80% от болните (**Appel и Appel** 1994), означават се като GM1, GD1b, asialo-GM1 и съдържат участъка Gal/beta1-3/GalNAc. Такива антитела се установяват и при други неврологични заболявания и в около 8% от здрави контроли (**Williams и Windebank** 1994). При АЛС антителата са в ниски титри и обикновено поликлонални, но у някои пациенти са във високи титри (**Leigh** 1994). Високи титри на антигликозидни антитела се срещат по-често при болни с лезия на периферния двигателен неврон, отколкото у такива с типична клинична картина. Моноклонална гамапатия е намерена при половината от болните с високи титри на анти-GM1 антитела и обикновено е от IgM-лямбда тип. Описани са повишени титри на анти-GM1 антитела у болни с ювенилна форма, успоредно с повишени титри на антиневрофиламентни антитела и олигклоналност в ликвора (**Annunziata et al.** 1995). Различните антиганглиозидни антитела се свързват с повърхността на двигателните неврони или аксоните им. Антителата могат да разрушат йонните канали с последваща дегенерация на мотоневроните. Те могат да взаимодействуват с рецептори на растежни фактори, молекули на МСН II – клас или клетъчно-адхезионни молекули. Ролята на имунната система е най-изразена при състояния, характеризирани се с наличие само на увреда на ПДН. При такива състояния, често се открива повишение на серумни антитела насочени срещу GM-1. Те най-често са от IgM и по-рядко от IgG тип (**Berg et al.** 1997). Според **Strong** (2002) намираните при болни с АЛС анти-GM 1 антитела се приемат като епи феномен. Установяват се при различните изследвания в 0% до 44%.

По-голямо внимание се отделя на антителата насочени срещу волтажно-зависимите  $Ca^{2+}$  канали L-тип (**Smith et al.** 1992), демонстрирани в серума на 79% от болните с АЛС. Тези антитела могат да се свързват с нервно-мускулните съединения с последващ инфлукс на  $Ca^{2+}$ , усилено освобождаване на ацетилхолин и смърт на неврона (**Appel**

**et al.** 1994; **Kimura et al.** 1994 ; **Nobile et al.** 2001; **Rowland** и **Shneider** 2001). Не се изключва и възможността антителата да се поемат от неврона в областта на моторната плочка и да се транспортират ретроградно до клетъчното тяло (**Williams** и **Windebank** 1994; **Leigh** 1994; **Appel** и **Appel** 1994; **Tandan** 1996).

Връзката на АЛС с парапротеинемията не е изяснена. Известно е, че парапротеинемията се увеличава с възрастта. С всяко десетилетие повече честотата на установяване на парапротеините в болните с болестите на двигателния неврон е по-висока (**Shy et al.** 1986). Според някои проучвания моноклонална гамапатия се открива в 5% от болните с мотоневронни нарушения срещу 1% измежду другите неврологични заболявания. При моноклоналната гамапатия също се установяват различни антитела насочени срещу структурите на неврона: анти GM1, анти MAG, анти SGPG-IgM антитела (**Nobile et al.** 2001) Повечето автори приемат, че парапротеини се откриват в 5 до 10% от болните с АЛС (наличието им най-често е свързано с установяването на лимфом) (**Leigh** 1994). Обикновено са от IgM или IgG тип и по равен дял от  $\lambda$  и  $\kappa$  тип. Могат да бъдат и IgA тип (**Nobile et al.** 2001). По-рядко са били IgM. (**Shy et al.** 1986; **Sola et al.** 2002). Характерно е, че болшинството болните имат клинична картина на засягане изключително на ПДН. Откриват се сетивни нарушения, прогресията е по-слабо изразена в сравнение с истинската АЛС до стабилизиране на симптомите и известна обратимост при лечение на хематологичните нарушения (**Nobile et al.** 2001). Малка част имат картина на класическа АЛС. Засягането на ЦДН може да е обусловено от лимфоматозна инфилтрация на гръбначния мозък. Случаите на **Lavrnich et al.** (1995) също имат доминираща клинична картина на ПДН повишено ниво на общия ликворен белтък, а установените парапротеини са били от IgG и IgA тип. **Desai** и **Swash** (1999) описват обаче първична АЛС с IgM парапротеинемия и висок ликворен белтък. Много рядко са установява протеин на Bense-Jones. В някой от случаите с IgM парапротеинемия хиперпротеинрацията е над 0,8 g/l. В последните години се провеждат изследвания на невронални и глиални белтъци (S-100b, тау протеин и други) с цел установяване невроналната дегенерация (**Zetl et al.** 2003)

В повечето от случаите с АЛС серумните нива на ИгГ, ИгА, ИгМ и други са нормални. При малък брой болни последните са абнормни (**Williams** и **Windebank** 1994). Има данни за наличие на лимфоцитотоксични антитела в серума на болните. Отговорът *in vitro* на лимфоцитите към митогенна стимулация у няког болни е бил абнормен. (**Appel** и **Appel** 1994). Циркулиращи имунни комплекси се намират при малка част от болните без нивото им да има отношение към прогресията на заболяването и наличието им се определя като епи феномен. (**Williams** и **Windebank** 1994; **Tandan** 1996; **Nobile et al.** 2001).

В малък брой случаи са демонстрирани отлагания в гломерулите на ИгГ, С3 и С4 фракциите на комплемента в реналната базална мембрана. С моноклонални антитела са демонстрирани лимфоцитни инфилтрати в моторната кора, бялото мозъчно вещество и гръбначния мозък. Инфилтратите са от Т-лимфоцити, което показва локална активация на специфична Т-клетъчна популация (**Williams** и **Windebank** 1994; **Appel** и **Appel** 1994; **Tandan** 1996; **Nobile et al.** 2001). Тези данни не се потвърждават от други автори. При болни с АЛС се отчита по-голяма честота на HLA A3, HLA A12 и HLA Bw35 (**Williams** и **Windebank** 1994; **Appel** и **Appel** 1994), но строга връзка с HLA системата не е намирана.

Ролята на имунната система се подчертава от създаването на два автоимунни животински модели, подобни на човешката АЛС. При единия е налице картина на увреда на ПДН с данни за отлагане на ИгГ в областта на мускулно-нервните връзки и цитоплазмата на спиналните мотоневрони. При втория локализацията на ИгГ в началото на процеса е същата. В късните стадии ИгГ се отлагат и по външната част на мембраната на спиналните и коровите мотоневрони. При втория модел са налице белези за увреждане на ЦДН и ПДН (**Smith et al.** 1993; **Appel** и **Appel** 1994; **Williams** и **Windebank** 1994).

Ролята на имунитета и автоимунитета е противоречива. (**Rowland** и **Shneider** 2001). При АЛС се предполага нетрадиционен имунен отговор с производство на антитела, насочени срещу карбохидратната част на молекулата на гликолипидите, без наличие на явни или разпознаваеми възпалителни промени. Намирането на различни антитела

е израз на търсене на лабораторни маркери, отколкото на ясна връзка между намерените антитела и една или друга характеристика на заболяването. Обикновено откриването на антитела се изтъква в подкрепа на имунната хипотеза за заболяването, но най-вероятно като се изключат случаите с парапротеини, всички останали антитела са повече израз на епифеномен.

#### III.4. Клинични аспекти.

Диагнозата на АЛС се изгражда въз основа на клиничната картина, данните от ЕМГ и други инструментални изследвания, често пъти чрез изключване на други причини, които могат да предизвикат сходна или същата клинична картина. В съответствие с международно приетите El Escorial и Airlie критерии, клиничната диагноза изисква наличието на белези за увреда на ЦДН, ПДН, прогресия на състоянието и фатален край. Между двата вида критерии няма съществена разлика (**Traynor et al.** 2000). В зависимост от степента на ангажиране на отделните етажи на нервната система АЛС се категоризира на суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна. Макар и рядко първите симптоми могат да бъдат с дихателни прояви поради доминиращо засягане на диафрагмалната мускулатура (**Chen et al.** 1996; **Talon et al.** 2000). Независимо от широкия възрастов обхват на заболяването, общо прието е, че АЛС е заболяване на зрялата възраст с максимална честота в 5-6 - то десетилетия (**Bellerocche et al.** 1996).

Заболяването има три основни клинични изяви: класическата форма с клинични изяви на увреда на двата неврона, първична АЛС (“primary ALS” - **Rowland** 1994) с прояви само от ЦДН и прогресивна спинална мускулна атрофия с прояви само от ПДН (**Rowland** 1994; **Shaw** 1999; **Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Други форми на заболяването са прогресивната булбарна и псевдобулбарна парализа (**Rowland** 1994). Термина “болест на двигателния неврон” като синоним на АЛС се използва все по-рядко. В широк смисъл в него се включват и други заболявания с двигателен дефицит, но различни от АЛС. Според **Roman** (1996), 80-90% от случаите на мотоневронна болест се дължат на АЛС. Невъзможността да се отдиференцират другите форми на мотоневронна

болест от АЛС , може да доведе до грешка между 7,3-8 до 10% (**Williams** и **Windebank** 1994; **Roman** 1996; \***Traynor et al.** 2000). Съобщават се единични съобщения за АЛС претърпяла обратно развитие (**Tandan** 1996; **Brooks** 1999). Много рядко причината за леталния изход е друга (сърдечна смърт при срив на вегетативните функции), а не дихателна недостатъчност (**Shimizu et al.** 2000). Заболяването се разделя на ювенилна, фамилна и спорадична форма.

**Ювенилна форма на заболяването.** За ювенилни се приемат случаите с начало на заболяването преди 20 годишна възраст според едни автори (**Rowland** 1994) и 25 годишна възраст според други (**Leigh** 1994). Клиничната им характеристика е сходна с тази на спорадичната АЛС, но може да има и някои клинични особености, включително дълга преживяемост (**Rowland** 1994; **Leigh** 1994). Споменава се автозомно-доминантна форма на ювенилна АЛС с дефект в дългото рамо на хромозома 2, средна начална възраст 3,3 години, със засягане на краката, наличие на деменция, хореа, нистагъм и преживяемост над 15 години. (**Tandan** 1996). Форма на рецесивна АЛС с начало в детска възраст и бавен ход се свързва с мутация локализирана в 9q2q (**Brown** и **DPhil** 1997; **Hosler et al.** 2000). Честа находка при описаните форми е деменцията (фронтотемпорален тип). Ювенилна форма с начало в детска възраст описват **Gascon et al.** (1995), но обусловени от кръвно родство, предполагащо по-широко клинично засягане. Някои автори разделят ювенилните и фамилните случаи на следните типове: АЛС1 – свързана с локус 21q22.1 и СОД1, начало в зряла възраст, автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен тип на предаване. АЛС2 - свързана с 2q33-35 хромозома и автозомно рецесивен тип на унаследяване и ювенилно начало, АЛС4 - свързана с локус 9q34 и автозомно доминантен тип на унаследяване и ювенилно начало, АЛС5 - свързана с хромозома 15q15-q21 и автозомно рецесивен тип на унаследяване и ювенилно начало, АЛС 3 – автозомно-доминантно предаване, начало в зряла възраст, не е свързана със СОД1 и гена за СОД1. (**Dubowitz** 1997; **Thompson** и **Swash** 2001; **Gellera** 2001; **De Jonghe** 2002; **Segovia et al.** 2002). Формите АЛС2 и АЛС5 са с начало преди 25 годишна възраст (**Segovia et al.** 2002). Има данни за идентифицирана нова мутация в

хромозома 18q21, която не е свързана с гена за СОД1. Други гени и хромозоми кандидати за АЛС са: 9q21-q22, свързана с фронтотемпорална деменция, 17q21-22, свързана с дисинхибиция, деменция, паркинсонизъм и амиотрофии, Хр11-q12 за X-свързана доминантна форма с късно начало с мутация в гена за тежката субединица на неврофиламентния белтък (22q12.1-q13.1) и мутации в гена за транспортния белтък на глутамата EAAT2 в сравнително малък брой спорадично болни и изолирани фамилни случаи (**Segovia et al.** 2002). До момента има съобщени над 100 мутации (**Talbot** 2002). Повечето са доминантни и са точкови, делеции, инсерционални и други. Приблизително 30% от мутациите са в прехода А-G или G-A нуклеотид. Над 60% от всички мутации в гена за СОД1 са локализирани в екзони 4 и 5. В екзон 3 са редки и са известни само пет мутации, четири от които са липсващи мутации. Мутациите в екзон 3 се характеризират с намалена пенетрантност, свързана с висока преживяемост и други особености, по които се отличават от мутациите в другите екзони. За някои мутации има добре изразени генетично-клинични корелации, докато за други такива не се установяват. Преживяемостта и други клинични характеристики могат да са свързани с определени мутации, но има изразена вътрефамилна хетерогенност (**Gellera** 2001; **Segovia et al.** 2002)

Обикновено ювенилните форми са част или преминават във фамилни.

#### **Фамилни форми на заболяването**

Смята се, че фамилните форми съставляват 5-10% от всички случаи на АЛС (**Bajaj et al.** 1998; **Deng** и **Siddique** 2000). В по-нови източници този процент е 10-15% (**Wiedau-Pazos et al.** 1996) В определен процент от фамилните случаи се установява дефект, в гена кодиращ СОД1. Според различните автори той варира от 15% (**Siddique** и **Hantati** 1995-96), 15-20% (**Price et al.** 1998), 15-25% (**Siklos et al.** 1998), 20% (**Shaw** 1999; **Bajaj et al.** 1998; **Deng** и **Siddique** 2000; **Talbot** 2002; **Orrell** 2000 , **Bernadette et al.** 1999; **Thompson** и **Swash** 2001; **Rowland** и **Shneider** 2001) до 20-25% (**Wiedau-Pazos et al.** 1996). **Takehisa Y. et al.** (2001) съобщават 25% и смятат, че автозомно-доминантен тип на унаследяване има в 5-10% от случаите. Според **Rowland** и **Shneider**

2001, при средна стойност 20%, останалите 80% от фамилените случаи се дължат на други мутации. Броят на фамилените случаи с генен дефект съставляват 1-2% според **Orrell** (2000) и 2% според **Shaw** (1999). Налице е тенденция за увеличаване на процента на фамилените форми с доказана мутация в гена за СОД1

В други проучвания процентът на фамилените форми е по-малък и възлиза на 5,9% (**Brooks** 1999; **Dietrich et al.** 2000) до 7% (**Traynor et al.** 2000). **Thijs et al.** (2000) ги определят на 8,6% от всички болни с мотоневронни заболявания. В проучвания на **Turner et al.** (2002) фамилен анамнез за АЛС са имали 10% от болните.

Мутациите засягат най-малко 43 от общо 153 аминокиселинни остатъка (**Orrell** 2000; **Rowland** и **Shneider** 2001) и са предимно в кодони 1,2,4 и 5 (**Shaw** 1999). Някои места в кодоните са особено лесно раними и се описват като “горещи точки”. Мутациите са четири основни групи: засягащи дължината на кодиращата последователност, активното място на ензима, свързването на медта и такива, засягащи структурата на белтъка (**Takahashi et al.** 1994; **Radunovic** и **Leigh** 1996). Точкови мутации в гена за СОД1 са установени в 250 родословия (**Shaw** 1999).

Генът кодиращ СОД1, е разположен върху дългото рамо на 21 хромозома и се състои от 5 малки екзона, прекъсвани от 4 интрона.

Активността на мутантния ензим в еритроцитите при фамилените случаи е намалена от 25 до 80%, средно 30-50% (**Aoki et al.** 1994; **Abe et al.** 1996; **Bellerocche et al.** 1996). Активността е намалена и в мононуклеарните клетки (**Mase G. et al.** 2001). Някои мутации са почести (**Orrell** 1995). Мутацията Ala4Val. се среща най-често и съставлява 50% от срещаните мутации в САЩ (**Harris** 1998; **Rowland** и **Shneider** 2001). Има мутации, срещани само в една фамилия и не се срещат в други. Има фамилии с носителство на мутация, но без клинична изява (**Radunovic** и **Leigh** 1996). Повечето мутации са хетерозиготни с автозомно-доминантен тип на предаване, малка част са спорадични или с автозомно-рецесивен тип на предаване (**Orrell** 1995). Такава е мутацията D90A в шведска фамилия (**Camu et al.** 1999; **Gellera** 2001). Пенетрантността на отделните мутации е различна, обикновено е 100%, но може да бъде и по-малка (**Rowland** и **Shneider** 2001). Предполага се,



че явни фамилни случаи, носещи мутации с много ниска пенетрантност, могат да бъдат приети като спорадични. Пенетрантността може да намалява и да бъде различна в различни участъци на едно и също родословие. Тя обуславя наличието на изразена хетерогенност между отделните фамилии, носещи една и съща мутация (**Abe et al.** 1996), както и вътрефамилна хетерогенност (между носителите на една и съща мутация) по отношение клиничните прояви, наличие на допълнителни симптоми (сетивни, очедвигателни, тазоворезвоарни, дементни, екстрапирамидни) (**Abe et al.** 1996; **Rowland** и **Shneider** 2001; **Mase G. et al.** 2001), начало, ход и продължителност на заболяването, преживяемост и други (**Takahashi et al.** 1994; **Orrell** 2000). Това се приема като резултат от действието на факторите на заобикалящата среда в развитието на болестта (**Takahashi et al.** 1994), на наслагването на други генетични въздействия или взаимодействие между вътрешни, външни и генетични влияния едновременно (**Radunovic** и **Leigh** 1996). В някои случаи една и съща мутация в различни фамилии обикновено се проявява в една и съща възраст, но може и да има разлика средно от 15 години (**Radunovic** и **Leigh** 1996). Хетерогенност се отбелязва дори за фамилни случаи с една и съща мутация. Най-добре клиничната хетерогенност личи при сравняване на заболяването у близнаци (**Graham et al.** 1997). Взаимоотношенията между типа и вида на мутацията и клиничните характеристики не са напълно изяснени и по този въпрос не съществува единна концепция (**Radunovic** и **Leigh** 1996), макар че напоследък се отчита зависимост и се правят корелации между определени мутации и характерни клинични синдроми, хистопатологични находки, включително като израз на мултисистемно засягане (**Orrell et al.** 1995; **Rowland** и **Shneider** 2001). Такова становище не се приема от **Ince et al.** (1998), според които при фамилните форми повечето клинични параметри не корелират с мутацията. **Bellerocche et al.** (1996) смятат, че не може да се определи с точност връзката между генетичния дефект и няког клинични особености. Все пак, определени типове мутации се свързват със злокачествено (**Mase et al.** 2001), докато други с бенигнено протичане. Възрастта и фамилната анамнеза са единствените установени сигурни рискови фактори при фамилните

форми. **Aggarwal** и **Nicholson** (2001) приемат, че фамилната АЛС е генетично хетерогенна и може да се предизвика от мутации в един или повече гени **Aoki et al.** (1994) описват сегрегация на определена мутация.

Съотношението мъже:жени при фамилните форми е 1:1 за разлика от спорадичните форми (**Rowland** 1994; **Radunovic** и **Leigh** 1996). В някои фамилии по-често са засегнати мъжете или пък боледуват само жените (**Radunovic** и **Leigh** 1996). Според **Tandan** 1996 съотношението мъже:жени е 1,2:1 или както при спорадичните форми.

Възрастта на начало на заболяването при фамилните форми е по-малка от тази при спорадичните и е преди 50 годишна възраст (**Bellerocche et al.** 1996). Изчислява се средно на 45,7–50 години (**Strong et al.** 1991; **Tandan** 1996), но е различна за различните автори: 46 години (от 24 до 72) (**Orrell** 1995); от 28 до 61,2 години (**Bellerocche et al.** 1996); 57,3 години (обхват от 49 до 72 години) (**Mase et al.** 2001); от 28,0 до 61,2 години, но най-младият болен е бил на 6 години (**Radunovic** и **Leigh** 1996); 46 години (**Tandan** 1996) Според **Abe et al.** (1996), при мъжете фамилната АЛС започва в по-ранна възраст, израз на втrefамилна хетерогенност. В повечето случаи началото е от крайниците и само в 20% от ствола. Ранното начало (трето десетилетие) се наблюдава при предаване по бащина линия, докато при предаване по майчина линия началната възраст при родители и деца е еднаква (**Tandan** 1996). **Brooks** (1999) дава данни за средната възраст на фамилни, починали случаи - 33 години (от 30 до 36 години).

Средната продължителност на заболяването е различна според различните автори: 3 години (0,3 до 20 години) (**Orrell** 1995); 4,9 години (при обхват от 1,5 до 7 години) (**Mase G. et al.** 2001); средно 2 години, като 74% имат преживяемост от 1 години, 48% имат 2 години и 23% от пет години (**Strong et al.** 1991). Преживяемостта в една фамилия с една и съща мутация може да варира от 2 до повече от 20 години (**Bellerocche et al.** 1996). При начало на фамилните форми в по-млада възраст (преди 50 години) авторите смятат, че имат по-дълга преживяемост, но все пак преживяемостта е с тенденция да е по-малка в сравнение със спорадичните форми (**Radunovic** и **Leigh** 1996). Преживяемостта може да варира от 1 до 20 години (**Rowland** и **Shneider** 2001). Според **Camu et**

**al.** (1999) фамилните случаи имат бимодално протичане. При някои фамилии преживяемостта е < 2 години, докато при други преживяемостта е > 5 години. Нещо повече, мутациите според тях не са единствения определящ клиничните изяви фактор, а върху него се наслагват и такива от околната среда.

Клинично фамилната форма е неотличима от спорадичната форма или двете са сходни (**Radunovic** и **Leigh** 1996). Началото е по-често от долните крайници (**Mase et al.** 2001) или от долните крайници и ствола (**Rowland** и **Shneider** 2001). Засягането на периферния двигателен неврон е по-честа клинична изява, особено в краката, независимо от наличието на белези от засягане на ЦДН, както и по-честото намиране на деменция (в 15% от случаите) (**Rowland** 1994; **Tandan** 1996; **Abe et al.** 1997). Според **Tandan** (1996), началото при фамилните е от горните крайници в 22%, от долните крайници в 47% и от ствола в 28%, а в клиничното развитие се характеризира със съчетание на белези на увреда на ЦДН и ПДН в 17% от случаите. При фамилните форми начална локализация по-често са долните крайници, при спорадичните горните. Началната стволова локализация при фамилните и спорадичните е изразена в еднаква степен.

#### **Спорадична форма на заболяването**

Предполага се , че съставлява около 90% от всички случаи на АЛС.

- Заболяемост (инцидентност).

Приема се като брой новопоявили се случаи на 100 000 души население за една година. Тя се увеличава рязко във възрастта между 50 и 80 години (**Thompson** и **Swash** 2001). Данните на различните автори са близки. Инцидентността според различните автори се движи от 1/100 000 според **Gellera** (2001) и **Tandan** (1996); 1-2/100 000 (**Borras et al.** 1998; **Turner et al.** 2002; **Shaw** 1999; **Walling** 1999; **Leigh** 1994); 1,6 (**Tysnes et al.** 1991); 1,7/100 000 (**Sorenson et al.** 2002); 0,4-1,8/100 000 (**Tandan** 1996); 1-3/100 000 (**Riviere et al.** 1998); 2/100 000 (**Wokke** 1996); 0,4-2,4/100 000 за цял свят според **Bello-Haas et al.** (1998), докато според **Roman** (1996) за повечето страни е 0,6 – 1,5/100 000. Приема се, че заболяемост под 1/100 000 отразява или ниска такава или неточност при отчитането ѝ.

- Болестност (разпространение)

Определя се като брой случаи на 100 000 души население. Данните на отделните автори са различни: 1/100 000 (**Wiedau-Pazos et al.** 1996); 1-3/100 000 (**Appel** и **Appel** 1994); 3/100 000 (**Thompson** и **Swash** 2001), която е честота за цял свят ; 3-4/100 000 (**Leigh** 1994); 4 до 6/100 000 (**Tandan** 1996); от 0,6 до 3,3/100 000 (**Lechtzin et al.** 2002); 6/100 000 (**Walling** 1999) с най-голяма честота между 55 и 75 години; 2,5-7/100 000 (**Bello-Haas et al.** 1998) ; 3,67/100 000 (**Tysnes et al.** 1991); 0,8-8,5/100 000 за повечето страни (**Roman** 1996); 5-10/100 000, която е най-високата съобщавана честота (**Belleruche et al.** 1996). Според **Roman** (1996), стойности под 1,5/100 000 може да отразяват райони с по-ниска степен на разпространение или грешки в отчитането на този показател.

- Полово съотношение.

Различните автори дават приблизително еднакви съотношения на заболяемостта между мъже:жени: 1,5:1 (**Leigh** 1994; **Thompson** и **Swash** 2001); 57% мъже и 43% жени (**Traynor et al.** 2000); 58,5% мъже (**Dietrich et al.** 2000); 61% мъже (**Miller et al.** 2000); 1,2:1 (**Thijs et al.** 2000); 1,5 до 2:1 (**Walling** 1999); 1,6:1 (**Tandan** 1996); 2:1 (**Appel** и **Appel** 1994); 1,5:1 (**Hu et al.** 1998) с доминиране на жените в групата на по-късната възраст, започваща от ствола; от 1,2:1 до 2,6:1 (**Roman** 1996), дължащо се на възможни хормонални влияния. Съотношението мъже:жени е 1,26 според **Tysnes et al.** (1991). Според **Eisen et al.** (1993), при начало на заболяването преди 40 години съотношението е 3,6:1. Има серии болни без полова разлика в заболяемостта, като това няма обяснение. Съотношението достига 1:1 (**Williams** и **Windebank** 1994), което вероятно отразява по-доброто диагностициране при възрастни жени. Различното отношение между половете по отношение на заболяемостта трябва да се тълкува като отражение на различна генетично детерминирана възприемчивост. Факторите на околната среда също могат да допринасят за получаването на разликата в заболяемостта между мъже и жени (**Andersen** 2001).

- Продължителност на живота при това заболяване

Най-често преживяемостта или продължителността на заболяването се определят от първите симптоми до леталния изход. Според **Tysnes et al.** (1991) тя е 2,4 години с начало от ствола и 3,3 години при спинално начало. Според други данни преживяемостта е 2-5 години (**Lacomblez et al.** 2002); 3-5 години (**Roman** 1996); 32 месеца (**Thijs et al.** 2000) и 36,6 месеца при обхват от 5 до 144 (**Brooks** 1999); 5 години за болшинството болни, като от 8 до 22% имат преживяемост над 10 години (**Walling** 1999); средно 4 години (**Eisen** 1993; **Rowland** 1994); от 2,1 до 4,0 години (**Ringel et al.** 1993); 3-4 години преживяемост за 50% от болните според **Bello-Haas et al.** (1998); до 3 години за 50% от болните (**Tandan** 1996), като при начало преди 40 години продължителността е 3,5-4 пъти по-дълга отколкото при начало след 60 години ; най-често 5 години (**Bellerocche et al.** 1996). Преживяемост до 5-та година имат 10% (**Talbot** 2002) до 27%. Преживяемостта над 5 години е различна според различните автори: 18,7-20% (**Rowland** 1994). Според **Leigh** (1994) 85% от случаите имат преживяемост под 3 години , а 15% имат по-протрахиран ход , като това са предимно мъже с начало преди 45 годишна възраст.

Преживяемост над 10 години имат 5% (**Talbot** 2002) и 7,8% до 10% от болните (**Rowland** 1994). При преживяемост над 5-6 години се предполага, по-бавен ход на заболяването (**Rowland** 1994). Като цяло преживяемостта се движи от 6 до 25 месеца (**Tandan** 1996), но достига и 44 години (**Grohme et al.** 2001).

Някой автори определят преживяемостта от момента на диагностицирането на заболяването до леталния изход - средно 1-3 (**Thompson** и **Swash** 2001) до 2-3 години (**Talbot** 2002).

- Средна възраст на начало на заболяването

И тук данните на различни автори са разпръснати: 63 години (**Sorenson et al.** 2002); 53,2г. за мъжете (от 26 до 79 години) и 55,4г. за жените (от 30 до 77 години) (**Brooks** 1999); 56г. (**Tandan** 1996); 56 г. (55 за мъже и 57 за жени) с възрастов обхват от 15 до 85г. (**Turner et al.**); 57,1г. (**Thijs et al.** 2000) ; 58,6г. (**Miller et al.** 2000) с обхват от 20,1 до 95,1 години; 57,4г. (**Ringel et al.** 1993); 52г. (**Dietrich et al.** 2000); 55г. (**Shaw** 1999); 60,9г. с обхват от 34 до 82 години (**Tysnes et al.** 1991).

Според **Roman** (1996) максималната заболеваемост е около 58-59 годишна възраст с връх около 75 годишна възраст, след което намалява в по-възрастните индивиди. Според **Leigh** (1994) максималната заболеваемост е между 50 и 70 годишна възраст. Според други автори средната възраст е 50-55 години с пик между 55-75 години (**Rowland** 1994). Предполага се, че в заболеваемостта настъпват някои промени. Налице е тенденция за нарастване броя на случаите с начало преди 40 годишна възраст, както и случаите с поява на заболяването сред по-високите възрастови групи (**Rowland** 1994; **Leigh** 1994; **Rowland Walling** 1999), обикновено след 60 годишна възраст (**Talbot** 2002). Според **Rowland** (1994) възрастовият обхват е от 19 до 83 години, а възрастовият пик на заболеваемостта се различава по пол - 50-60 години за мъжете и 60-70 години за жените Средната възраст е 61 години за мъжете и 64 за жените.

По-рядко се използва и определяне на средната възраст при диагностициране на заболяването (**Appel** и **Appel** 1994; **Traynor et al.** 2000)

- Начална локализация:

Началото от ствола за различните автори е: 18,2% (**Dietrich et al.** 2000); 19% (**Thijs et al.** 2000); 19 до 25% (**Walling** 1999); 40% (**Traynor et al.** 2000); 20-25% (**Thompson** и **Swash** 2001); 25% (**Tandan** 1996); 26% (**Turner et al.** 2002). Спиналното начало варира между 69% (**Dietrich et al.** 2000), 74% (**Turner et al.** 2002) и 30-40% и със сравнително еднаква честота от ръцете и краката (**Walling** 1999). Авторите, разделящи началото от горните и долните крайници дават следните данни: от ръцете в 41% и от краката в 30% според **Tandan** (1996) и 40-60% с начало от ръцете според **Thompson** и **Swash** (2001). По-честото начало от горните крайници определя по-лесната ранимост на цервикалните мотоневрони (**Williams** и **Windebank** 1994). Има съобщения за съчетанието на по-високо ниво на ликворния глутамат със спинално начало и по-тежкото увреждане на функцията на крайниците (**Spreux-Varoquaoux et al.** 2002)

- Смъртност от АЛС

Този показател е различен за отделните страни и се движи от 1,5 до 3,81/100 000 (**Roman** 1996). Повишената смъртност от АЛС е възрастово зависима и понякога е за определени периоди от време (\***Neilson et al.** 1994, **Neilson et al.** 1994), обяснявано с повишено излагане към вредното действие на различни предполагаеми фактори на околната среда. В последно време в повечето страни е налице по-ясна тенденция за увеличаване на заболяемостта, болестността и смъртността от АЛС (**Williams** и **Windebank** 1994). Увеличава се честотата на случаите с начало от ствола (**Giagheddu et al.** 1993). По-високата продължителност на живота дава възможност възприемчивите към развитие на АЛС да доживеят до възраст, в която да се прояви заболяването (**Neilson et al.** 1994; **Talbot** 2002).

- Натрупване

Някои автори приемат, наличие на много ниска честота и разпространение в ограничени райони (т.н. географска резистентност за развитие на АЛС) и много по-висока честота на заболяването в други (**Roman** 1996; **Mitchell et al.** 1998). Срещат се случаи на АЛС сред хора без родствена връзка, но обитаващи едно и също помещение или изложени на едни и същи фактори. В някои страни са установявани по-висока заболяемост и болестност в определени райони за определен период от години. Това може да се дължи на хранителни токсични фактори (**Mitchell et al.** 1998). В други случаи се предполага генетично по-висока възприемчивост на дадена популация, свързана с по-трудно обезвреждане на токсини от околната среда или травматични моменти. Според **Williams** и **Windebank** (1994), данните за натрупване не са чести и не са свързани с определен рисков фактор. Фамилно и географско натрупване се отчита и от **Walling** (1999).

Изброените показатели се влияят от възможностите за точна диагноза, степента на здравно осигуряване на дадена страна и от продължителността на живота за дадена популация (**Williams** и **Windebank** 1994). Това обяснява разликата в средните възрасти между отделните страни.

Заболеемостта и болестността на спорадичните форми са сравнително еднакви за всички райони по света с минимални вариациите.

Значително кълстериране извън географските изолати не се наблюдава (**Leigh 1994; Williams и Windebank 1994; Mitchell et al. 1998**).

При спорадичната АЛС също е налице генетичен момент (**Andersen 2001**). Мутациите в гена за СОД1 при спорадичните случаи са редки (**Takahashi et al. 1994; Tandan 1996**) и се срещат в 5% до 7% от спорадичните случаи (**Camu et al. 1999; Rowland и Shneider 2001**). Общо 14 мутации, срещани при фамилените случаи са установени при спорадични форми. Най-честата мутация, установявана при спорадичните форми, е I113T (**Gellera 2001**). При спорадичните форми са установени дефекти и в други гени: 6q25-отговарящ за митохондриалната СОД2, в гените отговарящи за синтеза на ензими поправящи ДНК (гена за АРЕХ нуклеазата, локализиран в 14q11.2-q12), гените за леката, средната и тежката субединица на неврофиламентния белтък. Установени са делеции в гена за тежката субединица, водещи до агрегация на неврофиламенти и нарушаване на ортоградния аксонален транспорт на неврофиламентите и други цитоскелетни протеини (**Bajaj et al. 1998**), гените за транспортния белтък ЕААТ2 на глутамата и други.

При спорадичните форми, могат да са налице фокалност или асиметрия в изразеността на симптомите, наличие на симптоми извън засягане на коровомускулния тракт (екстрапирамидни в 1%, сетивни симптоми в 15%; сетивни белези в 35% , паркинсонизъм и деменция в 5% от болните) (**Tandan 1996**). Комбинация на белези на увреда на ЦДН и ПДН се установяват в 65% от случаите (**Tandan 1996**). Смята се, че първите симптоми се развиват постепенно, а предклиничната фаза е от порядъка на няколко години (**Ludolph 2000; Thompson и Swash 2001**) и е трудно да се определи (**Eisen 1994**). В някои случаи се наблюдават мускулни крампи и фасцикулации години преди появата на явни клинични белези на заболяването (**Eisen 1994**). Заболяването може да се дължи на взаимодействие на генетични фактори с фактори от заобикалящата среда (**Eisen 1994**)

Скоростта на прогресия е линейна функция. За оценката са използвани бързината на намаление на мускулната сила, степента на намаление на оценката по функционални скали (3,5 точки на месец според Appel) (**Williams и Windebank 1994**) и броят на намалението на



двигателните единици при ЕМГ изследването (**Eisen** 1994). Броят на ДЕ при АЛС спада наполовина на всеки 6 месеца.

- Други форми на АЛС

#### **Първична АЛС.**

Представява рядка форма (1% от случаите според **Talbot** 2002, 3% според **Traynor et al.** 2000 и 10% според **Eisen** (1994), характеризираща се с белези на увреда на ЦДН на два или три етажа на НС (**Pringe et al.** 1992; **Rowland** 1994; **Bruyn et al.** 1995; **Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Клиничните прояви на увреда на ПДН, ако ги има, са слаби или се развиват след различно дълъг интервал (2, 4, 7,5 до 27 години според **Bruyn et al.** 1995, 35 години според **Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Развитието на атрофиите е бавно и достига до 8 години (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001), С появата на клиничните белези на увреда на ПДН, първичната АЛС преминава в класическа. ЕМГ белези за увреда на ПДН могат да липсват (**Eisen** 1994) или да са леко изразени, включително наличие на денервация (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001; **Talbot** 2002) Отношението мъже:жени е 3:1, но може да достигне 1:1 (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Средната начална възраст на тази форма е 44,5 години (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001), 50,5 (**Pringe et al.** 1992), 58 години (**Talbot** 2002). Болните с начало от ствола имат по-висока начална възраст (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Интервалът от време до поставяне на точната диагноза е от 2 до 28 години (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Средната продължителност на заболяването е от 8,5 години (от 5 до 15 години) (**Talbot** 2002) до 19 години. (**Pringe et al.** 1992). Началото е изключително от краката (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). Клинично може да има сетивни нарушения, изолирани фасцикулации, императивна микция и инконтиненция (**Bruyn et al.** 1995; **Kuipers-Upmeijer et al.** 2001), паметови нарушения (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001), явна деменция със засягане на езекутивните функции в 3-5% от случаите или фронтото-темпорална деменция (**Talbot** 2002). Патологоанатомично се установява засягане на моторната кора с пълна липса на клетките на Betz. Запазените пирамидни клетки са малко на брой. Отбелязват се липсващи или двустранна забавени соматосензорни евокирани потенциали. Липсват коровите евокирани потенциали. При

магнитна стимулация централното проводно моторно време е удължено повече в сравнение с класическата АЛС и 2-3 пъти в сравнение с нормата (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). МРТ разкрива, разширени вентрикули и корова атрофия, най-изразена в прецентралните райони, простираща се до парието-окципиталния район (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). МРТ промените се обясняват с дългия и протрахиран ход. Серумната КК и общият ликворен белтък могат да са леко повишени (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001). В ЕМГ изследване не се установяват остри денервационни потенциали, а големи и широки моторни потенциали на ДЕ, израз на хронична денервация, причинена от бавна загуба на преднорогови мотоневрони. Амплитудата отвеждана от сетивните нерви може да е намалена и често нормална (**Kuipers-Upmeijer et al.** 2001)

#### **Прогресивна спинална мускулна атрофия или чист синдром на увреда на ПДН.**

Представява чист синдром на засягане на ПДН, срещащ се от 2,5% (**Rowland** 1994) до 10% от случаите на АЛС (**Tandan** 1996; **Rowland** и **Shneider** 2001; **Talbot** 2002). Болните с тази форма имат много по-бавна еволюция от класическите форми на АЛС (**Talbot** 2002). Според районите на засягане на мускулите има различни регионални варианти. **Sasaki** и **Iwata** (1999) описват подформа с доминиращо засягане на проксималните мускули на горните крайници, при съхраненост на лицевите и мускулите на долните крайници. Отчитат се фасцикулации и ЕМГ белези за преднорогова увреда. Може да има слабо изразени прояви на увреда на ЦДН или да се развиват булбарни белези. Серумната КК е леко увеличена. За няког преживяемостта е над 5 години. Прогресивната спинална мускулна атрофия често се съчетава с парапротеинемия (**Rowland** 1994). Приблизително 10% от болните с болест на двигателния неврон според **Rowland** (1994) имат парапротеинемия. Болшинството болниq проучвани от **Shy et al.** (1986) с налични парапротеини, клинично са били с картина на доминиране на ПДН.

#### **Географски изолати**

Такива са районите на Марианските острови (главно Гуам и Рота), полуостров Кий в Япония. Инцидентността, разпространението и смъртността са 50-100 пъти по-високи от други райони на света (**Leigh**

1994). Клиничната картина се характеризира с комплекса АЛС-паркинсонизъм-деменция. Етиологията се свързва с консумация на хранителен невротоксин ( $\beta$ -N-methylamino-L-alanine) (**Williams** и **Windebank** 1994; **Appel** и **Appel** 1994; **Roman** 1996) и някои гликозиди (**Khabazian et al.** 2002). Инцидентността и разпространението на формата Гуам в последните години намалява във връзка с миграцията на населението и промяна на хранителните му навици (**Roman** 1996). Сравнително оскъдни са данните за други фокуси като тези в Западна Нова Гвинея и Австралия (**Williams** и **Windebank** 1994). Според **Talbot** (2002) ролята и на други хранителни невротоксини се смята за доказана (konzo в Африка и латиризъм в Индия).

### III.5. ЕМГ изследвания

ЕМГ изследването е най-сигурният рутинен метод за потвърждаване на диагнозата. Използват се конвенционална ЕМГ, ЕМГ на отделна фибра, макро ЕМГ, сканинг ЕМГ и други.

ЕМГ характеристиките при АЛС са особено важни. Установяваните преднорогови промени се разделят на дефинитивни, вероятни и възможни. С най-голяма стойност са белезите на остра и хронична денервация. Израз на денервация са фибриляциите, положителните остри вълни и комплексните повтарящи се разряди. При конвенционалната иглена ЕМГ амплитудата на потенциалите на ДЕ е увеличена. Увеличената продължителност на потенциала на ДЕ и амплитудата отразяват увеличен брой мускулни влакна във всяка ДЕ, резултат на добра реинервация от страна на запазените двигателни неврони. Скоростта на провеждане е нормална или намалена не повече от 25% от нормата (**Williams** и **Windebank** 1994). Максималната скорост на провеждане по двигателните влакна намалява с развитие на заболяването, успоредно с амплитудата на сумарния мускулен акционен потенциал (**Eisen** 1994). Тези показатели намаляват и с напредване на възрастта. Намаляването на амплитудата на ДЕ е резултат на изчерпване на възможностите на реинервацията и се приема като важен негативен показател. В терминалните стадии е налице удължаване на F-вълната със забавяне на провеждането по двигателните влакна в по-дисталните

сегменти (**Eisen** 1994). При увреждане на ЦДН се повишава честотата на поява и амплитудата на F-вълната, както и F/M отношението. F-вълната е с малка амплитуда – 10% от максималната амплитуда на M-отговора. Размерът и честотата на поява на вълните са показател за възбудимостта на мотоневроните. Отношението между F и M вълната може да се ползва за груба преценка на броя на ДЕ. Дисталната латентност и латентността на F-вълната рядко надхвърлят 1,25 пъти горната граница на нормата (**Cornblath et al.** 1992). СНАП обикновено е нормален, но умерени промени не отхвърлят диагнозата.

За приемане на сигурна диагноза, се изисква преднороговите промени да са налице в мускули, инервирани от много и различни сегменти, коренчета и периферни нерви (от ръце, крака, параспинални мускули) (**Williams** и **Windebank** 1994) и особено от лицевата и мускулатурата на езика. Преднороговите неврони от различните райони имат различна ранимост. Активната денервация много по-често се установява в крайниците, отколкото в параспиналните мускули (**Cappellari et al.** 1999). От периферните нерви, най-изразени промени се получават от двигателните влакна на медиалния нерв (**Emeryk et al.** 1998). От друга страна се търсят “алтернативни” мускули. **Li et al.** (2002) смятат, че при начало от ствола иглената ЕМГ на m.sternocleidomastioideus има същата диагностична стойност както тази на езика. При начало от горните крайници ЕМГ на m.sternocleidomastioideus е с по-висока информативна стойност, отколкото изследването на езика. **Finsterer et al.** (1998) използват като “алтернативни” маркери за ангажиране на ствола, мускулите инервирани от пети, седми и единадесети черепно-мозъчни нерви.

Фасцикулационните потенциали най-често се установяват при АЛС (**Ишпекова и сътр.** 1991), по-рядко при други заболявания (от крайниците при дегенеративни промени в цервикалния и лумбалния район) със засягане на ПДН, както и в здрави хора. Те имат значение само при комбинацията с клинични симптоми или други ЕМГ промени. Значението им нараства, ако се открият в параспиналните, междуребрните и абдоминалните мускули. Фасцикулационните потенциали могат да бъдат израз както на увреда на ПДН, така и на

увреда на ЦДН. Отвеждането им с транскраниална магнитна стимулация показва техния коров произход, което според **Shiga et al.** (2000) е патогмоничен белег. Един от най-ранните и персистиращи ЕМГ белези при АЛС е променено възстановяване на моторните единици. Когато има загуба на ДЕ, най-често при заболявания предизвикващи предногова увреда, броят на рекрутираните АП е намален и най-често се отвеждат единични АП. Броят на ДЕ е намален и в клинично интактни мускули. (**Williams** и **Windebank** 1994; **Eisen** 1994). Установено е, че след като процеса на денервация е започнал, броят на ДЕ намалява на половината на всеки 6 месеца. Броя на двигателните неврони намалява с възрастта, но сравнително слабо до 70 години. След тази възраст намаляват с 3% на година (**Aggarwal** и **Nicholson** 2001). Според **Eisen** (1994), броят на ДЕ намалява линейно още след 60 години.

Ранните ЕМГ прояви се състоят от фибрилационни, фасцикулационни, реинервационни потенциали (**Ишпекова и сътр.** 1991), позитивни остри вълни, увеличена плътност на фибрите и джитер. В развитието на заболяването ЕМГ промените търпят определени помени. Swash и Schwarz (**Williams** и **Windebank** 1994) определят четири стадия в развитието им. В първите два стадия мускулната сила е запазена, плътността на фибрите прогресивно намалява от леко до умерено изразено. Тези промени отразяват реинервацията, а степента им на изразеност показват нейните възможности. В третия стадий настъпва мускулна слабост и уморяемост. Плътността на фибрите е висока. Налице са белези на намаляване на реинервацията. В четвъртия стадий на макро ЕМГ е налице намаляване на амплитудата на потенциалите на ДЕ, като резултат от загубата на моторни единици или фибри от отделните двигателни единици. (**Williams** и **Windebank** 1994). Като индикатор за лоша прогноза се приемат ниска амплитуда на сумарния моторен акционен потенциал, спад на амплитудата при репетитивната стимулация, ниска плътност на фибрите. На конвенционалната ЕМГ (**Ishpekova et al.** 2000) късните стадии се характеризират с доминиране на денервацията: денервационни акционни потенциали, намален брой на потенциалите на ДЕ, намалена скорост на провеждане по периферните нерви (в съответствие със степента на атрофията), увеличаване на

дисталните латенции. В крайните стадии е налице липса на волева активност и пълно биоелектрично мълчание (**Ишпекова и сътр.** 1991). Промените в динамика могат да се ползват като диференциално диагностичен белег (**Ishpekova et al.** 2000).

Като ЕМГ корелации за по-бърза прогресия на заболяването се изтъкват ниската амплитуда на сумарния мускулен акционен потенциал и намалението на отговора при репетитивната стимулация на нерва (**Calleja et al.** 1997). Те корелират с изразеността на мускулната атрофия (**Tandan** 1996; **Carvalho** и **Swash** 2000). Друг проучван параметър е типа на фасцикулационните потенциали. Според **Carvalho** и **Swash** (1998), фасцикулационните потенциали в ранните стадии са много по-стабилни. В късните стадии са по-нестабилни, трудно се потискат волево и имат дистален произход. Смята се, че фасцикулациите отразяват екситотоксичната смърт на мотоневрона. В тази връзка **Kostera et al.** (2002) търсят корелация между т.н. ЕМГ екситаторен индекс на ДЕ (състоящ се от фасцикулационните потенциали, двойни разряди и F-вълните) и нивото на екситаторните аминокиселини в серум и ликвор, без да отчитат определена зависимост. Корелации се правят с дихателните нарушения и параметри на кръвно-газовия анализ. Болни с ЕМГ данни за забавена латенция при изследване на проводимостта на *p.phrenicus* или липса на отговор поради тежка денервация, имат по-силно намаление на FVC, по-ниски стойности на  $pO_2$  и по-високи на  $pCO_2$ , отколкото болните с нормално ЕМГ от диафрагмата или без дихателни нарушения. (**Evangelista et al.** 1995; **Stewart et al.** 2001). Промени в ЕМГ на диафрагмата може да има и без белези за респираторна инсуфициенция (**Stewart et al.** 2001)

**Wang et al.** 2002 дават най-добра корелация между броя и бързината на намаление на ДЕ със степента на прогресия на заболяването. Те разделят хода на заболяването на бавно и бързо протичане. При бавна прогресия намалението на броя на ДЕ е с по-малко от 20% за 4 месеца, сумарния моторен акционен потенциал при супрамаксимална стимулация е стабилен и непроменлив. Бързо прогресиращите имат противоположни характеристики. Определянето на броя на ДЕ е достатъчно надежден и прогностичен метод за определяне

скоростта на прогресията на заболяването. (**Armon** и **Branstater** 1999; **Olney** 2002; **Gooch** 2002). Той корелира патофизиологично с намалението и бързината на намаляването на силата на засегнатите мускули и е много по-чувствителен в сравнение с измерването на мускулната сила.

Съществуват опити да се определят взаимоотношенията между загубата на двигателните неврони и началото на заболяването, чрез определяне броя на ДЕ при фамилни носители на мутация за СОД1 (**Aggarwal** и **Nicholson** 2001). Според една от хипотезите, увредата на мотоневроните съвпада с появата на симптомите и позитивирането на ЕМГ промените в резултат на внезапна загуба на ДЕ за много кратък период от време. Според друга хипотеза, клиничните прояви се предхождат от загуба на неврони за различно дълъг асимптомен период от време, през който намалението на броя двигателни неврони достига определен критичен праг. Тогава заболяването се проявява клинично. Допуска се и един бифазен вариант, при който след загубата на неврони, предхождаща появата на даден симптом, следва период на стабилизация. След него отново следва значително засягане на мотоневрони, която обхваща периода от времето на поява на мускулната слабост до смъртта. Обяснението на този тип е в натрупването на токсични продукти и развитие в даден момент на срив т.е. смърт на мотоневроните.

### III.6. Невроизобразяващи изследвания

Провеждането на рутинни невроизобразяващи изследвания при АЛС има за цел изключване на други болестни състояния, даващи сходна клинична картина. С тях не може да се осигури положителна диагноза или да се повиши степента на категоричност.

Най-широко е използвана МРТ. Характерни за заболяването са установяването на симетрични и по-рядко асиметрични (**Iwasaki et al.** 1991; **Andreadou et al.** 1998) хиперинтесни в T2 и PD (протонна плътност) сигнали по хода на корово-мускулния път (центрум семиовале, задно краче на вътрешната капсула, мозъчните крачета, моста, медулата, латералните отдели на гръбначния мозък) в шийните и торакалните

отдели и по-рядко в антеролатералните отдели, по неговия ход през голямомозъчните хемисфери и гръбначния мозък (**Terao et al.** 1994; **Thorpe et al.** 1996; **Waragai** 1997; **Waragai et al.** 1997; **Hecht et al.** 2001, 2002). Според интензитета на сигнала, промените се разделят на възможно, вероятно и дефинитивно абнормни (**Terao et al.** 1994; **Thorpe et al.** 1996). От страна на гръбначния мозък промените са най-изразени промени в сегментите С4-С6. Не толкова изразени са в сегментите над С4, торакалните и лумбалните отдели. По-рядка находка са хиперинтенсни в Т1 промени от коровомускулния път и Т2 от гръбначния мозък (**Segawa** 1993; **Waragai** 1997; **Waragai et al.** 1997). Местата на наблюдаваните промени съответстват на дегенерацията на кортикоспиналния път, установена хистологично. Хипоинтенсни лезии се установяват сравнително по-рядко. Отвеждат се от прецентралната и постцентралната гънка в Т1, а понякога и в Т2 режим (**Waragai et al.** 1997; **Waragai et al.** 1997; **Bowen** и **Bradley** 2002). Могат да се установяват и при здрави хора и когато са изолирани нямат значение (**Chan et al.** 1999; **Bowen** и **Bradley** 2002). Може да има хиперинтенсни лезии дори при клиничното доминиране на ПДН (**Terao et al.** 1995). Конвенционното МРТ изследване в Т2, Т1 и FLAIR режим дава промени по хода на кортикоспиналния тракт в по-малко от 50% от болните с АЛС (**Bowen** и **Bradley** 2002; **Piolo** 2002). Според някои автори тези проценти средно са 40% за хиперинтенсните промени и 50% за хипоинтенсните (**Piolo** 2002). Визуализирането на промените е по-вероятно при резониране в определени режими (**Terao et al.** 1994). Това според **Segawa** и **Hecht et al.** (2002) е по-вероятно във FLAIR режим. Хистопатологичната основа на лезиите в пирамидния път е по-високото съдържание на вода (едем и макрофагеална инфилтрация, макрофаги поели липиди, интрааксиално натрупване на неврофиламенти или токсични метали), отколкото загубата на нервни влакна (**Waragai et al.** 1997, 1997). Така лезиите са израз по-скоро на остри, отколкото на хронични промени. При хроничните увреди на кортикоспиналния път доминира глиозата, което обуславя по-трудно изобразяване на дегенеративните участъци на кортикоспиналния тракт. **Bowen** и **Bradley** (2002), както и **Hofmann et al.** (1998) смятат, че установяваните промени



не корелират с нито един от клиничните показатели на болните. **Segawa** (1993) приема много слаба корелация между МРТ промените и клиничните параметри. Според **Waragai et al.** (1997) острия характер на промените в T1 прави с по-голяма вероятност установяването им в ранните фази на заболяването, до 11-я месец (**Waragai et al.** 1997). **Cheung et al.** (1995) приемат, че промените са прогностичен маркер и установяването им корелира с по-бързо прогресиращия клиничен ход на заболяването.

При КАТ и МРТ изследване се наблюдава леко разширение на вентрикулите (**Andreadou et al.** 1998) и субарахноидални пространства във фронталните и темпоралните райони (**Tomik et al.** 2000). Постепенно се развива атрофия с начало от челните дялове и предните темпорални отдели, а по-късно и на прецентралната гънка и накрая в постцентралния гирус, както и в структурата лимбичната система (**Kato et al.** 1993; **Kato** 1994; **Andreadou et al.** 1998).

Напоследък чрез магнитно-резонансната спектроскопия (<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy) количествено се измерват *in vivo* определени метаболити в ЦНС. Това са: N-ацетилни групи в състава на N-ацетил аспартата (отразяващ загубата на неврони или тяхната функция), N-аспартилглутамат, креатинфосфат, инозитол и холин (свързани с плазмения мембранен метаболизъм и отразяващи увреди на мембраните) (**Block et al.** 1998; **Elliott** 1998; **Pohl et al.** 2001). N-ацетиласпартат и N-аспартилглутамат се откриват в най-висока степен в невроните, докато холиновите и инозитоловите сигнали се регистрират от всички клетки (**Elliott** 1998; **Pioro et al.** 1999). Креатинът е разпределен равномерно в неврони и глия (**Kalra et al.** 1998). Като маркер за интегритета на двигателните неврони се приема N-ацетиласпартата (**Elliott** 1998). Според **Kalra et al.** (1998) N-ацетиласпартатът се синтезира в митохондриите и е маркер за тяхната функция и оксидативната увреда. Креатин/креатинфосфат и холин-съдържащи съставки се откриват в минимални количества (**Bowen** и **Bradley** 2002). Установяват се измерими количества глутамат и глутамин (**Bowen et al.** 2000).

Най-характерно е абсолютното намаление на концентрацията на N-ацетиласпартата в двигателната кора и прецентралната гънка, при непроменена или увеличена концентрация на инозитола и холин съдържащите съединения (**Block et al.** 1998; **Bowen et al.** 2000; **Pohl et al.** 2001). Намалението е различно при различните автори и е от 9 до 56% (**Pioro** 2002). **Sarchielli et al.** (2001) намират намаление на N-ацетиласпартата при болни с дефинитивна и вероятна форма. Намалено е отношението N-ацетиласпартат/холин и N-ацетиласпартат/креатинфосфат и е увеличено отношението холин/креатинфосфат и инозитол/креатинфосфат (**Block et al.** 1998). Промените в концентрациите на метаболитите се приемат като маркери за интегритета на невроните и кореспондира с изразеността на симптомите, тежестта и прогресията на заболяването (**Kalra et al.** 1998; **Elliott** 1998; **Block et al.** 1998; **Pioro et al.** 1999; **Pohl et al.** 2001), оценени по някои функционални скали (**Sarchielli et al.**). При доминираща увреда на ПДН промени в посочените метаболити не са отбелязани. От друга страна отношението N-ацетиласпартат/холин е намалено при болни със суспектна АЛС и помага за установяване увреждане на ЦДН (**Elliott** 1998). В стадий на дефинитивна АЛС е налице увеличено отношение холин/креатин в кората, най-вероятно израз на изразена астроцитоза. Намалението в абсолютната сумарна концентрация на N-метаболитите се комбинира с повишение на глутамата и глутамина. Намаление на стойностите на N-ацетил съдържащите групи е по-изразено при по-бързо протичане на заболяването (**Pioro et al.** 1999).

Други автори (**Ellis et al.** 1998; **Rooney et al.** 1998; **Suhy et al.** 2002; **Bowen** и **Bradley** 2002) също използват по-сложни отношения (N-ацетил/креатин-фосфокреатин, N-ацетиласпартат/креатин + креатинфосфат, N-ацетиласпартат/холин+креатин, N-ацетил/холин-съдържащи+креатин-фосфокреатин) за търсене на корелации с тежестта на заболяването. При изследване на отношенията, между отделните автори се намират и разлики, обусловени от липсата на унифицираност при изследването, отчитане на резултатите и различните режими на резониране (**Bowen** и **Bradley** 2002).

Промените в разискваните отношения между N-ацетиласпартата и другите метаболити не са специфични за АЛС (**Bowen et al.** 2000) и се срещат при други невродегенеративни заболявания (**Elliott** 1998; **Kalra et al.** 1998). Според **Leigh et al.** (2002) характерна при АЛС, е стойността на отношението N-ацетиласпартат/креатин от двигателната кора < 2,5, въпреки че такава имат около 50% от болните.

В хода на заболяването посочените метаболити и техните отношения търпят промени в посока на влошаване, което предполага възможността да бъдат ползвани за количествено изразяване на прогресията. Настъпващите промени се ползват като индикатор и за терапевтичния отговор към Riluzole и мониториране на лечението (**Elliott** 1998; **Rudkin** и **Douglas** 1999). По-показателни за ефекта на Riluzole са данните за увеличаване на N-ацетил аспартата в кората и N-ацетил аспартат/креатин, отразяващо възстановяване на невроните (**Kalra et al.** 1998; **Rudkin** и **Douglas** 1999). При нелекуваните болни тези два показателя прогресивно намаляват (**Kalra et al.** 1998)

При АЛС навлизат и някои нови методики за изследване на главния мозък. Такива са функционално магнитно-резонансно изобразяване (определяне активността на определени нервни центрове чрез измерване нивото на кръвоснабдяването и насищането им с кислород) (**Brooks et al.** 2000), комбинации на клинични и електрофизиологични данни (**Abrahams et al.** 1995) с електрофизиологични и невроизобразяващи методи (**Ellis et al.** 1998, 1999), методи за проследяване анатомичното разпределение и хода на невните влакна (**Gossel et al.** 2002), СПЕКТ техники за проучване на двигателната кора (**Udaca et al.** 1992; **Abe et al.** 1993; **Vercelletto et al.** 1999), церебралния регионален кръвоток (**Waldemar et al.** 1992) или кислородния метаболизъм (**Tanaka et al.** 1993). При повечето от тях, получените резултати са с висока вариабилност и недостатъчна чувствителност (**Pioro** 2002).

### III.7. Лабораторни промени и биохимични маркери

Изследването на показателите на кръв и ликвор при АЛС представлява все още малко известна страна. На този въпрос в литературата е отделено сравнително малко място. В миналото се

приема, че при това заболяване не се наблюдават промени в рутинните лабораторните показатели (**Tandan** 1996). В последните години се дава по-голямо значение на изследването на компонентите на протеома. Съобщава се за леко до умерено повишение на КК. **Tandan** (1996) приема, че увеличение на КК се наблюдава в 35-70% от болните с АЛС. Хиперензимемията на КК е резултат на повишен пермеабилитет на миофибриите (**Williams** и **Windebank** 1994). Доминирането на увредата на ПДН в клиничната картина е свързано с по-честото установяване на повишени нива на КК (**Sasaki** и **Iwata** 1999). **Kuipers-Upmeijer et al.** (2001) установяват повишени нива на КК и при болни с първична АЛС. По-високите серумни нива на КК според **Williams** и **Windebank** (1994) са свързани с по-бърза прогресия и мускулен разпад. Според **Tandan** (1996) повишението на КК корелира с бързината и степента на мускулния разпад, но не и с прогресията на заболяването. **Felice et al.** (1998) също не установяват строга корелация между стойностите на КК и преживяемостта. Те приемат, че стойностите на КК в началото на заболяването са по-високи в сравнение с по-късните стадии. Останалите мускулни ензими не са дискутирани.

По отношение на показателите на лумбалния ликвор литературните данни също не са изчерпателни. Още **Guiloff et al.** (1980) са изследвали общия белтък и електрофореза на белтъците на лумбален ликвор при болни с двигателни нарушения, включително и с АЛС. Освен повишение на общия белтък, те установяват и промени в протеинограмата. При АЛС според някои автори общия белтък може да достигне стойност 2 g/l (**Williams** и **Windebank** 1994), докато според **Norris et al.** (1993) и **Westarp et al.** (1995) повишението на общия белтък е леко изразено. Според повечето проучвания при болни с АЛС повишен ликворен белтък се намира в 20-30% от случаите (**Yonger et al.** 1990), рядко успоредно с олигоклоналност. Олигоклоналност най-често се наблюдава при болни с основно хематологично заболяване (**Yonger et al.** 1990). Независимо от малкото проучвания в тази насока, се допуска, че повишеният ликворен белтък може да е резултат от нарушена кръвно-мозъчна бариера **Apostolsky et al.** (1991). За това загатват и други автори при изследване на албумина и ИгГ (**Meucci et al.** 1993).

В нашата литература проучване на лумбален ликвор при малък брой болни с АЛС са провеждали **Chancov** и **Tsanev** (1991), **Чанков** и **Цанев** (1996), отчасти и **Димитрова** (2002), които не намират промени в подкрепа на аутоимунен характер на заболяването. В по-прецизни изследвания на лумбален ликвор, **Losy** и **Wender** (1996) установяват повишение на ИгГ и техните субкласове (ИгГ1 и ИгГ3). При един болен **Annunziata et al.** (1995) намират повишение на ИгМ антитела с олигоклоналност, а **Apostolsky et al.** (1991) в малка част от болни с АЛС установяват интратекална синтеза.

Освен N-ацетиласпартата и N-аспартилглутамат при магнитно-резонансната спектроскопия за маркер се приема увеличеният глутамат в серум и ликвор на болни (**Shaw** и **Williams** 2000; **Strong** 2002). Съществуват данни, че неговото повишение може да зависи от началната възраст, етажа и скоростта на прогресията (**Spreux-Varoquaux et al.** 2002). В някои случаи е налице увеличението му в ликвора, при намаление в серума. За оценка на оксидативния стрес се използват свободния 3-nitrotyrosine (специфичен маркер за медираната от пероксинитрита оксидативна увреда) и неговия метаболит 3-nitro-4-hydroxyphenol acetic acid. Те са увеличени в ликвора и мозъчните тъкани на болни с АЛС. В ликвора е повишена и концентрацията на 4-hydroxynonenal, който отразява повишената липидната пероксидация (**Zettl et al.** 2003). Несигурни са данните за повишена концентрация при АЛС на: ликворните нива на interleukin-6 и нискомолекулярния неврофиламент, в гръбначномозъчни тъкани на простагландин Е2 и cyclooxygenase-2, повишено съдържание на interleukin-6 в серума и съдовете на дермата, серумни и ликворни нива на маркери за апоптозата (ICE/caspase 1, APO-1/Fas/CD95). Имунохистохимично в кожата и нейните съдове се установяват различни промени на колагена и отлагането на  $\beta$ -amyloid и други отлагания. Някои от тези промени са с тенденция да бъдат използвани за диагностични маркери (**Strong** 2002).

### III.8. Лечение на АЛС

Терапията на амиотрофичната латерална склероза е един от изключително трудните практически въпроси. Независимо от

разкриването на някои патогенетични механизми, до момента не съществува ефективно лечение. Оценката на ефективността на един или друг препарат най-често се свежда до възможността да удължава преживяемостта на болните. По-рядко като база за сравнение се използват възможността за забавяне намалението на мускулната сила или степента на инвалидизация, оценена по някоя от използваните функционални скали.

Опитите за лечение с различни препарати не дават резултат или той е несигурен. Опити за лечение са правени с хелатотерапия, интравентрикуларно и интратекално приложение на СОД1 (**Smith et al.** 1995; **Cudkowicz et al.** 1997), N-acetylcysteine като чистач на свободни радикали (**Shaw** 1999; **Delanty** и **Dichter** 2000), cyclosporin A (CsA) (**Keep et al.** 2001), полиамино модифицирана каталаза (**Poduslo et al.** 2000), путресцин модифицираната каталаза (**Reinholz et al.** 1999), имunosупресия, лъчетерапия, хормонотерапия, 3,4 – diaminopyridine, dextromethorphan и lamotrigine (**Askmark et al.** 1993; **Orrell et al.** 1994, **Appel** и **Appel** 1994; **Rowland** и **Shneider** 2001), selegiline (**Mazzini et al.** 1994; **Lange et al.** 1998), рекомбинантен човешки растежен хормон, аминокиселини (валин, левцин, изолевцин) и активатори на глутамат-дехидрогеназата, тиреотропин освобождаващ хормон (**Congia et al.** 1991; **Munsat et al.** 1992; **Appel** и **Appel** 1994), инхибитори на апоптоичните кинази: caspase-3 и caspase-1 (**Li et al.** 2000), филтрацията на лумбален ликвор (**Finsterer** и **Mamoli** 1999). Прилагането на човешки цилиарен невротрофичен фактор е било без резултат (**Kokontis** и **Gutmann** 2000). Приема се, че използването на gabapentin, аскорбинова киселина,  $\beta$ -каротин и витамин Е, не водят до удължаване на преживяемостта (**Kokontis** и **Gutmann** 2000). Прилагането в опитни модели на витамин Е само отлага началото на заболяването (**Bensimon et al.** 1994).

Първоначалните данни за gabapentin (neurontin) в опитни модели сочеха, че той също удължава преживяемостта, но в по-малка степен сравнение с Riluzole (**Bensimon et al.** 1994; **Mazzini et al.** 1998). Прилагането му при хора в продължение на една година в доза 3600mg води до по-бавно намаляване на спада на мускулната сила, но без ефект върху преживяемостта (**Miller** 1999). Според други проучвания

препаратът е изцяло неефективен (**Miller et al. 2001**). **Thompson** и **Swash** (2001) също приемат, че gabapentin у хора не е дал положителен сигнифичантен резултат, независимо от наличието на такъв у опитни животни.

Обнадеждаващи резултати има от прилагането на растежни фактори. Най-сигурни данни относно ефективността са получени за инсулиноподобния фактор I (**Lai et al. 1997**). Ефектът на препарата е подобър при високи дози и се определя от достигането на максимална концентрация в таргетните неврони (**Lai et al. 1997**; **Miller 1999**; **Shaw 1999**; **Kokontis** и **Gutmann 2000**; **Silani et al. 2001**). Резултатите са подобри при успоредното прилагане заедно с цилиарния невротрофичен фактор (CNTF) и невротрофичния фактор отделян от мозъка (BDNF). Положителни резултати са получени и за фактора освобождаван от пигментния епител (PEDF) (**Bilak 1999**). Приложението на трофичните фактори има специфики, свързани с бионаличността (голяма молекула и почти не преминават кръвно-мозъчната бариера) (**Mitsumoto 2001**), приложението (интракраниално) и ефектите им върху други клетки (**Orrell et al 1994**; **Thompson** и **Swash 2001**).

С най-голяма ефективност до този момент е Riluzole (Rilutek, 2-amino-6-trifluoromethoxybenzothiazole). Първите проучвания са показали удължаване на преживяемостта с 11% на опитните модели, приблизително равно на удължаване на преживяемостта у хора (**Gurney et al. 1996**). Механизмът на действие се свързва с инхибиция на пресинаптичното освобождаване на глутамата (**Thompson** и **Swash 2001**), инхибиране на освобождаването на глутамат. Последното е резултат на инактивация на волтажно-зависимите натриеви канали върху глутаматергичните нервни терминали, както и активацията на процесите на приемане и предаване на информацията посредством G-протеина. Riluzole блокира някои от постсинаптичните ефекти на глутамата чрез некомпетитивна блокада на N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите (**Lacomblez et al. 1996**; **Wokke 1996**; **Riviere et al. 1998**). In vivo протектира от токсичните ефекти на инхибиторите на обратния захват на глутамата и от токсичните фактори, намиращи се в ликвора на болни с АЛС (**Doble 1996**).

Удължаването на преживяемостта при приемане на Riluzole, не е свързано с подобрене на мускулната сила, дихателните нарушения (**Borras et al.** 1998; **Miller** 2000) или скоростта на преминаване на болния от по-лек клиничен стадии в по-тежък (**Lacomblez et al.** 1996). Според други автори (**Thompson** и **Swash** 2001) употребата на Riluzole не само удължава преживяемостта, но и намалява бързината на спадане на мускулната сила.

Ефективността на рилузола е най-изразена в първите 12 месеца от лечението и намалява от 12 до 21-я месец (**Bensimon et al.** 1994). **Talbot** (2002) смята, че 18 месечното лечение с Riluzole удължава преживяемостта с 3 до 6 месеца, без подобрене на клиничните симптоми. Намаляването на нивото на глутамата се наблюдава след 6 месечно лечение. При спирането му нивото на глутамата се връща в изходното ниво. Тези колебания на глутамата са по-слабо изразени при лечение в началните стадии на заболяването (**Niebroj et al.** 2002).

Преживяемостта може да се влияе и от неспецифични фактори (**Magnus et al.** 2002), както и да бъде удължена чрез вентилаторна подкрепа (**Stewart et al.** 2001) или гастростома (**Chio et al.** 2002).

Като потенциални терапевтични средства се експериментират: SR57746A, (1-[2-(naphth-2-yl)ethyl]-4-(3- trifluoromethyl phenyl)-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridine, hydrochloride) показал невротрофични ефекти *in vitro* и *in vivo* (**Moriwaka et al.** 2000), mecaserin и xaliproden , dexamethorphan/p-450 inhibitor; talampanel, други растежни фактори, антиоксиданти, протеинкинази и препарати повлияващи процеса на апоптозата, каквито са антиапоптоичните протеини bcl-2 (**Price et al** 1998; **Deng** и **Siddique** 2000; **Hurko** и **Walsh** 2000), инхибитори на синтетазата на азотния окис, агенти протекиращи енергийния метобализъм на митохондриите, инхибитори на каспазите, агенти повлияващи неврофиламентите (**Mitsumoto** 2001). Честото се използват едновременно различни агенти: Riluzole с антиоксиданти, коензим Q, инхибитори на циклооксигеназа II, креатин и други (**Mitsumoto** 2001).

При АЛС все още съществуват редица нерешени и спорни въпроси. Все още няма изградена единна хипотеза за развитие на



заболяването. Дискутабилни са въпросите за клиничната хетерогенност на заболяването, биохимичната и генетичната възприемчивост за неговото развитие, точните механизми по които мутантната СОД1 упражнява токсичните си ефекти върху неврона. Съществува тенденция АЛС да се разглежда като етиологично хетерогенна група, с еднотипна клинична феноменология. Спори се защо основния дегенеративен процес атакува почти изключително само коровомускулният път и възможно ли е засягането на други структури и в какъв дял. ЕМГ изследването продължава да се счита като основен метод за диагнозата на заболяването. Едва напоследък се правят опити за използване на показатели от генома и протеома, които да служат за разкриване на отделни патогенетични звена и да бъдат отправна точка за по-ефективна терапия.

## Ц Е Л

Целта на това проучване е чрез използване на съвременни El Escorial и Airlie критерии, да се характеризират клиничните форми на АЛС и се оцени предиктивната стойност на ЕМГ, серумно, ликворно, КАТ и МРТ изследване и се направи опит за оценка на клиничната ефективност на глутаматния антагонист Riluzole.

## З А Д А Ч И

1. Въвеждане на диагностичните El Escorial и Airlie критерии за суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна форма на АЛС.
2. Определяне значимостта на някои клинични показатели като възраст, пол, начало, клинична форма и продължителност на заболяването, клинична еволюция и преживяемост за ранна диагноза.
3. Използване на класическа ЕМГ методика за класиране и диференциране на АЛС формите, както и за оценка степента на увредата.
4. Използване на редица цитологични, биохимични и имунологични показатели в кръв и ликвор за определяне или отхвърляне на сродни по клинично протичане заболявания.
5. Използване на показатели за оценка на състоянието на КЛБ и интратекален имунен отговор
6. Търсене на морфологични мозъчни промени чрез използване на невроизобразяващите (КАТ и МРТ) изследвания.
7. Оценка на терапевтичната активност на най-често използвания глутаматен антагонист Riluzole при част от болните.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Клиничният контингент се състои от хоспитализирани болни и диагностицирани като АЛС в Университетските неврологични клиники, гр. София (УМБАЛ “Александровска”, СБАЛНП “Св.Наум” – IV км. и МБАЛ “Царица Йоанна”) и страната, неврологичните отделения на градските болници в гр.София и общински и районни болници от страната, за период над 15 години - месец януари 1986г - октомври 2002г.

Клиничният материал се състои от 148 болни (81 мъже и 67 жени) със спорадична АЛС, 8 - с фамилна форма на заболяването (от две фамилии) и 1 болен - с ювенилна форма.

Спорадичните случаи са разпределени в две категории

I-а група - проучвани по налична документация Състои се от 60 болни: 39 мъже и 21 жени.

II-а група – лично познати. Състои се общо от 88 болни: 42 мъже и 46 жени.

Изключени са всички съмнителни и несигурни случаи.

Целият контингент е съобразен с международно приетите клинични, ЕМГ, лабораторни и невроизобразяващи El Escorial (Испания, 26-28 май 1989 и 1991 (**Traynor et al.** 2000) и Airlie House (1998) критерии (**Brooks** 1994). Последните се приемат като допълнение и разширение на El Escorial критериите. Съществени разлики между двата вида критерии използвани за категоризацията на болните не се установяват.

## МЕТОДИ

### 1. Електромиография

Използвана е конвенционална ЕМГ. Повечето от изследванията са проведени в кабинетите по електрофизиологични изследвания на Неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска” и УМБАЛ “Царица Йоана”. Останалата част са извършвани в съответните кабинети на болници от страната.

Извършваните ЕМГ изследвания при всички 148 болни (262 изследвания) и тяхната интерпретация на дефинитивни, вероятни и възможни ЕМГ промени за преднорогова лезия са съобразени с El Escorial и Arlie критериите. При интерпретацията на данните се работи с брой изследвания

### 2. Лабораторни методи

- За изследване на урина, периферна кръв и лумбален ликвор са използвани рутинни методи за цитологичен, хематологичен, биохимичен и имунологичен анализ, утвърден в клиничната и ликворологичната лаборатория на Първа неврологична клиника към УМБАЛ “Александровска”.
- За определяне на ензимната активност на КК, ЛДХ, АСАТ, АЛАТ, АФ и ГГТ са използвани оптимизирани методи с автоматичен анализатор Hitachi 902.
- За определяне на ИгГ, ИгА, и ИгМ в кръвен серум са използвани имунотурбидиметрични методи, а за определяне на същите имуноглобулини в ликвора е използвана радиална имунодифузия по Mancini, като е отчитана крайната имунодифузия и са използвани успоредно за всяка плака 4 стандарта.
- За анализ на индивидуалните белтъци – албумин, преалбумин, алфа-1-киселгликопротеин, алфа-2-макроглобулин, трансферин, А1-антитрипсин, церулоплазмин, хаптоглобин в кръвен серум и ликвор е използвана електроимунодифузия по Lourell.
- За изчисляване на съответните коефициенти и индекси са

използвани съответните формули (**Zetl et al.** 2003 ). За определяне на интратекална синтеза е използвана формулата на Tourtellotte (**Fishman**, 1992)

- Електрофоретичното изследване на серумните и ликворните белтъци се осъществява чрез оптимизирана агарозна електрофореза и високо чувствително селективно оцветяване с Commassie Brilliant Blue

### 3. Компютърна аксиална томография

Болшинството от КАТ изследванията на главен мозък и различните отдели на гръбначния стълб са осъществявани в отделенията за образна диагноза на УМБАЛ “Александровска” и главно на Неврологичната клиника. Някои от тях са осъществявани в отделенията за образна диагноза на други болнични заведения и предимно тези на гр. София. Повечето от проведените изследвания са нативни, а малък брой от тях в условията на контрастно усилване.

### 4. Магнитно-резонансна томография

Болшинството от МРТ изследванията на главен мозък и различните отдели на гръбначния стълб са осъществявани в центъра за образна диагноза на УМБАЛ “Александровска”. Някои от тях са осъществявани и в други болнични заведения и предимно тези на гр. София. Проведените изследвания са нативни и единични от тях в условията на контрастно усилване. Изследванията са провеждани в сагитална и коронарна равнина в условията на някои от следните режими T2, T1, ПД, УТСЕ, ФЛЕАР, ДУАЛ. В отделни случаи са използвани и други режими.

### 5. Симпатиков кожен отговор

За неговото получаване е използвана методиката на Shahani (1982), включваща отвеждане на биоелектричната активност от дланта и стъпалото с повърхностни биполярни електроди и електростимулация с повърхностен плосък електрод. (**Ю.Петрова** 1994). Всички изследвания са провеждани в невровегетологичния кабинет на Неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска” болница.

6. Психологично тестване и офталмоневрологично изследване, са провеждани в кабинетите на неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска”. Уродинамични изследвания са провеждани в кабинетите на клиника по урология при УМБАЛ “Александровска” и НИАГ “Майчин дом”.

V.2.2. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ (статистическата обработка на всички данни е осъществена с програма SPSS – 11,0 версия).

- Едномерни и кръстосани таблици за честотно разпределение.
- Вариационен анализ
  - оценки на централната тенденция (средна аритметична, медиана, мода)
  - оценки на разсейване (стандартно отклонение, стандартна грешка, ранг, коефициент на вариация, персентили).
- Тест на Колмогоров – Смирнов за определяне вида на разпределението.
- Т-тест за две независими извадки.
- Метод на Kruskal Wallis – непараметричен метод за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- Тест на Wilcoxon за две зависими извадки
- Непараметричен тест на Mann-Whitney за две независими извадки.
- Корелационен анализ на Spearman за извадки с разпределение различно от нормалното.
- Нелинеен регресионен анализ за установяване вида на зависимостта между два метрирани признака
- Еднофакторен дисперсионен анализ с множество сравнение чрез пост-хок анализ с използване на коефициентите на Bonferroni и Games-Howell.
- Анализ на преживяемостта посредством метода на Kaplan-Meier, функция на преживяемостта, функция на риска, Log-Rank тест и Cox-regression.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### VI.1. Спорадична форма

#### VI.1.1. Начало на заболяването

За начало на заболяването е приет моментът (определен анамнестично като месец и година) на поява на първия постоянен двигателен симптом (израз на увреда на централния или периферния двигателен неврон), станал повод за диагностициране на заболяването.

Някои болни сравнително точно посочват началото, на първите оплаквания. При други, това не е възможно и при тях началото на заболяването е датирано с максимално възможна приблизителност.

#### **Начало на заболяването за отделните етажи** (табл.1, диаграма 1)

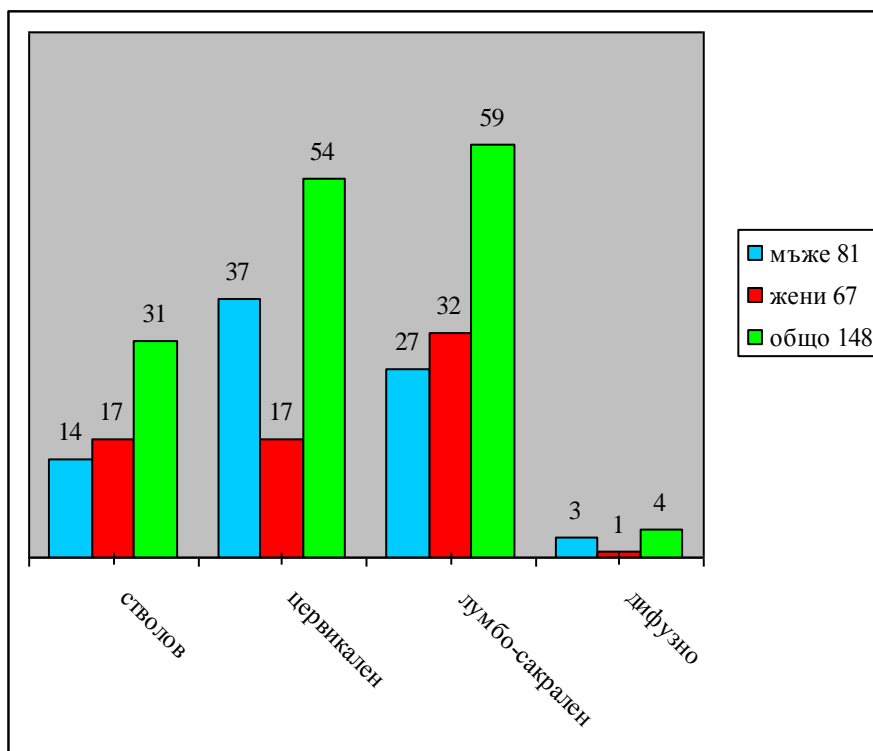
Извършено е разпределение на контингента болни в зависимост от кой от трите класически етажа започва заболяването: мозъчен ствол, цервикален (горни крайници), лумбосакрален (долни крайници). Клиничното определяне на торакалния район (трункус) е трудно и несигурно. Начало на заболяването от него не е отбелязано.

Локализацията на първите симптоми се посочва от болните с голяма точност. В отделни случаи се посочват повече от един район на поява на първите симптоми. При тях началото условно е прието като генерализирано или дифузно. Като проява на дифузно начало може да се приеме общата астения като първо оплакване. В литературата само **Traunor et al.** (2000) отбелязват генерализирано начало, но условно го приравняват с началото от мозъчния ствол.

Табл.1. Разпределение на болните по начало на заболяването (брой и %).

Група	Брой	ЕТАЖИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА			
		стволов	цервикален	лумбо-сакрален	дифузно
<b>Мъже</b>	<b>81</b>	14 (17,3)	<b>37</b> <b>(46,3)</b>	27 (33,3)	3 (3,7)
<b>Жени</b>	<b>67</b>	17 (25,37)	17 (25,37)	<b>32</b> <b>(47,76)</b>	1 (1,49)
<b>Общо</b>	<b>148</b>	31 (20,9)	<b>54</b> <b>(36,5)</b>	<b>59</b> <b>(39,9)</b>	4 (2,7)

Диаграма 1. Разпределение на болните по начало на заболяването.



Получените резултати показват, че за цялата група началото на заболяването най-често е от лумбо-сакралния отдел на гръбначния мозък. Цервикалният отдел е втори по честота на начало на заболяването. Следва по честота мозъчния ствол, а най-рядко започва дифузно. Разликата в проценти между отделните етажи е следната: от ствол до цервикален 15%, от цервикален до лумбо-сакрален 4%. В общия брой разликата в началото между горните и долните крайници е минимална.

Според повечето автори началото е по-често от горните, отколкото от долните крайници (**Williams** и **Windebank** 1994; **Ishpekova et al.** 2000) и причината за това е по-лесна ранимост на цервикалните предногогови неврони. Различните автори дават различни проценти, понякога с големи разлики. Началото от ръцете и краката се определя на 30-40% с еднаква честота между тях (**Walling** 1999), 41% (**Tandan** 1996) до 40-60% (**Thompson** и **Swash** 2001). При нашите болни, 36,5% имат начало от горните крайници. Спинално начало имат 76,4% от нашите болни, срещу 20,9% от ствола. Това съвпада с данните на други автори: 81,2% спрямо 18,8% (**Ishpekova et al.** 2000), 53,4% срещу 46,6% (**Tysnes et al.** 1994), 74% срещу 26% (**Turner et al.** 2000) и 69% срещу 18,2%



(Dietrich et al. 2000). При сумирането на процентите от начало от горни и долни крайници наличните разлики стават по-малки, което определя и по-голямото съвпадение.

Начало от ствола се установява в 20,9% от болните. При начало от този етаж също е налице тенденция за големи разлики в процентите, давани от различните автори: 18 до 25% (Walling 1999), 25% (Tandan 1996), 34-55% (Thompson и Swash 2001), 40% (Traynor et al. 2000) и 46,6% (Tysnes et al. 1994). Нашите данни са най-близки до тези на Ishpekova et al. (2000) - 18,8%, на Dietrich et al. (2000) 18,2% и на Thijs et al. (2000) - 19%. С напредването на възрастта е налице тенденция средната възраст на болните с начало от ствола да е по-висока от тази на болните със спинално начало. Това е възможното обяснение за високите проценти на начало от ствола давано от някои автори.

Начало от долните крайници при нашите болни се отчита в 39,9%. В литературата данни за начало от този етаж се намират по-рядко. Според Tandan (1996) началото от долните крайници има в 30%. В един от нашите болни с начало от цервикалния отдел първото оплакване е изразена слабост на тилната мускулатура. Съществуват единични описания на болни, при които заболяването започва с респираторни нарушения (Thompson и Swash 2001), каквито ние не сме наблюдавали.

При случаите с дифузно начало е възможно началото да е от някой от етажите, като впоследствие са обхванати и останалите.

#### **Възраст на начало на заболяването.**

Средната възраст на начало на заболяването за цялата група е 52,82 години.

Табл. 2. Статистически показатели на възрастта на начало на заболяването при мъже и жени.

<b>Показател</b>	<b>Мъже</b>	<b>Жени</b>
<b>Брой</b>	81	67
$\bar{M}$	52,58	53,08
<b>Мода</b>	42,00	48,58
$\bar{X}$ <b>в години</b>	52,18	53,45
<b>SD</b>	11,38	9,89

$\bar{X}_{er}$	1,26	1,21
<b>95% ДИ</b>		
<b>Долна граница</b>	49,67	51,04
<b>Горна граница</b>	54,70	55,86
<b>Min (в години)</b>	26,58	32,17
<b>Max (в години)</b>	77,0	73,75

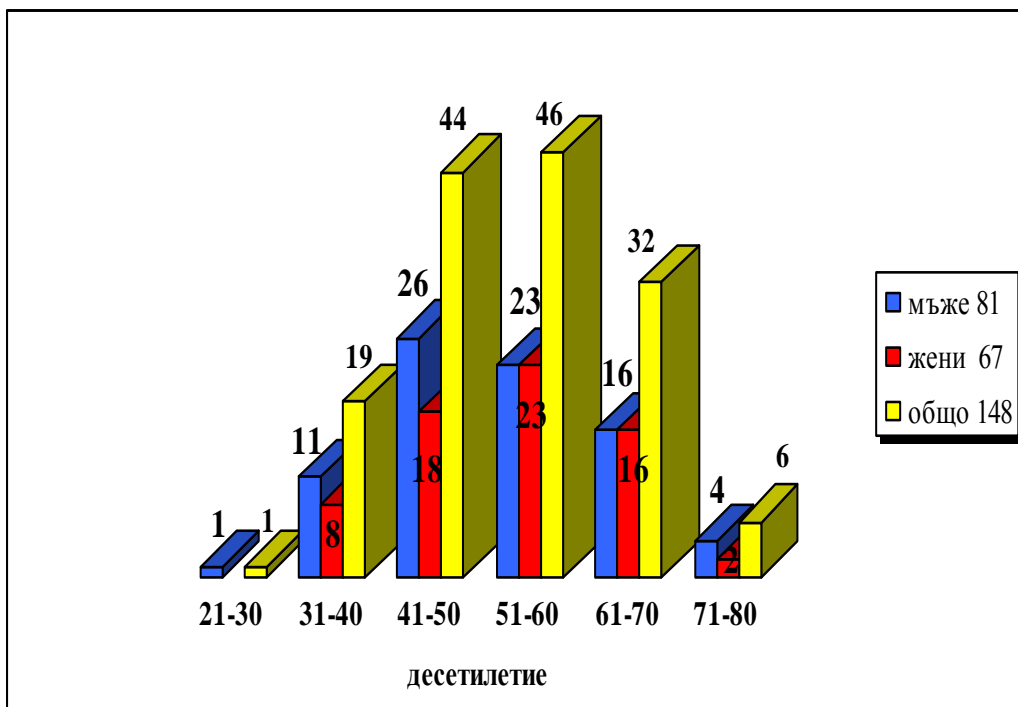
Независимо от разликата в броя на болните в групите по пол, средната възраст в която започва заболяването е много близка. Чрез показателят мода, установяваме разликата между двата пола 6,58 години. Началната възраст е изчислена точно и е рядкост двама или повече болни да имат еднаква средна възраст. По-удачно е представянето на честотата на заболелите за отделните десетилетия.

Табл. 3. Началото на заболяването през 10 годишен интервал.

<b>Обхват в години</b>	<b>21-30</b>	<b>31-40</b>	<b>41-50</b>	<b>51-60</b>	<b>61-70</b>	<b>71-80</b>
<b>Брой мъже</b>	1	11	26	23	16	4
<b>% от общо 81 мъже</b>	1,2	13,6	<b>32,1</b>	28,4	19,8	4,9
<b>Брой жени</b>		8	18	23	16	2
<b>% от общо 67 жени</b>		11,9	26,9	<b>34,3</b>	23,9	3
<b>Общо за двата пола</b>	1	19	44	46	32	6
<b>% общо от 148</b>	0,7	12,8	<b>29,7</b>	<b>31,1</b>	21,6	4,1

Получените резултати показват, че при мъжете най-често заболяването започва в 5-то, следвано от 6-то десетилетие. При жените отношението е обратното - най-често заболяването започва в 6-то десетилетие, следвано от 5-то. В цялата група, най-често началото е в 6-то, следвано от 5-то десетилетие с малка разлика между тях. Двете десетилетия са най-честата възрастова група в която започва заболяването. На второ място по честота е 7-то десетилетие. Прави впечатление броят на болните (12,8%) с начало на заболяването в 4-то десетилетие. Заболяването може да започне във всяка възраст, както в много млада, така и в доста късна възраст, но в различен процент за отделните десетилетия. Изключение е начало преди 30 годишна възраст.

Диаграма 2. Начало на заболяването през 10 годишен интервал.



Нашите данни за средната възраст на начало на заболяването съвпадат с някои от данните в литературата, според които тя се движи от 55 (**Shaw 1999**) , 56 (**Turner et al. 2002; Tandan 1996**) , 57 (**Eisen 1994**), 57,1 (**Thijs et al. 2000**), 57,4 (**Ringel et al. 1993**), 58,6 (**Miller et al. 2000**), 58-59 (**Roman 1996**), до 62 (**Rowland 1994**) 62,8 (**Chio et al. 2002 г**) и 63 години (**Sorenson et al. 2002г**). Най-близки до нашите са данните на **Dietrich et al. (2000)** - 52 и **Ishpekova et al. (2000)** - 52,74 години. Между мъжете и жените няма разлика по този показател. Сходни са данните на **Brooks (1999)** - 53,2 за мъже и 55,4 за жени. Други автори дават малко по-висока средна възраст за двата пола - 55 за мъже и 57 за жени (**Turner et al. 2000**). Според **Rowland (1994)** средната възраст за мъжете е 61 години, за жените 64.

Възрастовият обхват от нашите данни е от 26,6 до 77 години, който е и възрастовият обхват на мъжете. За жените е от 32,2 до 73,8 години. Сходни са данните на **Brooks (1999)** - мъже от 26 до 79 и жени от 30 до 77 години и на **Ishpekova et al. (2000)** - от 23 до 74 години. Според други автори (**Miller et al. 2000** и **Turner et al. 2000**) възрастовият обхват

е още по-широк съответно от 20,1 до 95,1 и от 15 до 85 години. Възраст под 25 години предполага включване вероятно и на ювенилни форми, което определя ниската възраст. Високите възрасти се определят от по-високата средна възраст на дадена популация.

При сравняване на началото в отделните десетилетия, болните с начало преди 30 години са 0,7% от общия брой. Случаите с начало преди 30 години се изчисляват от някои автори на 5% (**Rowland** 1994). Според нашите данни начало преди 40 години имат 13,5%, срещу 10% от литературата (**Rowland** 1994). Начало след 70 години намираме при 4,1% срещу 10% от литературата (**Rowland** 1994).

**Отношение между възрастта на началото и етажа на НС, от който започва заболяването.**

Табл. 4. Възрастов обхват на началото на заболяването в отделните етажи (от-до в години).

	Ствол	Цервикален	Лумбо-сакрален	Дифузно
<b>мъже</b>	49,6 – 73,2	26,6 – 71,2	31,2 – 77,0	43,3 – 58,3
<b>жени</b>	39,8 – 73,8	35,2 – 66,7	32,2 – 71,0	58,8
<b>общо</b>	39,8 – 73,8	26,6 – 71,2	31,2 – 77,0	43,3 – 58,3

С изключение на един болен с дифузно начало, при останалите локализации, възрастовият обхват е широк и без значителни различия.

Табл. 5. Средна възраст на начало на заболяването (в години и брой болни) за отделните етажи на нервната система.

	Ствол (31)	Цервикален (54)	Лумбо-сакрален (59)	Дифузно (4)
<b>мъже</b>	<b>62,06</b>	47,91	52,96	51,80
<b>жени</b>	<b>57,66</b>	52,05	51,79	-
<b>общо</b>	<b>59,64</b>	49,2	52,32	53,56

При сравняване на началната възраст за отделните етажи се установява по-високата възраст в случаите с начална локализация от ствола. Средната възраст на случаите с дифузно начало е близка до тази на началото от цервикалния и лумбо-сакралния район, но към нея се отнася само един болен.

Табл. 6. Отношение на етажа, от който започва заболяването с възрастта на началото, без разлика на пола.

<b>Възраст на начало на заболяването</b>			
<b>Начална локализация</b>	<b>Брой</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>
<b>Ствол</b>	31	59,64 <sup>a</sup>	9,21
<b>Цервикален</b>	54	49,21 <sup>b</sup>	10,50
<b>Лумбо-сакрален</b>	59	52,32 <sup>b</sup>	10,30
<b>Общо</b>	144	52,73	10,81

Легенда:

Еднаквите букви изразяват липсата на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ ) различните – наличие на такава.

Налице е ясна тенденция и значима зависимост между по-високата възраст, в която започва заболяването и стволната локализация като начална. Двата фактора, по-високата възраст и началната стволова локализация, особено при комбинирането си, се смятат за крайно неблагоприятни.

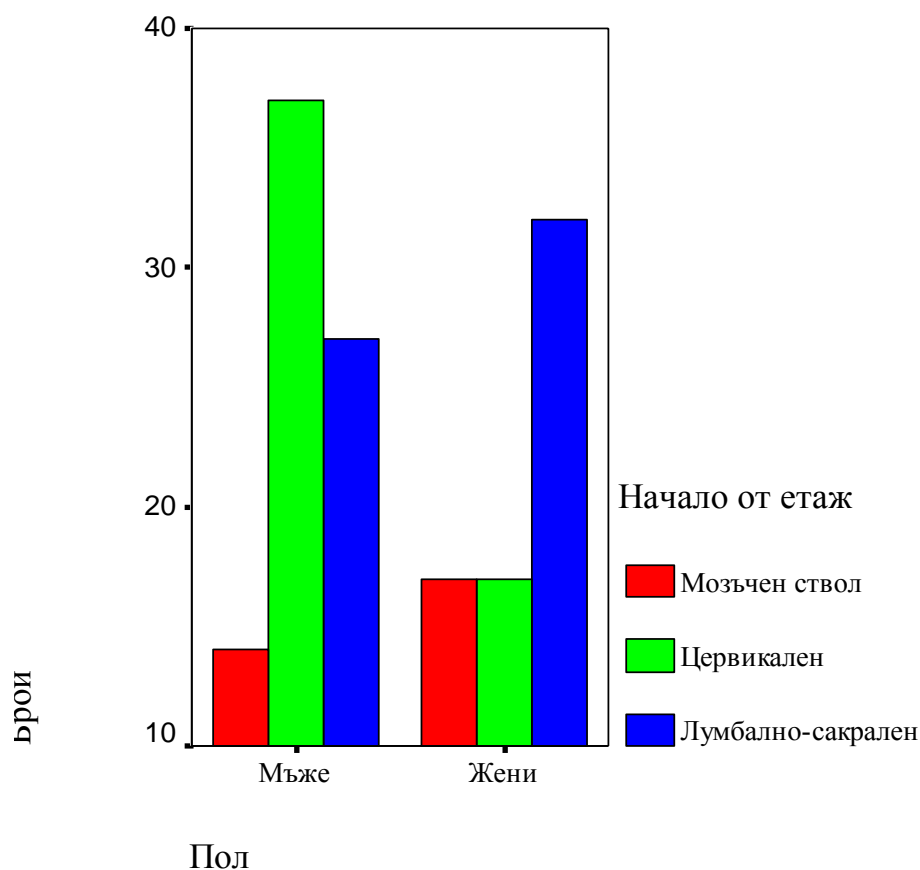
**Отношение на половата принадлежност към етажа от който започва АЛС.** (табл.7, диаграма 3)

Табл. 7. Отношение на етажа, от който започва заболяването към половата принадлежност.

<b>Пол</b>		<b>Начало</b>			<b>Общо</b>
		<b>Ствол</b>	<b>Цервикален</b>	<b>Лумбо-сакрален</b>	
Мъже	Брой	14	<b>37</b>	27	78
	%	45,2	<b>68,5</b>	45,8	54,2
Жени	Брой	17	<b>17</b>	32	66
	%	54,8	<b>31,5</b>	54,2	45,8
Общо	Брой	31	54	59	144
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Чрез метода на  $\chi^2$  установяваме наличие на сигнификантна връзка между началната локализация и половата принадлежност ( $p < 0,05$ ). От данните в таблицата се вижда, че цервикалната локализация е над два пъти повече при мъжете. От друга страна, коефициентът на контингенция на Крамер е само 0,223, което показва наличието на слаба по сила връзка. Между другите локализации (лумбо-сакрален отдел и мозъчен ствол) и половата принадлежност, връзка не се установява.

Диаграма 3. Отношение на пола към етажа от който започва заболяването.



Получените данни демонстрират връзка между мъжкия пол и начало от горните крайници. При мъжете заболяването започва по-рано (табл.3). Това ни дава основание да приемем, че е налице зависимост между мъжкия пол, по-ранно началото на заболяването и локализацията от горните крайници. Тези наши резултати са близки до литературните

(Iwasaki et al. 2002 и Turner et al. 2002). Според някои автори при жените началото е по-често от стволовия етаж на НС (Walling 1999; Turner et al. 2000; Thompson и Swash 2001; Iwasaki et al. 2002). Според Traynor et al. (2000), началото е от ствола при 45% от жените и 28% от мъжете. От друга страна началото от стволовия етаж се наблюдава в по-високите възрастови групи. Нашите данни за зависимост между начало на заболяването от стволовия етаж на НС и по-високата възраст (табл.5) също се подкрепят от литературните (Walling 1999; Turner et al. 2000). Ние не намираме зависимост между началната стволова локализация и женския пол.

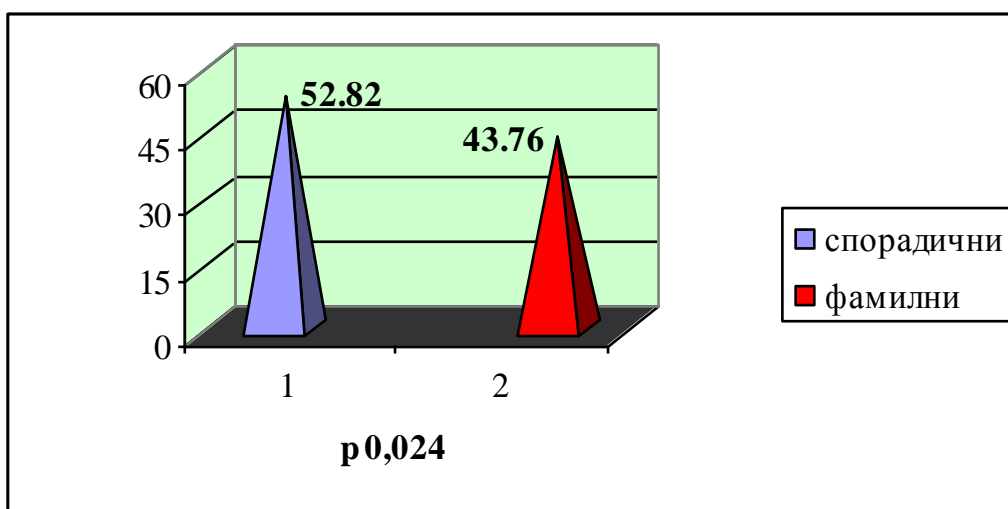
Установените разлики и зависимости между споменатите показатели според нашите резултати и литературните данни, са основание болните с АЛС да се разглеждат като нееднородна група.

**Сравнение на началната средна възраст на заболяването при спорадичните и фамилните форми.**

Табл. 8. Спорадични и фамилни случаи ( $\bar{X}$ , SD).

Спорадични			Фамилни			p
Брой	$\bar{X}$	SD	Брой	$\bar{X}$	SD	
148	<b>52,82</b>	10,71	8	<b>43,76</b>	14,13	<b>0,024</b>

Диаграма 4. Сравнение на възрастта на начало на заболяването при фамилните и спорадичните форми.



Данните показват висока значима разлика в средната възраст в която започва заболяването при спорадичната и фамилната форма.

Получената при нашите болни разлика от 9 години, съответства на литературните от 10 години разлика между двете форми (**Leigh** 1994)

При сравняване на средната възраст при фамилните форми за отделните поколения, разликата в години от средната възраст на начало при спорадичните форми е още по-голяма. Това се дължи на ефекта на “подмладяване” на фамилните случаи във всяко следващо поколение.

VI.1.2. Поява и развитие на първите симптоми (субективни и обективни) от отделните етажи.

За всеки етаж е определен първият, вторият и третият симптом. При тяхното определяне е спазвано правилото първия, втория и третия симптом да бъдат различни. В случаите, когато са еднакви, е спазено правилото единият да е субективен, а другия - обективен. Естеството на заболяването най-често обуславя първия симптом като субективен (за някои симптоми вторият и третият също са субективни), еволюиращ в обективен.

#### **Мозъчен ствол.**

Първите симптоми на заболяването са били от страна на мозъчния ствол при 31 болни: 14 мъже и 17 жени.

Табл. 9. Поява на първи симптом (брой и процент)

		<b>Брой</b>	<b>Процент</b>	Валиден процент	Кумулативен процент
<b>Симптом</b>	1	30	96,8	96,8	96,8
	2	1	3,2	3,2	100,0
	Общо	31	100,0	100,0	

Легенда:

1 – дизартрия

2 - дизартрия и нарушена подвижността на езика.

При 96,8% от случаите като първи симптом се отбелязват изолирани говорни нарушения, описвани по различен начин. По-трудно и с фъфлене е изговарянето на дълги думи, съдържащи съгласните: “р”, “к”, “л”, “с”, “т”, “ш”, “ц”, или комбинации от тях. Като първи симптом в съчетание на говорните нарушения с нарушено волево движение на езика има само 1 болен.



Табл. 10. Втори симптом

		Брой	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Симптом	12	<b>26</b>	<b>83,9</b>	89,7	89,7
	18	2	6,5	6,9	96,6
	23	1	3,2	3,4	100,0
	Общо	<b>29</b>	93,5	100,0	
липсват данни		2	6,5		
	Общо	31	100,0		

Легенда:

- 12 - нарушения в гълтането
- 18 - емоционална инконтиненция
- 23 - дъвкателна слабост

В болшинството случаи втори симптом са гълтателните нарушения (табл.10). При трима болни се описват като втори други симптоми.

Третият симптом е свързан с двигателните нарушения (гълтателни и дъвкателни) и потрепванията по лицевата и мускулатурата на езика. Най-вероятната причина на чувството на стегнатост е псевдобулбарната парализа.

Получените от нас резултати показват, че при начална стволова локализация, говорните нарушения са изключително първи симптом, достигайки почти 100% от случаите. В единични случаи такива са нарушенията в гълтането. Те обикновено са втори симптом. С развитието на булбарната и псевдобулбарната пареза, постепенно се прибавят и други симптоми, комбинации от субективни и обективни нарушения.

Нашите резултати са в подкрепа на тези от други автори (**Rowland** 1994; **Walling** 1999; **Thompson и Swash** 2001; **Turner и Tjaden** 2000), според които говорните и гълтателните нарушения са първи симптоми при начало на заболяването от мозъчния ствол. Проследяване на развитието на симптомите при нашите болни показва, че гълтателните нарушения се развиват след говорните. Разделянето на двете нарушения прави само **Traynor et al.** (2000), според който, за разлика от нашите данни, дизартрията като първи симптом се среща 8 пъти по-често от дисфагията. Това се свързва с по-голямата ранимост на говорната

отколкото на гълтателната мускулатура, както и с това, че е по-лесно да се разпознаят говорните от гълтателните нарушения. Приемат се като резултат на едновременно засягане на ЦДН и ПДН. (**Williams** и **Windebank** 1993). По същество нарушенията в говора са дизартрия и най-вероятно се дължат на нарушената нормална подвижност на езика, резултат от увреда на ЦДН и ПДН (**Thompson** и **Swash** 2001).

При наличието на дизартрия най-характерен белег се оказва нарушеното правилно произнасяне на редица звукове. Приема се, че определени звукове са засегнати по-често от други и по типичен начин. Това са гласни, за произнасянето на които определящи са подвижността на езика и обема на устната кухина (**Watanabe et al.** 1994). За разлика от гласните при нашите болни страда изговарянето на определени съгласни. Нарушеното произнасяне на алвеоларни и палатални съгласни е резултат не само на нарушената подвижност на езика, но и от аеродинамични причини (**Tjaden** и **Turner** 1997). Същите автори в други изследвания (2000г) приемат за характерна при болните с АЛС намалената скоростта на артикулацията. Промените засягат повече съдържателните (глаголи, съществителни) и по-слабо функционалните думи (предлози, съюзи), което се определя от болестния процес.

Специфичните особености на всеки език дават отражение върху звуковете, изговарянето на които страда при АЛС. В тази връзка сходни с данните при нашите болни са заключенията на **Tomic et al.** (1999), според които най-засегнати са “b”, “o”, “t”, “w”, “i”.

Промените в дизартрията според нас, както и според други автори са специфични и могат да се използват като ранен диагностичен маркер (**Tjaden** и **Turner** 2000; **Ball et al.** 2001).

### **Цервикален район**

Първите симптоми от горните крайници са разделени на първи, втори и трети симптом според реда на установяването им. Отчетени са при 54 ( 37 мъже и 17 жени) болни.

Табл. 11. Първи симптом

Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Горни крайници	5	Брой	12	4	5	22	43
		% по симп.	27,9	9,3	11,6	51,2	100,0
		% по локал.	66,7	80,0	100,0	84,6	79,6
	6	Брой	3	1		1	5
		% по симп.	60,0	20,0		20,0	100,0
		% по локал.	16,7	20,0		3,8	9,3
	8	Брой				2	2
		% по симп.				100,0	100,0
		% по локал.				7,7	3,7
	9	Брой	3			1	4
		% по симп.	75,0			25,0	100,0
		% по локал.	16,7			3,8	7,4
	Общо	Брой	18	5	5	26	54
		% по симп.	33,3	9,3	9,3	48,1	100,0
		% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Легенда:

Колона “симптоми”:

5 - слабост

6 - потрепвания

8 - хипотрофии

9 - стегнатост, скованост, крампи, спазми, схващане

Колони “разпределение”:

1 - без посочена локализация

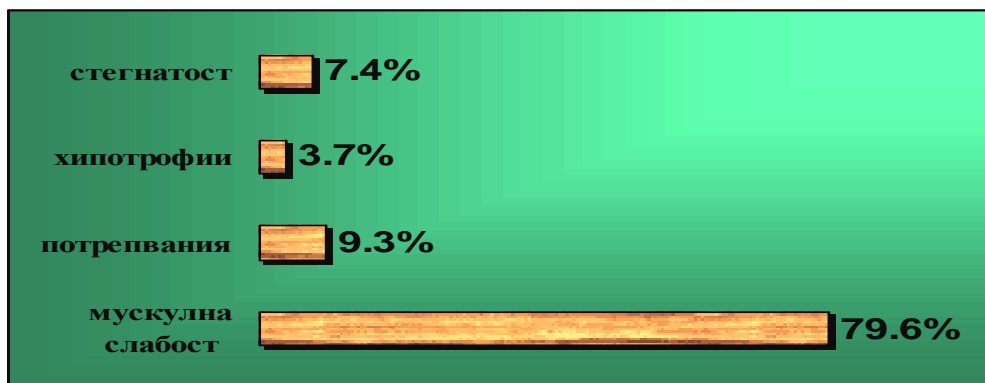
2 - едновременно дистално и проксимално, без значение къде симптомът има по-висока изразеност

3 - проксимално

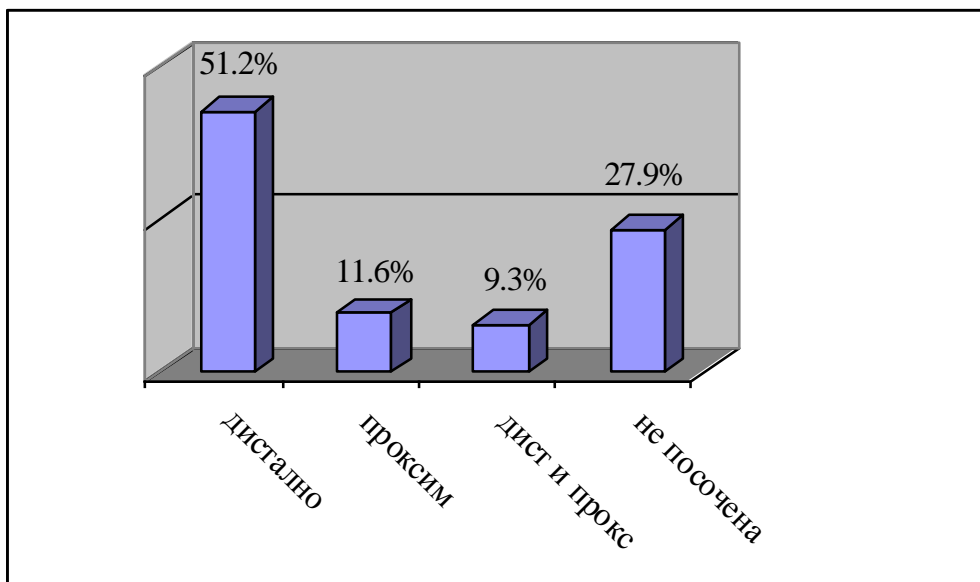
4 - дистално

Най-често съобщаваният симптом в болшинството случаи е мускулната слабост, описвана по различен начин и при извършване на определено движение със засегнатия крайник или част от него (дистална, проксимална). Мускулната слабост е посочена като самостоятелен първи симптом в 43 (79,6%) от 54 от случаите. Останалите симптоми имат малък дял като първи, съответно чувството за стегнатост или схващане на мускулатурата или отделни части на крайниците в 4 (7,4%) случая, хипотрофията в 2 (3,7%) и потрепвания в 5 (9,3%) случая.

Диаграма 5. Първи симптоми – разпределение



Диаграма 6. Разпределение на първия симптом дистално / проксимално



При определяне на първоначалната локализация на всеки симптом за удобство горният крайник е разделен на дистален (пръсти, китка, предмишница) и проксимален (мишница, раменна и околораменна област) отдел. При 22 (51,2%) от 43 случаи слабостта има дистална локализация и проксимална локализация - при 5 случая (11,6%). При 4 случая (9,3%), слабостта на крайника е локализирана едновременно дистално и проксимално. Високият процент на първоначална локализация на слабостта в дисталните отдели, предполага с по-голяма вероятност дистална локализация на симптома и при тези случаи. При 12

случая локализацията не е упомената. Когато като първи симптоми са посочени останалите симптоми, най-често локализацията не е уточнена. Общо при 18 случая локализацията не е уточнена, а в 26 (48,1%) доминира дисталната локализация на симптомите.

Табл. 12. Втори симптом

Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Горни крайници	5	Брой	2	1		1	4
		% по симп.	50,0	25,0		25,0	100,0
		% по локал.	10,5	12,5		6,7	8,5
	6	Брой	9	1	2	1	13
		% по симп.	69,2	7,7	15,4	7,7	100,0
		% по локал.	47,4	12,5	40,0	6,7	27,7
	7	Брой				5	5
		% по симп.				100,0	100,0
		% по локал.				33,3	10,6
	8	Брой	5	6	3	8	22
		% по симп.	22,7	27,3	13,6	36,4	100,0
		% по локал.	26,3	75,0	60,0	53,3	46,8
	9	Брой	3				3
		% по симп.	100,0				100,0
		% по локал.	15,8				6,4
	Общо	Брой	19	8	5	15	47
		% по симп.	40,4	17,0	10,6	31,9	100,0
		% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Легенда:

Колона “симптоми”:

5 - слабост

6 - потрепвания

7 - пареза/плегия

8 - хипотрофии

9 - стегнатост, скованост, крампи, спазми, схващане

Колони “разпределение” имат същата легенда както на табл.11.

Като втори симптом най-голям дял има хипотрофията – 22 (46,8%) от 47 случаи. В 8 от тях (36,4%) е с дистална локализация, срещу 3 (13,6%) случая с проксимална локализация. На второ място по честота на отбелязване са потрепванията – 13 случая (27,7%). Слабостта е отчетена само в 4 случая (8,5%). Като втори симптом се отбелязва установяването на пареза/плегия – 5 случая (10,6%), която има само дистална локализация и периферен характер. Дисталната доминираност на локализацията на симптоматиката се запазва – 15 случая (31,9%), но с

тенденция за увеличаване и на проксималната – 5 случая (10,6%).  
Едновременно дистална и проксимална е отчетена при 8 случая (17%). В останалите 19, локализация не е посочена.

Диаграма 7. Втори симптоми – разпределение

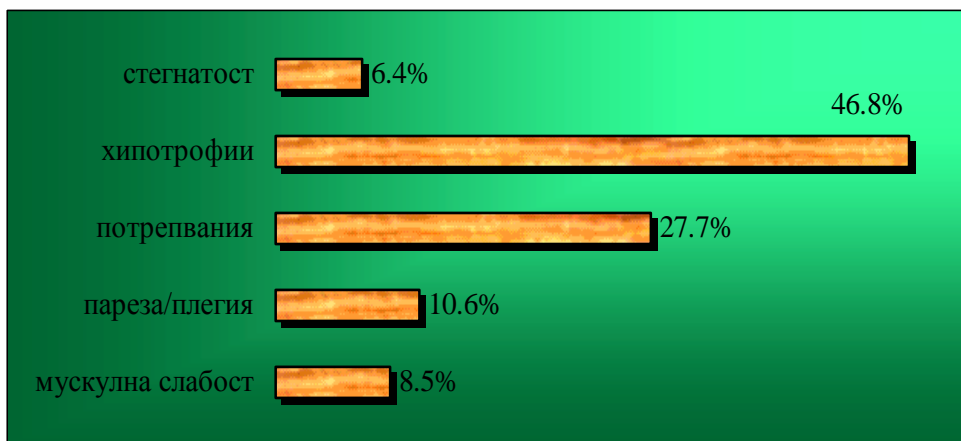


Табл. 13. Трети симптом

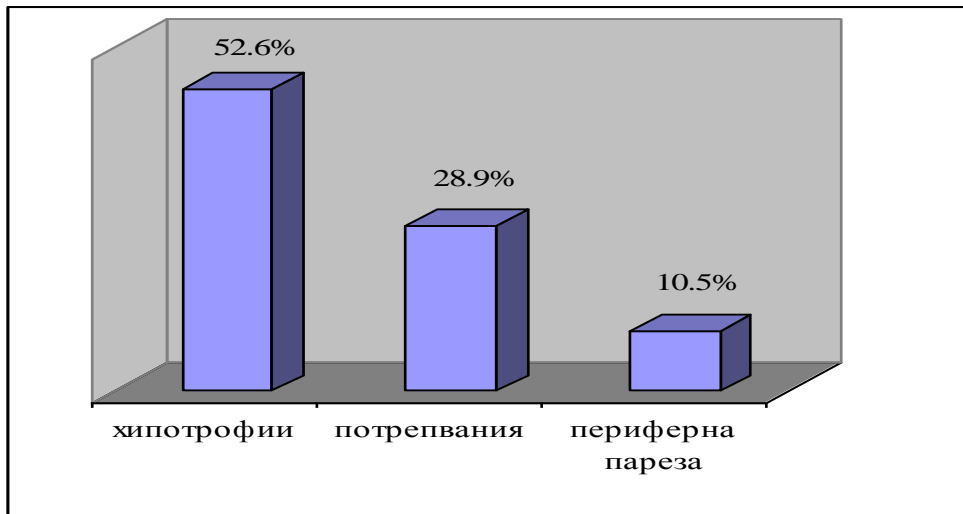
Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Горни крайници	5	Брой		1			1
		% по симп.		100,0			100,0
		% по локал.		16,7			4,5
	6	Брой	5	1	1	2	<b>9</b>
		% по симп.	55,6	11,1	11,1	22,2	100,0
		% по локал.	71,4	16,7	100,0	25,0	<b>40,9</b>
	7	Брой		1		2	<b>3</b>
		% по симп.		33,3		66,7	100,0
		% по локал.		16,7		25,0	<b>13,6</b>
	8	Брой	1	3		3	<b>7</b>
		% по симп.	14,3	42,9		42,9	100,0
		% по локал.	14,3	50,0		37,5	<b>31,8</b>
	9	Брой	1			1	2
		% по симп.	50,0			50,0	100,0
		% по локал.	14,3			12,5	9,1
Общо	Брой	7	6	1	<b>8</b>	22	
	% по симп.	31,8	27,3	4,5	<b>36,4</b>	100,0	
	% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Легендата е същата, както за горните два симптома на табл. 11 и 12.

Като третия симптом най-често е регистриран някой от първите два. Най-често това са потрепванията – 9 случая (40,9%). Хипотрофиите



Диаграма 8. Еволюция на мускулната слабост в следващ симптом.



Най-честият първи симптом на заболяването от страна на горните крайници е мускулната слабост. В повечето случаи се последва от хипотрофии и потрепвания, следвани от периферна парализа. Според изложените данни, като причина за мускулната слабост трябва да се приеме увредата на ПДН. Преценката за участието на увредата на ЦДН в развитието на мускулната слабост е по-трудно. Локализацията на симптомите в началото е предимно дистална, като с развитието на заболяването постепенно се обхващат и проксималните отдели. Най-често са засегнати пръстите, китката и в по-слаба степен предмишницата. В някои случаи се отбелязва невъзможното екстензиране на пръстите от положение на флексия. Това говори за по-лесната ранимост на екстензорните функции в началото на заболяването. Същото се надблюдава и в долните крайници, където екстензията на ходилото в началото на заболяването се засяга по-рано и по-често.

#### **Лумбо-сакрален район**

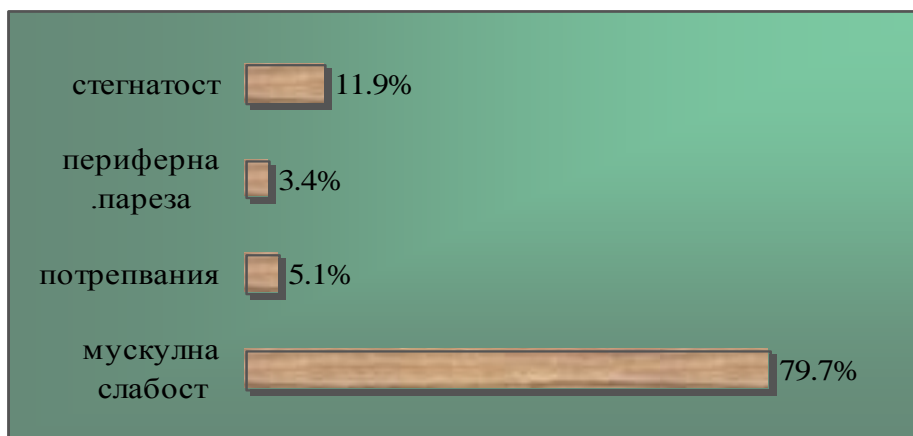
Първите симптоми от долните крайници са разделени на първи, втори и трети според реда на установяването им. Отчетени са при 59 болни (27 мъже и 32 жени).



Табл. 15. Първи симптом

Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Долни крайници	5	Брой	24	2	4	17	47
		% по симп.	51,1	4,3	8,5	36,2	100,0
		% по локал.	80,0	50,0	57,1	94,4	79,7
	6	Брой	2		1		3
		% по симп.	66,7		33,3		100,0
		% по локал.	6,7		14,3		5,1
	7	Брой	2				2
		% по симп.	100,0				100,0
		% по локал.	6,7				3,4
	9	Брой	2	2	2	1	7
		% по симп.	28,6	28,6	28,6	14,3	100,0
		% по локал.	6,7	50,0	28,6	5,6	11,9
	Общо	Брой	30	4	7	18	59
		% по симп.	50,8	6,8	11,9	30,5	100,0
		% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Диаграма 9. Първи симптоми – разпределение



Основният симптом и тук е слабост, наблюдавана в 47 (79,7%) от 59 случаи, имащ дистална локализация – 17 (36,2%) от 47 случая. Високият броя случаи с неуточнена локализация 24 (51,1%) затруднява точната интерпретация. И тук може да се приеме доминиращия характер на дисталната локализация в началото на заболяването. Останалите симптоми са с малък брой. Само чувството за стегнатост е с по-висок брой - 7 случая (11,9%).

Диаграма 10. Разпределение на първия симптом дистално / проксимално

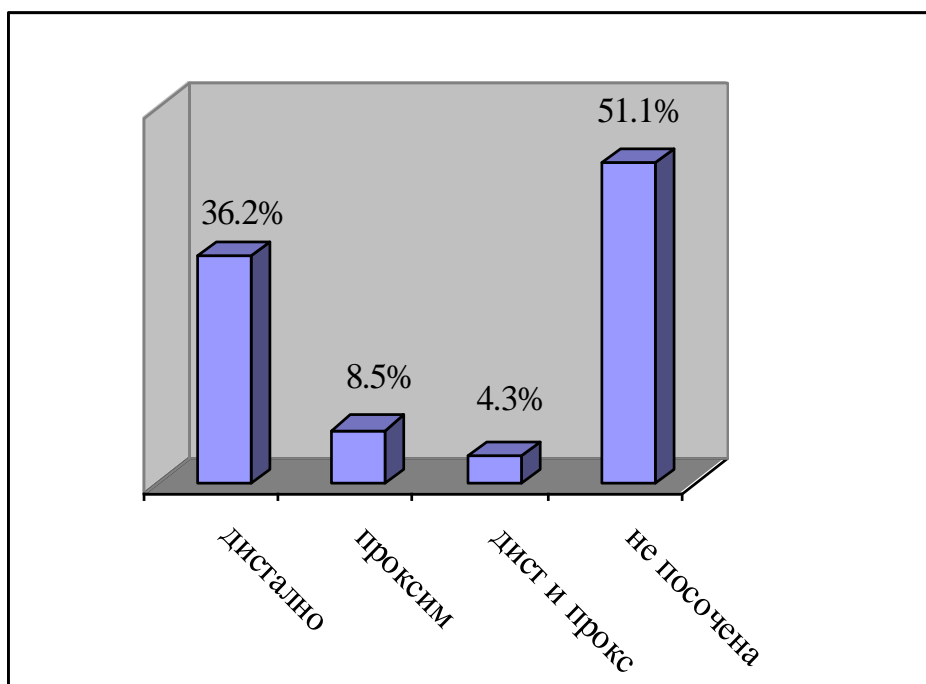


Табл. 16. Втори симптом

Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Долни крайници	5	Брой			2		2
		% по симп.			100,0		100,0
		% по локал.			50,0		3,9
	6	Брой	19		1		<b>20</b>
		% по симп.	95,0		5,0		100,0
		% по локал.	63,3		25,0		<b>39,2</b>
	7	Брой	2			12	<b>14</b>
		% по симп.	14,3			85,7	100,0
		% по локал.	6,7			85,7	<b>27,5</b>
	8	Брой	2	1	1		4
		% по симп.	50,0	25,0	25,0		100,0
		% по локал.	6,7	33,3	25,0		<b>7,8</b>
	9	Брой	7	2		2	<b>11</b>
		% по симп.	63,6	18,2		18,2	100,0
		% по локал.	23,3	66,7		14,3	<b>21,6</b>
	Общо	Брой	30	3	4	<b>14</b>	<b>51</b>
		% по симп.	58,8	5,9	7,8	<b>27,5</b>	100,0
		% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Потрепванията са вторият симптом по честота – 20 случая (39,2%), но нямат посочена локализация. Следващият по честота

симптом е пареза/плегия – 14 (27,5%) от 51 случая, с дистална локализация в 12 от тях (85,7%). Когато са уточнени, паретичните прояви са перонеална, тиббиална или и двете заедно. Усещането за стегнатост на крайника е налице в 11 случая (21,6%). Дисталната локализация на симптомите доминира над проксималната – 14 случая (27,5%). В 30 (58,8%) локализация не е отбелязана.

Диаграма 11. Втори симптом – разпределение.

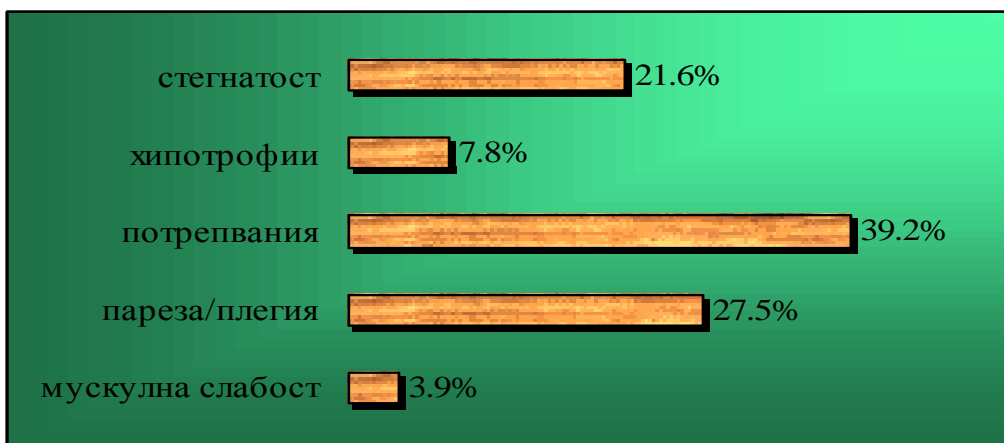


Табл. 17. Трети симптом

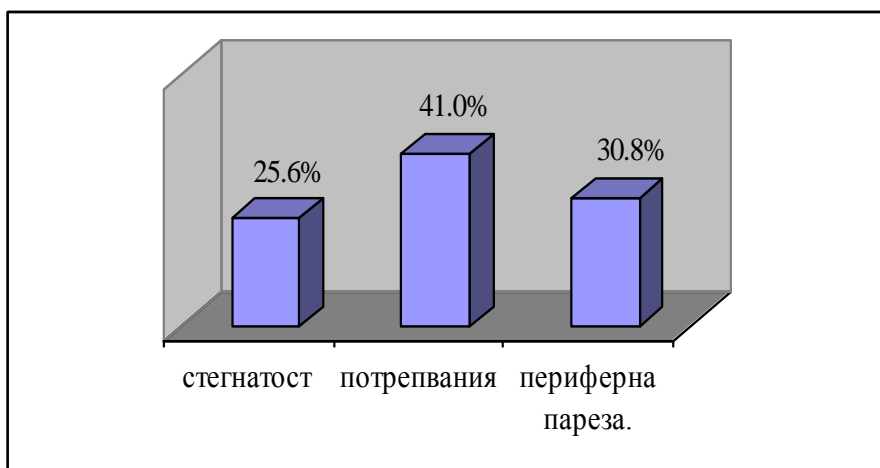
Начало	Симптом	Статистика	Локализация				Общо
			1	2	3	4	
Долни крайници	5	Брой	2				2
		% по симп.	100,0				100,0
		% по локал.	16,7				8,7
	6	Брой	4	1		1	6
		% по симп.	66,7	16,7		16,7	100,0
		% по локал.	33,3	50,0		12,5	26,1
	7	Брой	2			2	4
		% по симп.	50,0			50,0	100,0
		% по локал.	16,7			25,0	17,4
	8	Брой	4	1		3	8
		% по симп.	50,0	12,5		37,5	100,0
		% по локал.	33,3	50,0		37,5	34,8
	9	Брой				1	1
		% по симп.				100,0	100,0
		% по локал.				12,5	4,3
15	Брой			1	1	2	
	% по симп.			50,0	50,0	100,0	
	% по локал.			100,0	12,5	8,7	
Общо	Брой	12	2	1	8	23	
	% по симп.	52,2	8,7	4,3	34,8	100,0	
	% по локал.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Третият симптом по честота са хипотрофиите – 8 случая (34,8%), следвани от потрепванията – 6 случая (26,1%) и пареза/плегия с периферен характер (перонеална, тиббиална или и двете) – 4 случая (17,4%). Доминира дисталната локализираност на симптомите – 8 случая (34,8%). С номер 15 е означена комбинация на хипотрофии и потрепвания, отчетена в два случая.

Табл. 18. Еволюция на симптомите в долни крайници – комбинации

Начало	Първи симптом	Статистика	Втори симптом					Общо
			5	6	7	8	9	
Долни крайници	5	Брой		16	12	1	10	39
		% по симп.		41,0	30,8	2,6	25,6	100,0
		% по 2-ри с.		80,0	85,7	25,0	90,9	76,5
	6	Брой	1			1	1	3
		% по симп.	33,3			33,3	33,3	100,0
		% по 2-ри с.	50,0			25,0	9,1	5,9
	7	Брой		1		1		2
		% по симп.		50,0		50,0		100,0
		% по 2-ри с.		5,0		25,0		3,9
	9	Брой	1	3	2	1		7
		% по симп.	14,3	42,9	28,6	14,3		100,0
		% по 2-ри с.	50,0	15,0	14,3	25,0		13,7
	Общо	Брой	2	20	14	4	11	51
		% по симп.	3,9	39,2	27,5	7,8	21,6	100,0
		% по 2-ри с.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Диаграма 12. Еволюция на мускулната слабост в следващ симптом.



При кръстосаното сравнение между първите и вторите симптоми за долните крайници, мускулната слабост като първи се последва в най-голяма степен от потрепвания – 16 случая, следвани от периферна пареза – 12 случая и чувство за стегнатост – 10 случая. За разлика от горните крайници, хипотрофиите в краката са много по-рядко явление като симптом след мускулната слабост – 1 случай. Чувството за стегнатост като първи симптом се последва от потрепвания или периферна пареза и само в 1 случай от хипотрофии. В долните крайници стегнатостта се отбелязва по-често в сравнение с горните. Приемането ѝ като израз на увреда на ЦДН заедно с изложените данни предполага, че за развитието на симптомите в долните крайници увредата на ПДН няма толкова висок дял както за горните. По-често в сравнение с горните крайници е развитието на периферна пареза. Дисталната доминираност на симптомите (пръсти, ходило, подбедрици) в началото на заболяването се запазва.

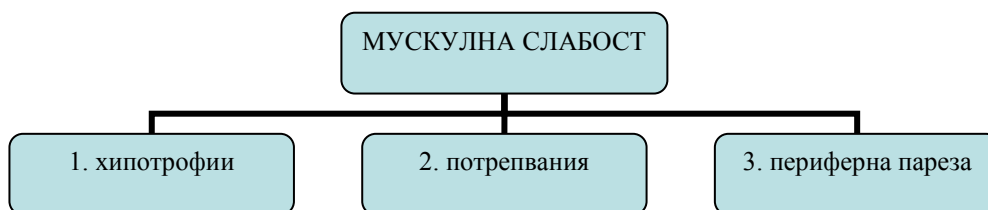
Според **Thompson и Swash** (2001) в 40% от случаите и в 70% по **Bello-Haas et al.**(1998) мускулната слабост е първи симптом на заболяването. Същата има предимно дистална локализация. Дисталните мускули на крайниците клинично са по-тежко засегнати (**Ishpekova и Milanov** 2000). Според нашите данни слабостта като първи симптом е малко по-висока: 79,6% за ръцете и 79,7% за краката. Дисталната предилекция се запазва. Подчертава се и възможността за развитие на атрофии без явен функционален дефицит (**Williams и Windebank** 1994), което не наблюдаваме при нашите болни. Приема се, че слабостта има следните разновидности (**Appel и Appel** 1994): умора на мускулатурата, слабост на отделни мускулни групи и спастичност или крампи като резултат на свръх реактивност на двигателните нерви или мускулните фибри (**Thompson и Swash** 2001). В началните стадии може да е налице само намалена издръжливост на мускулатурата на крайника. Според **Williams и Windebank** (1994), когато началото е от крайник, първото оплакване често е слабост, дължащо се обикновено на засягане на ПДН. Наличието на неловкост и стегнатост се отдава повече на доминиране на лезията на ЦДН. Изхождайки от такава позиция, в нашите болни чувството за стегнатост е представено самостоятелно.

Механизмите на развитието на мускулната слабост при АЛС се дискутират. **Kent-Braun** и **Miller** (2000) изследвайки централните и периферните фактори, определящи мускулната слабост, приемат, че тя се дължи предимно на централно нервни компоненти. В по-стари проучвания **Kent-Braun et al.** (1998) имат противоположно становище - причина за мускулната слабост е увредата на ПДН. Това е в съответствие и с изложените данни за известна разлика в развитието на симптомите в нашия контингент. Тези резултати, макар и по-стари, съответстват в по-голяма степен на получените от нас данни за доминиране на лезията на ПДН в развитието на мускулната слабост.

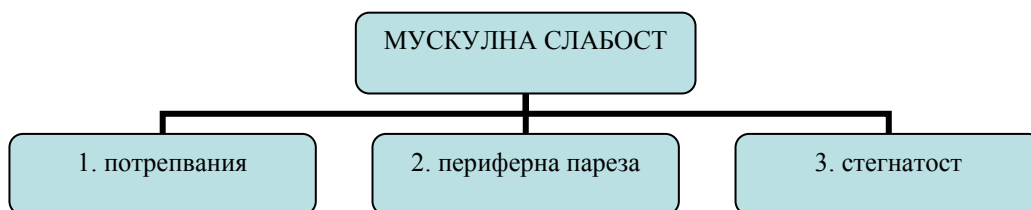
И други автори, приемат, че слабостта като първи симптом се дължи на засягане на ПДН и може да се съчетава с фасцикулации (**Rowland** 1994). Последните могат да бъдат и първи симптом и се установяват в 95% от случаите на АЛС (**Williams** и **Windebank** 1994). Случаи на АЛС с фибрилации, без ЕМГ белези на денервация не са съобщавани (**Williams** и **Windebank** 1994).

Ние установяваме потрепвания като първи симптом в горните крайници при 9,3% и в долните крайници при 5,1%. Ръцете и дисталните мускулни групи са тяхна по-честа първа локализация. Много рядко първите симптоми са от страна на тилната мускулатура. Ние не наблюдавахме изолирани фасцикулации без последващо развитие на хипотофии при класическите форми на заболяването. Тези наши резултати са в съответствие с литературните за характерен симптомокомплекс при АЛС, изразяващ се в едновременното наличие на тези два симптома. Третият симптом, който се развива е периферната пареза. Комбинацията от тези три симптома е най-честа и характерна, с малка разлика в последователността на развитието им между горните и долните крайници.

Диаграма 13. Еволюция на мускулната слабост в горни крайници



Диаграма 14. Еволюция на мускулната слабост в долни крайници



#### **Дифузно начало на заболяването.**

Случаите с дифузно начало са 4. Като първи симптом е отчетена обща слабост с генерализирани потрепвания. Като втори симптом е отчетен обща слабост и дифузни хипотрофии. Като трети симптом е посочено само потрепвания. Обикновено слабостта се интерпретира като соматична по произход.

VI.1.3. Обективни симптоми от етажа, от който започва заболяването.

#### **Мозъчен ствол.**

При 27 болни са отчетени белези на увреда на ЦДН. Най-често това са оралните автоматизми – 23 (85,2% от 27) и оживен в различна степен мандибуларен рефлекс – 15 (55,6% от 27).

Белези на увреда на ПДН са отчетени при 29 болни. Най-чести са хипотрофията на езика при 22 (75,9%) от 29, потрепвания по него при 25 (86,2%) и неговата намалена подвижност до изразена глосопареза/плегия при 10 (34,5%). При 18 (62,1%) случая хипотрофии и потрепвания на езика се срещат едновременно. По-рядко отчитаме фарингеалната хипо/арефлексия - 8 (27,6%), намалена подвижност на мекото небце и небните дъги – 4 (13,8%). Освен това се наблюдава слабост на лицевата

мускулатура (затруднено показване на зъбите, изгладена назолабиална гънка, увиснал устен ъгъл) – 4 (13,8%), атрофия на масетерите – 1 (3,5%), потрепвания по оралната и менталната мускулатура – 2 (7%).  
Болшинството от посочените симптоми се срещат в комбинация.

**Горни крайници** (табл. 19 и 20).

Белези на увреда на ЦДН са отчетени при 45 болни. Най-често посочените симптоми се срещат в комбинации: хиперрефлексия с патологични рефлексии в 21 (46,7%), хиперрефлексия, патологични рефлексии и повишен мускулен тонус в 12 (26,7%).

Белези на увреда на ПДН при горните крайници са установени при 52 болни.

**Долни крайници** (табл. 19 и 20).

Обективни белези на увреда на ЦДН при долните крайници отчитаме при 48 болни. В болшинството болни описаните симптоми се срещат заедно, като най-честите съчетания са: хиперрефлексия, патологични рефлексии, спастично повишен тонус в 14 случая (29,2%) от 48, хиперрефлексия, патологични рефлексии, спастично повишен тонус, централна пареза в 11 (22,9%).

Обективни белези на увреда на ПДН при долните крайници са отчетени в 47 случая. Посочените симптоми се наблюдават в комбинации и рядко в изолиран вид. В единични случаи това е отбелязано за хипотрофиите, мускулната хипотония, потрепванията, хипорефлексията, перонеалната и тибилната пареза.

Табл. 19. Увреда на ЦДН за горни и долни крайници.

<b>Обективни Белези</b>	<b>Горни крайници (45 болни)</b>	<b>Долни крайници (48 болни)</b>
Хиперрефлексия	82,2%	93,8%
Патологични рефлексии	82,2%	75%
Спастичен муск.тонус	31,1%	<b>62,5%</b>
Централна пареза	6,7%	<b>39,6%</b>
Клонуси	-	22,9%



Табл. 20. Увреда на ПДН за горни и долни крайници

Обективни Белези	Горни крайници (52 болни)	Долни крайници (47 болни)
Хип/арефлексия	26,9%	40,4%
Хипотрофии	<b>98,1%</b>	57,5%
Мускулна хипо/атония	40,4%	36,2%
Потрепвания	40,4%	57,5%
Пареза/плегия	59,6%	68,1%

Получените резултати (таблица 19 и 20) показват по-високата честота на доминиране на белезите на увредата на ЦДН в долните крайници. Най-изразено е това за централната пареза и мускулния тонус. Хиперрефлексията също се отчита често. Клонуси в горните крайници не са отбелязани. И за горните и долните крайници най-честите белези на увреда на ЦДН са хиперрефлексия, патологични рефлексии, спастично повишен мускулен тонус. Белезите на увреда на ПДН в горните и долните крайници са изразени в сравнително еднаква степен. Най-отчетлива е разликата за хипотрофиите, установявани в много висок процент в ръцете. За останалите симптоми също се виждат известни разлики. В долните крайници хипотрофиите са значително по-рядко установявани, за разлика от горните.

#### VI.1.4. Интервал от първите симптоми до отчитането на обективните нарушения

За целия контингент без разлика на пола са определени времеви интервал в месеци, от началото на заболяването до обективизирането (с рутинното неврологично изследване) на белезите на увреда на ЦДН и ПДН в етажа, от който е започнало заболяването (табл. 21).

Табл. 21. Интервал от началото на заболяването до регистрирано обективизиране на белези на увреда на ЦДН и ПДН в етажа, от който е започнало заболяването ( $\bar{X}$ , SD).

Етаж	Брой болни	интервал (месеци)		$\bar{X}$	SD
		min	max		
Ствол	31	1	31	11,19 <sup>ad</sup>	6,46
Горни крайници	54	1	36	8,83 <sup>bc</sup>	7,42
Долни крайници	59	1	48	10,42 <sup>ac</sup>	8,90
Дифузно	4	10	21	16,25 <sup>d</sup>	4,65

Легенда: от – до = минимален – максимален интервал в месеци.

Еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

Много големите разлики отразяват бързината на протичане на заболяването и бързината на обективизиране на неврологичната симптоматика. Най-кратък е интервалът за горните крайници, което може да се обясни с по-тежките увреди в тях. По-тежките и по-бързо настъпващи увреждания в горните крайници са причина за бързото им обективизиране. Това в големия брой случаи е хипотрофията, при която интервала за развитието и след мускулната слабост е най-кратък.

От таблици 15 и 19 се видя, че след мускулната слабост най-честите симптоми са пареза/плегия и хипотрофии. В следващите таблици е даден анализ на интервала за преминаване на мускулната слабост в посочените два.

Табл. 22. Среден интервал от време за преминаването на мускулната слабост в пареза/плегия

	Брой болни	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\bar{M}$	Мода
Горни крайници	4	12,00	8,29	4,00	21,00	11,50	4,00
Долни крайници	12	20,25	14,69	4,00	44,00	15,50	4,00
Общо за горни и долни	16	18,19	13,62	4,00	44,00	15,50	4,00

Табл. 23. Среден интервал от време за преминаването на мускулната слабост в хипотрофии

	Брой болни	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\bar{M}$	Мода
Горни крайници	20	14,00	8,74	3,00	35,00	13,00	3,00
Долни крайници	1	23,00	-	24,00	24,00	24,00	24,00
Общо за горни и долни	21	14,48	8,80	3,00	35,00	14,00	3,00

Определянето на статистическа значимост е осъществимо за средните интервали между мускулната слабост и парезата от една страна и мускулната слабост и хипотрофията от друга, но едновременно за горните и долните крайници

Табл. 24. Сравнително представяне на интервала за преминаване на мускулната слабост в пареза/плегия и хипотрофии.

Мускулна слабост - пареза				Мускулна слабост - хипотрофии				р
брой	$\bar{X}$	$\bar{X}_{er}$	SD	брой	$\bar{X}$	$\bar{X}_{er}$	SD	
16	18,19	3,40	13,62	21	14,48	1,92	8,80	н.с.

н.с. – няма сигнификантност.

Средният интервал за преминаване на мускулната слабост в пареза при долните крайници е по-дълъг. За хипотрофиите данни са налице само за горните крайници. Между периода необходим за обективизиране на периферната пареза, развиваща се след мускулната слабост и същия период за хипотрофиите, няма статистически значима разлика. Както е показано на табл. 21, разликата в месеци от първите симптоми до обективизирането на неврологичната симптоматика на етажа, от който започва заболяването, варира от 1 до повече от 30 месеца за цервикалния и стволния етаж и над 40 месеца за долните крайници.

В следващия анализ е направена съпоставка между първите оплаквания и отчетената с рутинното неврологично изследване обективна симптоматика, само за 23 болни (18 мъже и 5 жени) с разлика между тях не повече от 3 месеца (един месец при 6, два при 10, три при 7

болни). Целта на такова съпоставяне е да се отрази каква обективна симптоматика се установява при едни или други оплаквания за всеки етаж.

Табл. 25. Обективна неврологична симптоматика отчетена от етажа на начало на заболяването

№ болен	Етаж и симптом	Първи симптом	Обективни белези от ЦДН	Обективни белези от ПДН
4	цервикален	Слабост	- патологични р-си	- хипорефлексия - хипотрофии - проксимална пареза
13	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си.	- хипотония - хипотрофии - периферна проксимална и дистална пареза
35	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си	- хипотония - хипотрофии - периферна дистална и проксимална пареза
50	цервикален	Слабост	няма отбелязани	- хипорефлексия - хипотрофии - периферна дистална и проксимална пареза
51	цервикален	Слабост	- норморефлексия	- хипотония - хипотрофии - периферна дистална и проксимална пареза
55	цервикален	Слабост	- норморефлексия, - централна пареза - спастичен тонус	- хипотрофии - потрепвания
58	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си - спастичен тонус	- перонеална и тибиална пареза
63	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си	- хипотония - потрепвания
74	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия, - патологични р-си - спастичен тонус	- хипотрофии
86	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия, - патологични р-си - спастичен тонус	- хипотрофии - потрепвания - периферна пареза
88	цервикален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си	- хипотрофии - потрепвания
97	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си - спастичен тонус - клонуси на ходила	- потрепвания - периферна пареза

100	лумбо-сакрален	Слабост	няма отбелязани	- хипорефлексия - хипотрофии - потрепвания - периферна пареза
108	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си	- хипотония - потрепвания - периферна парапареза
141	цервикален	Стягане	- хиперрефлексия - патологични р-си - спастичен тонус	- хипотрофии - потрепвания - периферна дистална и проксимална пареза
145	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си - спастичен тонус	няма отбелязани
168	цервикален	Потрепвания	- патологични р-си	- хипорефлексия - хипотрофии - потрепвания
171	цервикален	Слабост	няма отбелязани	- хипорефлексия - хипотония - хипотрофии - проксимална пареза
178	мозъчен ствол	Говор	няма отбелязани	- булбарен с-м
181	лумбо-сакрален	Пареза	няма отбелязани	- перонеална пареза
190	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия - патологични р-си - спастичен тонус - централна пареза	- плантарна арефлексия
193	цервикален	Слабост	- хиперрефлекси - патологични р-си	- хипотония - дистална и проксимална периферна пареза
198	лумбо-сакрален	Слабост	- хиперрефлексия (коленна) - пателарен клонус	- ахилова арефлексия, - тибиялна и перонеална пареза

От неврологичния статус в повечето случаи се установяват белези на увреда, както на ЦДН, така и на ПДН. При отделни болни, белезите на единия доминират над белезите на другия. Макар и рядко, белези за увреда на един от тях могат да липсват. При тези случаи мускулната слабост трябва да се свърже с неврона, клиничната изява на който доминира. При засягането на ЦДН най-честа е комбинацията от хиперрефлексия, патологични рефлексии и спастично повишен мускулен тонус. Като клинична изява, увредата на ПДН се характеризира с повече на брой белези. Тук е трудно да се определят стандартни съчетания, но

най-често се комбинират хипотрофии, хипотония, хипорефлексия и периферна пареза. Последната се установява много по-често за разлика от централната пареза. Това предполага, че при болни със сравнително еднаква изразеност на увреда на двата неврона, мускулната слабост като първи симптом трябва да се обуславя от ПДН. При повечето болни (14/61%) началото на заболяването е от цервикалния етаж на НС. За това говори по-малък интервал от първите симптоми до тяхното обективизиране.

От останалите болни при 8 началото е от лумбо-сакралния отдел и при един от стволния етаж, с отчетени белези на булбарна пареза.

Посочените данни поставят въпроса за сравнително високата степен на изява на увредата на ПДН в ежажа, от който започва заболяването. В отделни случаи тези белези могат да доминират. Белезите на увреда на ПДН са по-лесно установими, дори и от самите болни. За разлика от тях, засягането на ЦДН изисква обективно неврологично изследване. Този факт отчасти може да обясни впечатлението, че увредата на ПДН доминира над тази на ЦДН. В хода на заболяването клиничните белези на увреда на ПДН се “налагат” върху тези на ЦДН, като клиничната изява на последните се “елиминира”.

Получените от нас данни показват, че в случаите на начало от който и да е етаж на НС, в клиничната картина се съчетават белезите на увреда на ЦДН и ПДН. В редки случаи обективни белези от засягането на единия от тях могат да липсват, което е изразено за крайниците. В клиничната изява на белезите на увреда на ЦДН и ПДН между горните и долните крайници има различия. В горните крайници доминират белезите на увреда на ПДН и най-вече хипотрофията. В долните крайници белезите на увреда на ЦДН и ПДН са изразени в сравнително еднаква степен, но доминират тези на ЦДН. Най-често се установяват хиперрефлексията, централната пареза и спастично повишения мускулен тонус. Разлики се установяват и в бързината на преминаване на мускулната слабост в следващия симптом. Средните интервали за обективизиране на парезата и хипотрофиите в долните крайници, развиващи се след мускулната слабост, са по-високи. При точна

обективна оценка на симптомите, това трябва да е свързано с по-бавен ход на развитие на заболяването. Значима разлика между определените интервали за ръцете и краката обаче не се установява.

#### VI.1.5. Категоризация

##### **Категоризиране и ход на заболяването.**

Всички болни със спорадична АЛС са категоризирани въз основа на наличните данни от рутинното неврологично изследване към определен момент (месец и година) според El Escorial и Airlie House критериите като суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна форма на АЛС.

В хода на развитие на заболяването, всеки болен преминава от по-ниска степен на категоричност в по-висока. При всичките 148 болни (81 мъже и 67 жени) са наблюдавани случаи с всяка от четирите форми (табл.26). Преминаването на част от болните от по-ниска в по-висока степен на категоричност, определя по-високия им брой от този на болните. И нашите болни, както и посочените в литературата, преминават от по-ниска в по-висока степен на категоричност до генерализиране на клиничната картина (**Traynor et al.** 2000). Преминаването през всяка една от тези форми не е задължително и приблизително 10% от болните до леталния изход остават в по-ниска степен (**Brooks** 1999; **Traynor et al.** 2000). Леталният изход може да се развие преди болният да премине през всички категории (**Traynor et al.** 2000)

Преминаването от по-ниска степен в по-висока степен на категоричност се използва като основа за преценка по клинични показатели на бързината или скоростта на прогресия на заболяването. В най-добрия случай съществува възможност за преценката ѝ за всеки болен индивидуално, макар да е много трудно.

Определен е периодът за достигане на отделните форми: суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна (табл.26). Интервалите от първите оплаквания до най-ниската диагностицирана степен на категоричност, интервалите за достигането на всяка следваща форма и от дефинитивната до леталния изход, могат да бъдат различни по

продължителност, от което се образуват различни комбинации. Най-удачно е да се използва времето за достигане на дефинитивната форма, при определянето на която диагностичната грешка е най-малка. Различният брой случаи на всяка форма се определя от това, че за някои болни няма информация за предходните форми. Според литературните данни (Traunor et al. 2000), 56% от болните при диагностицирането изпълняват El Escorial и Airlie критериите за дефинитивна и вероятна АЛС. В половината от случаите при диагностицирането си нашите болни също са с дефинитивна или вероятна степен на категоричност, но сигурни данни за процентното съотношение между отделните форми не могат да се посочат.

Табл. 26. Интервали от време между отделните степени на категоричност

Форма	Брой случаи на съответн.форма	$\bar{X}$ (месеци)	SD	$\bar{X}$ er	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
1	102	22,73 <sup>a</sup>	20,67	2,05	18,67	26,78
2	66	15,15 <sup>b</sup>	10,92	1,34	12,47	17,84
3	35	12,40 <sup>bd</sup>	9,83	1,66	9,02	15,78
4	3	6,67 <sup>cd</sup>	0,58	0,33	5,23	8,10

Легенда: еднаквите букви указват липсата на сигнификантна разлика, различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Табл. 27. Интервали от време между отделните степени на категоричност в месеци

Форма	Брой случаи на съответната форма	$\bar{M}$	Мода	Min	Max
1	102	16,5	24,0	3,0	145,0
2	66	12,0	8,0	2,0	48,0
3	35	9,0	7,0	1,0	48,0
4	3	7,0	7,0	6,0	7,0

Легенда:

- 1 - дефинитивна
- 2 - вероятна
- 3 - възможна
- 4 - суспектна

Ние не установяваме сигнификантна разлика в интервала от началото на заболяването до суспектната форма и от суспектната до възможната. Не се установява такава разлика и от възможната до вероятната форма. Времето за преминаване от възможна във вероятна АЛС е по-малко от 3



месеца. Значима е разликата за преминаване от вероятната до дефинитивната форма. Дефинитивната форма (определена на базата на 102 случая) се достига средно за 22,73 месеца от началото на първите оплаквания. Диагнозата на заболяването може да се постави с голяма категоричност още в стадий на вероятна форма, което е в рамките на 15,15 месеца от първите оплаквания. При средна преживяемост само за починалите 108 болни от 37,78 години, времето от дефинитивната форма до леталния изход е приблизително равно на времето необходимо за достигане на дефинитивната форма. Получената при сравняването разлика може да се обясни с усредняване на стойностите, различния брой болни или известна неточност при диагностициране на дефинитивния стадий в отделни случаи.

По-точни са данните получени при сравняване на двата времеви интервала: първия, отчитащ времето от началото на заболяването до диагностицирането на дефинитивния стадий и вторият, отчитащ времето от дефинитивния стадий до леталния изход. С този подход се прави опит да се получи средно статистическа представа, какво е съотношението между двата интервала. Използвани са данните на 51 (34 мъже и 17 жени) починали болни.

Табл. 28. Сравнение на двата времеви интервала, отчетени в месеци

Интервал №1		Интервал №2		p
$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
19,00	22,19	20,57	19,88	н.с.

Легенда: н.с. – няма статистическа значимост.

Табл. 29. Други характеристики на двата интервала

	$\bar{M}$	$\bar{X}_{er}$	Мода	95% ДИ		Min	Max
				Долна граница	Горна граница		
Интервал 1	12,00	3,11	6,0	12,76	25,24	3,0	145,0
Интервал 2	15,00	2,78	6,0	14,98	26,16	1,0	84,0

Двата интервала са приблизително равни без установяването на статистически значима разлика между тях. Преживяемостта е приблизително два пъти по-голяма от времето необходимо за достигане на дефинитивния стадий. Тяхната продължителност може да отразява

бързината на прогресията на заболяването, но зависи от точната клинична преценка.

Представените резултати са усреднени стойности и не изключват широки колебания при всеки отделен пациент. В зависимост от това могат да се определят следните съотношения между тях:

- двата интервала са равни или приблизително равни
- първият е по-малък от втория
- вторият е по-малък от първия

За някои болни интервалът от време между фаталния изход и времето за достигане на дефинитивния стадий е много кратък. Това се приема като резултат на късно диагностициране или неточност на данните.

Посоченият начин за оценка на скоростта на прогресията се оценява клинично. Теоретично, колкото посочените интервали са по-дълги, толкова преживяемостта е по-голяма. Недостатък е, че по продължителността на първия интервал не може да се предскаже продължителността на втория. Върху посочените типове на развитие най-вероятно дават отражение и други фактори, имащи отношение към преживяемостта. Според някои автори преживяемостта е еднаква за всички диагностични категории, а по диагностичната категория не може да се прогнозира самата преживяемост (**Traynor et al. 2000**)

Редица автори също правят опити да се разработи становище за връзката между клиничните особености и преживяемостта. Между бързината на диагностицирането на заболяването и скоростта на прогресията, респективно преживяемостта, съществува обратна връзка. Забавянето на диагнозата предполага по-бавен ход и дълга преживяемост и обратното – бързата диагноза предполага злокачествен ход, често свързан с по-изразената загуба на телесно тегло (**Stambler et al. 1998**) и малка преживяемост (**Tysnes et al. 1994; Louwerse et al. 1997; Thompson и Swash 2001**). Средният интервал от първите оплаквания до поставянето на диагнозата в повечето случаи е 12 месеца, но варира от 1, 6, 9, 16, 25, 38, 59 до 79,7 месеца (**Pongratz 1999; Traynor et al. 2000; Miller et al. 2000; Househam и Swash 2000; Iwasaki et al. 2001; Thompson и Swash 2001**). Интервалът от поява на първите оплаквания до

диагностицирането зависи и организацията на здравното обслужване, което предизвиква и големите колебания между отделните автори. Процесът на диагностициране зависи и от началната локализация и е по-бърз при начало от ствола, в сравнение с крайниците (**Househam** и **Swash** 2000; **Iwasaki et al.** 2001). В редки случаи диагностицирането на заболяването може да се осъществи след повече от 30 години (**Miller et al.** 2000). **Turner et al.** (2002), приемат, че El Escorial категорията е независим от другите фактори прогностичен фактор. Според **Turner et al.** (2002), времето за диагностициране е средно 22 месеца (интервал от 0 до 214 месеца), но това се отнася за всички клинични форми. Според **Brooks** (1999) времето за достигане на дефинитивната форма при неговите болни е 21,9 месеца, а при нас 22,73 месеца. **Brooks** (1999) също не намира сигнификантна разлика между интервалите от началото на заболяването до дефинитивния стадий и от него до леталния изход. Според нас, както и според **Brooks** (1999), съотношението между двата интервала и изобщо между различни определяни интервали при всеки болен е много специфично до степен на уникалност.

#### **Типове на АЛС.**

Приема се, че заболяването има три основни, различни форми на клинична картина (**Shaw** 1999; **Kuipers-Upmeijer et al.** 2001), в зависимост от съчетанието на белезите на увреда на двата двигателни неврона.

Класически тип се приемат случаите с едновременно наличие и развитие на клинични белези на увреда на ЦДН и ПДН. Към този тип се отнасят 98% от нашите болни. Близки до нашите данни са тези на **Traynor et al.** (2000), които установяват клинична картина на увреда на двата неврона в 90% от техните болни. Процентът на болните с този тип клинична картина на заболяването в по-стари литературни източници се определя на 65-69% (**Tandan** 1996).

За първична АЛС някои автори означават случаите с клинично проявени белези на увреда само на ЦДН (**Rowland** 1994). В литературата има случаи на първична АЛС, преминаващи в класическата клинична картина с добавяне на клинични белези на увреда на ПДН след 7,5, 9, 19, 27 и 35 години (**Pringe et al.** 1992; **Bruyn et al.** 1995; **Kuipers-Upmeijer et**

al. 2001; Talbot 2002). При цитираните от тези автори случаи е налице дълъг интервал, в който заболяването се демонстрира само с белези на увреда на ЦДН. Тази форма се различава от класическата по добавянето в клиничната картина на белези на увреда и на ПДН след различно дълъг период от време. С клиничната изява на ПДН заболяването не се отличава от класическия тип и обикновено преминава във вероятен или дефинитивен стадий.

Като първична АЛС могат да се определят 10 от нашите болни. Преминаването през стадий на вероятна АЛС не е регистрирано при всеки от тях. При 8 болни са налице данни, позволяващи да се определи интервала за достигане на дефинитивна форма, който е средно 49,5 месеца (4,1 година). Интервалът от дефинитивната форма до леталния изход е средно 24,2 месеца, изчислен върху 5 болни за които се знае, че са починали. Най-типични са трима болни. Приблизителното време, през което всеки от тях е бил в стадий на първична АЛС е: 48, 75 и 126 месеца. Двама са починали, като тяхната преживяемост (76 и 174 месеца) е от най-дългите за контингента на спорадичните форми на АЛС.

За суспектната АЛС се приемат случаите с клинични белези на увреда само от страна на ПДН. Означава се и като прогресивна спинална мускулна атрофия (Rowland 1994). Към тази група са отнесени трима болни с много кратък интервал от началото на оплакванията до достигане на суспектната форма (6,6 месеца) и с много кратка преживяемост (средно 20 месеца). Клинични белези на увреда на ЦДН, включително и по-късно в развитието на заболяването не са отчетени. Тази форма според Hu et al. (1998) доминира у мъжете. Според някои автори болните със суспектна АЛС са 7 %– 9% от общия брой на болните (Traynor et al. 2000). Според нашите резултати, само 2% от всички болни са с тази форма на протичане. Близки данни дава Rowland (1994), според който болните с тази форма са 2,5%

**Определяне на прогресията на заболяването по степента на спад на дихателната функция – FVC.**

Засягането на белодробната функция се наблюдава сравнително късно в развитието на заболяването, но има случаи и за ранно засягане (Tandan 1996). Стойностите на FVC и на другите дихателните обеми

зависят от соматични, конституционални и други фактори, както и от участието на междуребрена мускулатура и диафрагмата като основен респираторен мускул (**Lechtzin et al.** 2002). В този смисъл, FVC е комплексен показател и факторите от екстра нервен и екстра мускулен произход не могат да бъдат елиминирани. Нормалните стойности на FVC не изключват наличие на дихателна слабост (**Lechtzin et al.** 2002).

Ние изследвахме FVC при 56 болни. Получените в първото изследване резултати варират от минимална 17% до 120% максимална и 70,2% средна стойност. Интервалът в месеци от първите оплаквания до първото изследване на FVC е: минимален 3, максимален 73, среден 18,59.

Скоростта на намаление на FVC се отчита по формулата:

$$\frac{100 - \text{стойността на FVC\% от първото изследване}}{\text{интервалът от време до първото изследване (в месеци)}}$$

При 6 болни стойностите на първото изследвано FVC са високи от 100%, а при 2 са 100%. Получената в този случай отрицателна стойност е приета за нула.

Табл. 30. Статистически показатели на скоростта на спадане на FVC%

Показател	Стойност
$\bar{X}$	<b>2,34</b>
$\bar{X}_{er}$	0,32
$\bar{M}$	1,59
SD	2,39
95% ДИ	
Долна граница	1,70
Горна граница	2,98
Min	0,00
Max	11,75

Получената средна стойност ( $\bar{X}=2,34$ ) за месец означава, че стойността на FVC намалява с 10 % средно за 4,3 месеца. За една година стойността на FVC намалява средно с 30%. Съгласно нашите данни и при посочената зависимост изходния FVC от 100% намалява до нулева стойност средно за 3,5 години - толкова колкото е преживяемостта на повечето болни с това заболяване (средно 3-4 години за повечето болни).

Анализирана е скоростта на намаляване на FVC в зависимост от етажа, от който започва АЛС.

Табл. 31. Скорост на намаляване на FVC в зависимост от етажа на начало на заболяването.

Начало	Брой	$\bar{X}$ (% месечно)	SD (% месечно)
Ствол	13	3,93 <sup>a</sup>	3,19
Горни крайници	20	1,75 <sup>b</sup>	2,07
Долни крайници	22	1,83 <sup>b</sup>	1,67

Легенда: различните букви указват наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ ), еднаквите липса на такава.

Получените резултати показват, че, FVC намалява средно статистически с 3,93% месечно при начало на заболяването от ствола. Това е намаление с 10% средно за 2,5 месеца. При начало от горните или долните крайници, намалението на FVC с 10% е средно за 5,6 месеца (5,5 месеца при начало от долните и 5,7 при начало от горните крайници).

Данните показват, че при начало на заболяването от горните крайници скоростта на намаляване на FVC е по-малка в сравнение с начало от долните без значима разлика. Скоростта на намаляване на FVC, при начало от ствола в сравнение с началото на заболяването от крайниците е значимо различна. Вероятно значение има влиянието на големите въздухоносни пътища при формиране на окончателната стойност на FVC. При изразена булбарна и псевдобулбарна, пареза лошото изпълнение на изследването допълнително обуславя ниска стойност на FVC (**Lechtzin et al.** 2002). По-бързото намаление на FVC при начало на АЛС от ствола, трябва да се свързва с по-бързата прогресия на заболяването при тази начална локализация.

На таблица 32 е представено намалението на FVC в зависимост от възрастта на началото на заболяването. Сравнени са групите с възраст на начало под и над определената с клъстеров анализ като гранична възрастова граница от 53,67 години (53 години и 8месеца).

Табл. 32. Влияние на възрастовата група върху скоростта на намаляване на FVC функция

Възрастова група	Брой болни	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}_{er}$	P
$\leq 53,67$	31	2,0392	1,92632	0,34598	>0,05
$> 53,67$	25	2,7143	2,85776	0,57155	

Данните от таблицата показват наличие на известна разлика: болните в по-младата възрастова група (начало на заболяването във възраст преди или равна на 53,67) имат малко по-ниска скорост на намаление на FVC% за месец – 2,04 срещу 2,7 на тези с начало на заболяването във възраст по-висока от 53,67 години. С регресионен анализ се установява липсата на зависимост между скоростта на спадане на FVC и възрастта, в която започва заболяването.

В литературата се приема, че не съществува показател или изследване, което да отразява напълно адекватно инспираторните и експираторните функции (**Gelinas** 2002). Влошаването на белодробните функции според някои автори е по линейна (**Tandan** 1996; **Armon et al.** 2000), докато според други е по експоненциална зависимост (**Williams** и **Windebank** 1994).

Получените от нас резултати определят FVC като прогностичен индикатор за определяне прогресията на заболяването. Нашите данни съвпадат с тези на други автори, определящи FVC като добър прогностичен фактор за определяне степента на прогресията на заболяването и преживяемостта от него (**Armon** и **Moses** 1998). Бързината на влошаване на белодробните функции има прогностично значение, макар това да се оспорва от някои автори (**Ringel et al.** 1993; **Williams** и **Windebank** 1994; **Tandan** 1996; **Stambler et al.** 1998; **Chio et al.** 2002; **Magnus et al.** 2002). Бързината на спадане на стойностите на FVC според нас зависи от началната локализация на заболяването, но няма връзка с началната възраст. Смята се, че при FVC под 50% се очакват заплашващи дихателни нарушения (**Lechtzin et al.** 2002). При стойност между 50-59% от предвидената, средната преживяемост или времето до преминаване на вентилаторна подкрепа е 12-15 месеца според

**Tandan** (1996) и 12,1 месеца според **Appel** и **Appel** (1994). При стойност 30 до 39% интервала е 8,6 месеца (**Appel** и **Appel** 1994). Нашите данни определят 30% спад на FVC за една година за разлика от тези на **Tandan** (1996) определящи сравнително широко от 20-50% намаление на дихателните функции за една година.

В последно време се оспорва значението на FVC за оценка на дихателните функции в ранните стадии на заболяването (**Fallat** 2002). По-информативно е комбинираното приложение на FVC с други показатели **Gelinas** (2002).

#### VI.1.6. АЛС варианти или АЛС-плюс синдроми

При АЛС могат да се срещат като съпътстващи различни нарушения и симптоми извън корово-мускулния път. Според посочените международни критерии, при тези случаи трябва да е налице доминираща клинична картина на дефинитивна или вероятна спорадична АЛС, към която се прибавят едно или повече от следните нарушения: деменция, екстрапирамидни белези, малкомозъчна дегенерация, очедвигателни, тазоворезервоарни и обективни сетивни нарушения, засягане на вегетативната нервна система и други. Тяхното установяване не отхвърля диагнозата. Мястото им в нозологията на заболяването не е уточнено. Те се смятат като рядка и случайна проява при АЛС. Честотата на всеки от тези симптоми може да се определи. Те се установяват случайно или се игнорират. Поради спецификата на нарушенията трудно се обективизират и като резултат не се диагностицират. Като АЛС варианти могат да се посочат отделни случаи. За всеки от тях в максимална степен е изключена друга възможна причина.

#### **Деменция.**

Изразени дементни прояви не са установени при нито един наш болен. При една жена, ретроспективно е установено развитие на прогресираща дисграфия като проява на когнитивен дефицит. Началото на заболяването е с булбарна и псевдобулбарна парализа на 66,8 години. Езиковите нарушения манифестирани в писмената реч се развиват 1,5 година след първите симптоми. Проявите на дисграфия в началото са леки. В думите се откриват леки параграфични грешки (попуски, замени



на букви) (приложение 1), при запазване на техния смисъл. С развитието на заболяването литералните параграфи достигат до много трудно разбираеми или неразбираеми по смисъл неологистични писмени изрази с вид на стенографски знаци (приложение 2).

Вторият случай е жена с комбинация на когнитивни и очедвигателни нарушения. Началото на заболяването е с булбарни и псевдобулбарни белези на 68,9 години. Когнитивните нарушения и инсуфициенцията на вертикалните погледни движения са диагностицирани 9 месеца след първите оплаквания. Когнитивният статус по същото време се характеризира със снижение спрямо преморбидното равнище до степен на лек дементен синдром. Наблюдавания паметов дефицит и дисекзекутивен контрол се доближават до описваната в литературата фронто-темпорална деменция.

Все повече автори наблягат на факта, че при не дементни болни (**Abrahams et al.** 2000) със спорадична АЛС или болни без явно изразена деменция (**Massman et al.** 1996; **Neary et al.** 2000; **Moretti et al.** 2002), се откриват нарушения в когнитивното функциониране. Най-чести са при болни с булбарно начало, като част от тях се обуславят от дизартрията. Откриват се и при болни със спинално начало, но по-слабо изразени (**Abrahams et al.** 1997). Когнитивният дефицит засяга предимно ексекутивните процеси и се изразява с вербална флуентност, трудности във формулирането, планирането и осъществяването на задачата, нарушение на процеса на вниманието, вербалната и зрителната памет, затруднения в намирането на решения и избор на алтернативен отговор, генерирането на думи, зрителната перцепция и разпознаването на думите, постоянни лингвистични нарушения (стереотипна експресия, ехолалия, фантастни, семантични и вербални парафазии, опростяване на граматичните изрази, (**Cavalleri** и **Renzi** 1994; **Vercelletto et al.** 1995; **Abrahams et al.** 1995; **Massman et al.** 1996; **Frank et al.** 1997; **Vercelletto et al.** 1999; **Abrahams et al.** 2000; **Moretti et al.** 2002), афатични, апраксични и амнестични нарушения (**Tomik et al.** 2000) и персеверации. Нарушенията и специално лингвистичните са резултат на увреждане на фронтостриалния невронен кръг, директно засягане на корово поле 8 (**Massman et al.** 1996; **Moretti et al.** 2002), засягане на медиалната

префронтална кора (**Massman et al.** 1996) или на таламо-префронталния път (**Abrahams et al.** 1995). Споменават се поведенчески отклонения (**Cavalleri** и **Renzi** 1994; **Vercelletto et al.** 1999) и психотични нарушения (**Thiel et al.** 1993; **Yamauchi et al.** 1995)

При описания от нас първи случаи най-характерни са лингвистичните нарушения, манифестирани с дисграфия и параграфични грешки. С развитие на заболяването те достигат до неологизми. Наблюдават се и персеверации. Ние не изключваме лингвистичните нарушения да са започнали още с първите симптоми или малко след това. Прогресията на дизартрията е съдействала тези нарушения да се манифестират в писмената реч. Неологични грешки при такива случаи съобщават само **Cavalleri** и **Renzi** (1994) и **Vercelletto et al.** (1999). Независимо от сравнително високата възраст, липсата на явни дементни прояви дава основание да свързваме нарушенията изключително с основния процес. При втория случаи когнитивните нарушения не се различават от характерните за засягане на фронто-темпоралния дял.

Ние приемаме, че в клиничната картина на АЛС не трябва да се изключват съпътстващи дементни и по-често когнитивни нарушения в различна степен на изразеност. При първия случай няма белези на деменция, а на изолиран езиков дефицит. При втория е налице комбинация от очедвигателни и дементни прояви. При двата случая първоначалната локализация на АЛС е от стволния етаж на НС. Това предполага, когато тази локализация е начална, по-голяма вероятност да бъдат установени дементни прояви, когнитивен дефицит или очедвигателни нарушения. Възможното обяснение е близостта на мозъчния ствол със структурите, контролиращи съответните функции.

#### **Очедвигателни нарушения.**

Такива установихме при трима болни. Нарушенията са регистрирани с рутинно невроофтальмологично изследване. При първия (мъж) е установена инсуфициенция на конвергенцията и лекостепенна погледна пареза в посока нагоре, интерпретирани като резултат на ангажиране на ствола от болестния процес. При втория (жена) са установени невъзможност за затваряне на очите по команда, при запазено неволево мигане и лекостепенно нарушение на погледните

движения в посока нагоре и надолу (в рамките на прогресивна супрануклеарна парализа). Третият пациент има инсуфициенция на вертикалните погледни движения нагоре, за разлика от добре изразените в други посоки и главно в страни. При него е регистриран и съпътстващ когнитивен дефицит (приложение 3).

Наблюдаваните при нашите болни очедвигателните нарушения са сравнително леки и най-често е налице инсуфициенция на вертикалните погледни движения, което съвпада с наблюденията на други автори (**Hayashi et al.** 1991; **\*Palmowski et al.** 1995; **Palmowski et al.** 1995). В ядрата на очедвигателните нерви са установени същите промени, както и в преднороговите мотоневрони, но строга корелация с клиничните прояви не се установява (**Okamoto et al.** 1993; **Kobayashi et al.** 1999). При двама от нашите болни началото на заболяването е от ствола и при един от долните крайници. Очедвигателни нарушения при АЛС могат да се развият в късен етап от развитие на заболяването, и особено при болни поставени на респиратор (**Mizutani et al.** 1992). Ние приемаме, че тези нарушения могат да бъдат установени и в ранните стадии, както е при двама от нашите болни с начало от ствола. Случаи с нарушение във вертикалните движения на очните ябълки са наблюдавали и **Nemoto et al.** (1991) с типичен феномен на куклата, подсказващ супрануклеарен произход. Този случай на 64 годишна жена е много сходен с нашия по наличните симптоми, съвпадащ по пол, етаж на начало - от стволския етаж и по-късната възраст, както и характерния феномен на куклата. Независимо, че са моторна проява, волевите движения на очните ябълки имат по-специфична организация на нервните влакна от тази на корово-мускулния път. Както при когнитивните нарушения, началната стволова локализация на заболяването може да е свързана с по-честите прояви на очедвигателни нарушения. Близостта на анатомичните структури отговорни за осъществяването им, предполага разпространение на дегенеративния процес в рострално направление и ангажиране на по-високо стоящи структури.. Това подкрепя по-често установяване на очедвигателните нарушения при болни с начало от мозъчния ствол.

**Екстрапирамидни белези** - феномен на зъбчато колело, тремор.

Феномен на зъбчато колело установяваме при клиничното неврологично изследване на 6 жени. Регистриран е в стадий на вероятна и дефинитивна форма на заболяването, с добре изразени клинични белези на увреда на ЦДН. Не е постоянен и след развитие на мускулните хипотрофии изчезва. Това е основание да се обсъжда, доколко това е истинска екстрапирамидна проява или е резултат от промяна на спастично променения мускулния тонус с развитие на заболяването. Единични случаите на отчитане на “тремор” трябва да се свързват с паретичните явления и нестабилност на крайниците при извършване на координационните проби.

В литературата се откриват единични данни за установяването на екстрапирамидни прояви при болни с АЛС. Клиничната картина е подкрепена от установяването на МРТ промени в базалните ганглии и други структури на ЦНС (**Desai** и **Swash** 1999). **Qureshi et al.** (1996) установяват чести комбинации на АЛС и паркинсонизъм в определени фамилии. Причината за развитие на екстрапирамидни белези при АЛС се свързва с установяването на промени в субстанция нигра и засягане на допаминергичната медиация (**Borasio et al.** 1998). Според авторите при спорадична АЛС могат да се наблюдава белези на паркинсонизъм, деменция и офталмоплегия, като това е по-често при случаите с по-бавен ход. Според някои данни при спорадичната АЛС е засегната и холинергичната медиация, обуславяща свръхактивацията на двигателните неврони и потенциране ефектите на екситотоксичните аминокиселини (**Nagao et al.** 1998).

#### **Тазоворезервоарни нарушения.**

Наблюдавахме ги при 8 мъже и 1 жена. Появяват се късно в развитието на заболяването (в стадий на вероятна или дефинитивна АЛС), не са постоянни, а периодични и волево независими. Могат да се срещат изолирано (уринарни или дефекационни) или заедно. При двама мъже са провеждани уродинамични изследвания, което при единия болен е нормално. Причинна връзка със заболяването се приема условно след изключване на други причини и обективизирането им.

Уринарните нарушения имат следните анамнестични характеристики: императивен характер, чести позиви за уриниране,

липса на усещане за пълноценно изхождане след акта, нарушен волеви контрол върху акта на микцията (трудно начало на процеса) и задържането с последваща инконтиненция, неволева промяна на хода на микцията

Анамнестичните характеристики на нарушената дефекация са: внезапни позиви за дефекация, нарушен волеви контрол върху акта и задържането на позива за дефекация, внезапно настъпваща инконтиненция с императивен характер.

Наличието на тазоворезервоарни нарушения при болни с АЛС, резултат от засягане на мускулатурата сфинктерите и пикочния мехур се отбелязва от **\*Palmowski et al. (1995)** и **Kobayashi et al. (1999)**. Според **Rowland** и **Layzer (1986)**, дизурични смущения се развиват когато отслабне абдоминалната мускулатура. Анатомичната основа на тазоворезервоарните нарушения е засягането на ядрата и невроните на Onuf's, независимо от тяхната относителна резистентност при АЛС. В ядрата на Onuf's са установени всички хистологични белези характерни за увреждане на алфа-мотоневроните (**Bergmann et al. 1995**). **Kuipers-Upmeijer et al. (2001)** отбелязват уринарна инконтиненция при 1/3 от техните болни с първична АЛС, резултат на хиперрефлексия на пикочния мехур. В нашата литература се съобщава за случай на тазоворезервоарни нарушения при болен с клинична картина, съответстваща на първична АЛС, третиран за множествена склероза (**Манчев и сътр. 1994**). Описания от нас болен също има ДХ независимо, че протичането и клиничните прояви са съвместими с класическа АЛС, а не с картината на първична. Ние приемаме, че тазоворезервоарни нарушения могат да се развият не толкова при класическата АЛС, колкото при по-дълъг ход на протичане на заболяването.

От представеното уродинамично изследване е налице ДХ характеризираща се с малък обем на пикочния мехур и изразени детрузорни контракции (приложение 4). Тези особености на ДХ са характерни за неврологични заболявания протичащи с увреда на ЦДН (**Susset 1991**). В литературата не установихме данни за обективизиране на уринарни нарушения, в частност ДХ с уродинамични изследвания при болни със спорадична форма на АЛС. Вероятната патологична

основа на уринарните нарушения са супрапонтинни лезии, при които се загубва способността за волево потискане на детрузорните контракции. Засегнати са пътищата между понса и медиалния фронтален кортекс, включително и тези към базалните ганглии. Тази локализация на увредите протича без везико-сфинктерна диссинергия, за разлика от лезиите между понса и сакралните уринарни центрове (**Staskin 1991**).

Специфичният и сложен характер на нарушенията в дефекацията в нашите болни, не даде възможност те да бъдат обективизирани. Анамнестичните характеристики на тези нарушения са сходни с уринарните. Според литературните данни, при болни с АЛС се демонстрират ЕМГ белези за засягане на мускулатурата на аналния сфинктер и тазовото дъно (**Carvalho et al. 1995** и **Jost et al. 1996**). Ние смятаме, че причината за *incontinentio alvi* е в резултат не толкова на паретичните явления в крайниците, колкото трудния до невъзможен волеви контрол за задържане на позива за дефекация, контролирани от външния анален сфинктер. Това наше становище е в съответствие с литературните данни (**Christensen 1991**; **Barnett 1991**).

#### **Обективни сетивни нарушения.**

С рутинното неврологично изследване не са установени при нито един болен. Част от болните съобщават за хипестезии и парестезии в крайниците, от който започва заболяването (обикновено пръстите) и болка. Развитието им е след, успоредно или в някои случаи преди появата на двигателния дефицит. Често се установява друга причина (коренчево засягане при дегенеративни промени на гръбначния стълб, обективизирано с невроизобразяващите методи), която ги обяснява.

Нашите данни съответстват на литературните, че при АЛС с обективното неврологично изследване не се установяват сетивни нарушения. Такива могат да бъдат демонстрирани с прилагането на различни инструментални методи в 15-25% от случаите (**Williams** и **Windebank 1994**; **Theys et al. 1999**). Смята се, че сетивни нарушения не прогресират, за разлика от двигателните функции (**Theys et al. 1999**).

При спорадична АЛС клинично могат да се наблюдават симптоми извън тези, изграждащи класическата клинична картина. По-често се отбелязват такива с двигателен характер, изискващ волево участие

(тазоворезервоарни и очедвигателни). Останалите се обектизират трудно. Това обуславя несигурност за тяхното съществуване и по-рядкото им отчитане. Не се засягат клинично или засягането е несигурно на тези, които нямат двигателен характер (сетивни). Може да се предположи следното подреждане на честота на тяхното засягане: най-често страдат изискващите волево двигателно участие (тазоворезервоарни, очедвигателни) и когнитивните, следвани от неволевите двигателни (екстрапирамидни) и не участват или участват слабо тези, които нямат двигателен характер. Ние приемаме, че тяхната изява зависи и от началната локализация на заболяването. При начало от долните крайници с по-голяма вероятност могат да се очакват тазоворезервоарните нарушения. При начало от мозъчния ствол с по-голяма вероятност трябва да се очакват очедвигателните и когнитивните нарушения. Случаите на АЛС варианти трябва да се разглеждат като реални форми на заболяването, независимо от наличието на някоя от описаните клинични прояви. Повече внимание трябва да се отдава на сетивните нарушения, поради честото им наличие при други сходни на АЛС състояния.

Нашите данни, както и последните съобщения от литературата, дават основание да се смята, че коровомускулният път не е единствения, който е засегнат при АЛС. Откриват се и нарушения, резултат от увреждане на други структури на НС. Те могат да бъдат установени с по-голяма вероятност в случаите на по-дълъг ход на заболяването. Не е невъзможно и тяхното установяване още в неговото начало, малко след появата на първите симптоми. Наличието на допълнителна клинична картина при АЛС вариантите, както и патоанатомичните и хистологични промени с структури извън коровомускулния път, дават основание заболяването да се разглежда като мултисистемен дегенеративен процес на НС. Сходно на нашето становище е и това на **Massman et al.** (1996).

#### VI.1.7. Преживяемост

Преживяемостта се дефинира и е определяна за всеки болен като времето от поява на първите симптоми до леталния изход. В случаите, когато болният е поставен на изкуствена апаратна вентилация, като еквивалент може да се приеме момента на включването ѝ (**Lacomblez et**

al. 1996; Swash 2000). За някои случаи, като дата на смъртта е приета датата на издаване на смъртния акт. По-рядко в литературата преживяемостта се определя от момента на диагностицирането (Thompson и Swash 2001; Talbot 2002), а не от момента на поява на първите симптоми.

Броят на починалите болни от спорадична АЛС от целия контингент от 148 болни е 108 (60 мъже и 48 жени). Останалите болни не са били починали към месец октомври 2002г включително. За 5 болни няма пълноценни данни и те не са включвани в изчисленията. При пресмятане на преживяемостта само за починалите се избягва отчитането на прекъснатите наблюдения.

#### **Срокове на преживяемост.**

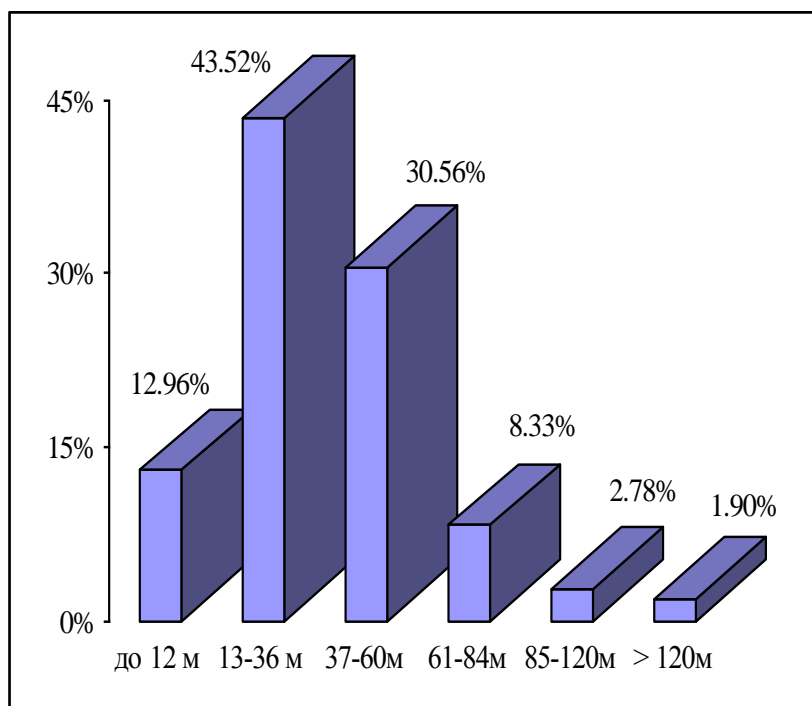
Извършено е разпределение по срокове на преживяемост в месеци за починалите от АЛС. Средната преживяемост за тези 108 болни е 37,78 месеца, минималната 5, максималната 174 месеца. Разпределението е следното.

Табл. 33. Преживяемост в месеци/години

<b>Период</b>	<b>Брой болни</b>	<b>Процент от 108</b>
до 12-я месец вкл. / 1г	14	12,96
13 – 36м вкл. / 1–3 г	47	43,52
37 – 60м вкл. / 3 – 5 г	33	30,56
61 – 84м вкл. / 5 – 7 г	9	8,33
85 – 120м вкл. / 7 – 10 г	3	2,78
> 10 г.	2	1,9



Диаграма 15. Преживяемост в месеци



Получените от нас резултати показват, че преживяемостта на болшинството болни с АЛС е до третата, следвано от тези до петата и до първата година от началото на заболяването. Двете групи (тези с преживяемост от 1 до 3 години - 43,52% и тези с преживяемост от 3 до 5 години - 30,56% от началото на заболяването) са и най-големия брой болни и съставляват 74,1%. Броят на болните с преживяемост след петата година рязко намалява. Тези наши данни са близки с литературните, според които болшинството от болните с АЛС имат преживяемост от 3 до 5 години от началото на заболяването (**Bellerocche et al.** 1996; **Roman** 1996). Някои автори (**Tandan** 1996; **Bello-Haas et al.** 1998) маркират до 3-та, други до 4-та година (**Rowland** 1994). Като цяло преживяемостта при нашите болни се колебае от 5 месеца до 12 – 15 години. Преживелите над 7 и още повече над 10 години са единици.

Получените данни за сроковете на преживяемост са близки до литературните. Разликите се определят от броя проследени болни, върху който се базират получените данни. Преживелите над 10 години наши

болни са около 2%, а според **Walling** (1999) са между 8 и 22%, 5% според **Talbot** (2002) и 7,6% според **Rowland** (1994).

От нашите болни 13,01% имат преживяемост повече от 5 години, а в литературата данните са 18,7 - 20% (**Rowland** 1994; **Talbot** 2002). Според нашите данни до 3 години преживяемост имат 56,5% и това съответства на данните на **Tandan** (1996) и **Bello-Haas et al.** (1998). Много висок процент дават **Eisen** (1994) и **Leigh** (1994), според който преживяемост до 3 години имат 85% от болните. По-бавен ход се приема, че имат 15% от болните (**Leigh** 1994 и **Eisen** 1994), но няма общоприета граница. Такава граница споменава **Rowland** (1994), според който при преживяемост по-висока от 5-6 години се предполага по-бавен ход на заболяването. Средната преживяемост за нашите болни от 37,78 месеца, и обхватът на преживяемостта съвпадат с данните **Brooks** (1999), които са съответно 36,6 месеца и обхват от 5 до 144 месеца. Близки до нашите са и данните на **Chio et al.** (2002), определящи средната преживяемост на 30,5, както и на **Turner et al.** (2002), според които средната преживяемост отчетена с Kaplan-Meier е 43 месеца. В нашата литература **Ishpekova et al.** 2000 също посочват дълга преживяемост от 7 години. Като цяло заболяването има различна продължителност, която се колебае при отделните болни и може да варира от 6 месеца до 25 (**Leigh** 1994), дори 44 години (**Grohme et al.** 2001).

#### **Фактори за преживяемостта**

За да се направи анализ на ефективността на терапията с Riluzole и най-вече върху удължаване на преживяемостта, необходимо е първо да се определят факторите, даващи отражение върху преживяемостта без включена терапия.

Направен е анализ на зависимостта на преживяемостта от:

1. Пола
2. Етажа, от който започва заболяването
3. Възрастта на начало на заболяването
4. Формата и типа на протичане
5. Фамилността и спорадичността
6. Терапията

### Отношение на половата принадлежност към преживяемостта

(табл.34, графика 1а и 1б).

Ние не намираме никакви значими полови разлики в преживяемостта от АЛС. Ходът на заболяването е еднотипен и за двата пола.

Табл. 34. Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта в месеци

Пол						
Мъже			Жени			
Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	p
77	47,14	36,59-57,69	64	47,90	40,96-54,83	н.с.

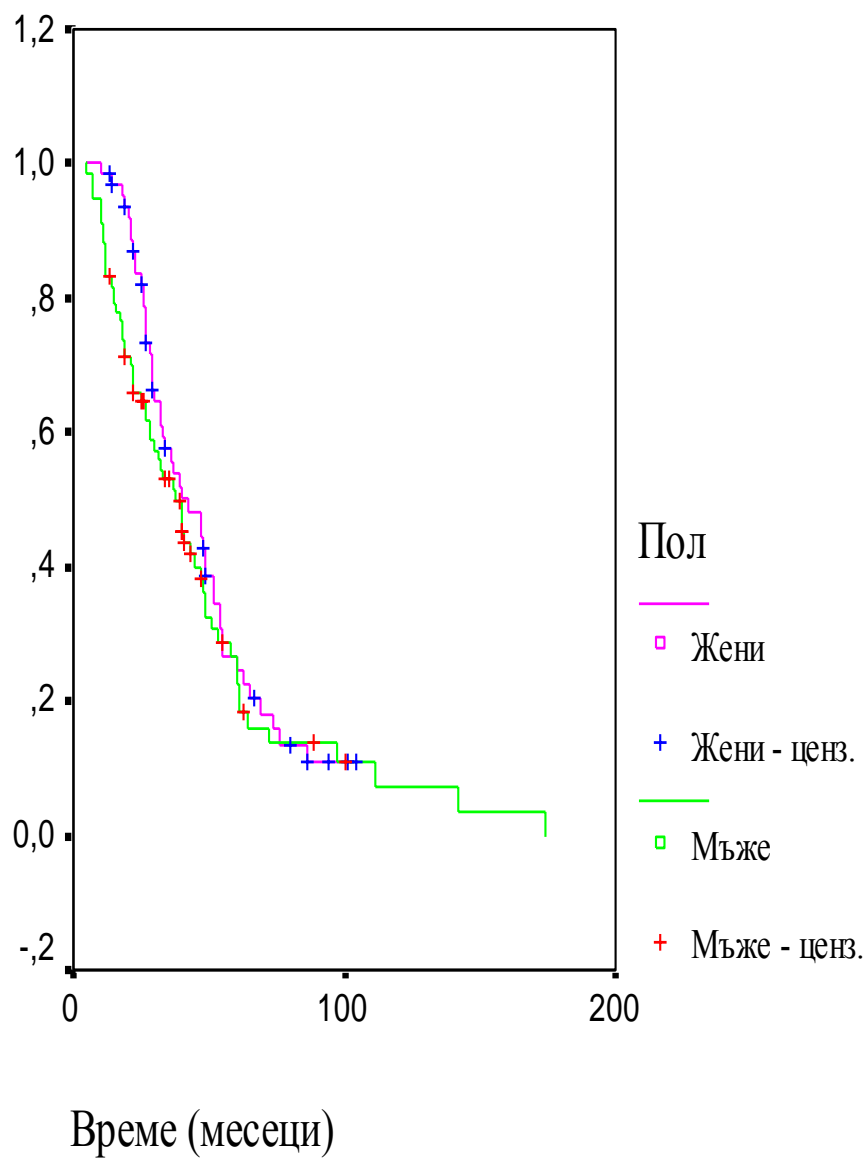
Легенда: н.с. няма сигнификантност

Графика 1а. Функция на преживяемостта

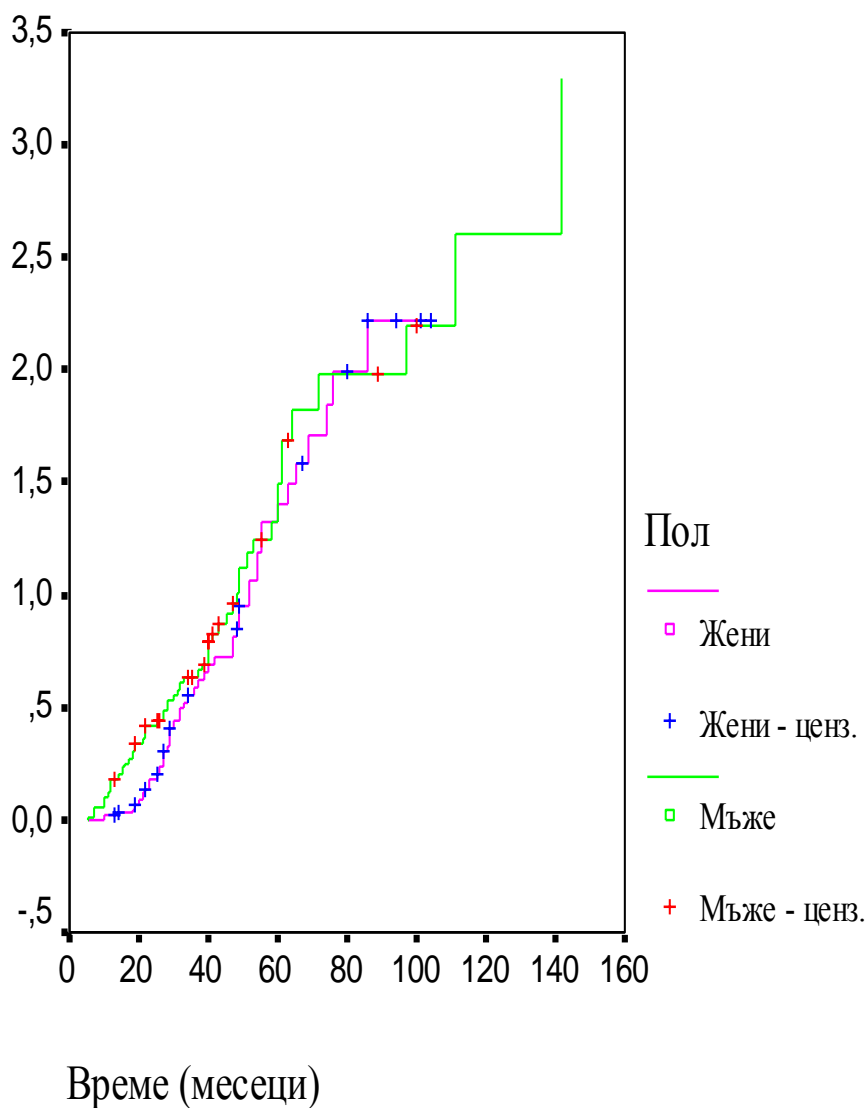
Графика 1б. Функция на риска

Според получените от нас резултати, полът не оказва влияние върху преживяемостта. Други автори също не намират връзка между пола и преживяемостта (**Tysnes et al.** 1994). Според други наблюдения има основание да се подозира известно влияние на пола върху преживяемостта. **Eisen** (1994) и **Leigh** (1994) приемат, че около 15% от болните, предимно мъже с начало на заболяването преди 45 години, имат по-протрахиран ход на заболяването. Според нас при тези случаи, протрахираният ход се обуславя не толкова от мъжкия пол, колкото от ранното начало на заболяването, което има прогностично значение. Не се установяват сигурни данни за изолирано от други фактори, влияние на пола върху преживяемостта.

## Функция на преживяемостта



## Функция на риска



Легенда: ценз.- прекъснати наблюдения

**Отношение на етажа, от който започва заболяването към преживяемостта.**

Табл. 35. Преживяемост при различните начални локализации в месеци.

Начало	Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	$\bar{M}$	95% ДИ
Ствол	29	33,47 <sup>a</sup>	26,71-40,24	27,00	24,02-29,98
Горни кр.	51	52,07 <sup>b</sup>	41,70-62,44	43,00	35,35-50,65
Долни кр.	57	53,92 <sup>b</sup>	41,41-66,43	45,00	29,93-60,07
Дифузни	4	24,00 <sup>a</sup>	19,13-28,87	22,00	13,18-30,82

Еднаквите букви указват на липсата на сигнификантна разлика, а различните – за наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

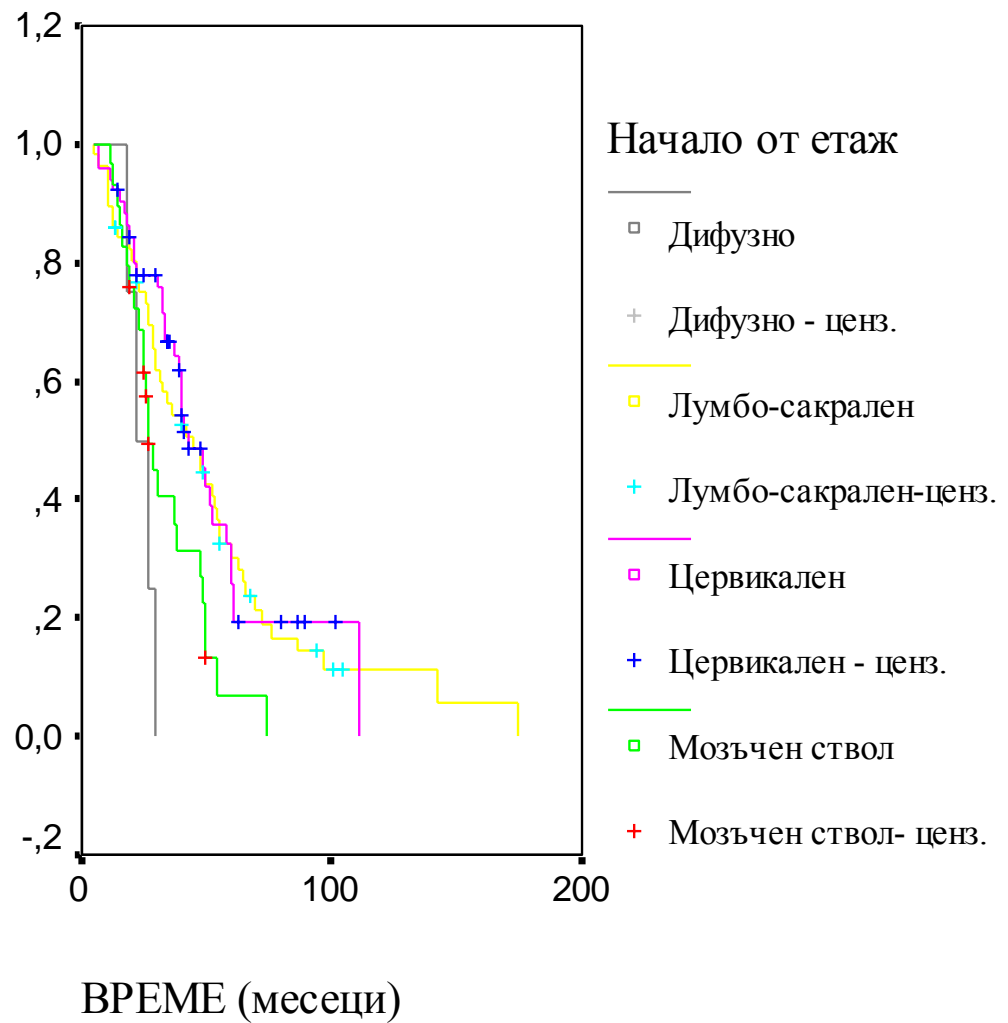
Етажът, от който започва заболяването е фактор, даващ отражение върху преживяемостта. Както се вижда от таблицата и двете графики, преживяемостта е най-малка при начало от стволския етаж или при дифузното начало. Между горните и долните крайници липсва значима разлика. Липсва такава и между дифузното начало и начало от ствола. Налице е значима разлика при начало между крайниците от една страна и дифузното или началото от стволския етаж от друга.

Значението на началната локализация на заболяването се подчертава от редица автори (**Giagheddu et al.** 1993; **Walling** 1999; **Thompson** и **Swash** 2001; **Chio et al.** 2002). Получените от нас резултати ясно показват, че при началната локализация от ствола болните имат лоша прогноза, съответно по-ниска преживяемост. Прогнозата е още по-лоша при ранно засягане на дихателната мускулатура и дихателни нарушения (**Louwerse et al.** 1997; **Talbot** 2002). Нашите данни за преживяемостта при различните начални локализации съвпадат с тези на **Turner et al.** (2002), според които преживяемостта при начало от ствола е 30 месеца, при начало от крайниците 50 месеца (срещу 53 месеца средно аритметично при начало от горни и долни крайници). Много сходни са нашите данни и с тези на **Magnus T. et al.** (2002), даващи средна преживяемост при начало от ствола 37 месеца и 51 месеца при начало от крайниците. Според нашите резултати, болните с начало от ствола имат по-висока средна възраст (табл.5) в сравнение с болните, имащи спинално начало. По-високата възраст при началото на заболяването и стволската локализация определят по-ниска преживяемост на тези болни. Независимо от сравнително изразената корелация между стволското начало и високата начална възраст с ниска преживяемост, някои автори приемат, че са възможни индивидуални изключения (**Williams** и **Windebank** 1994).

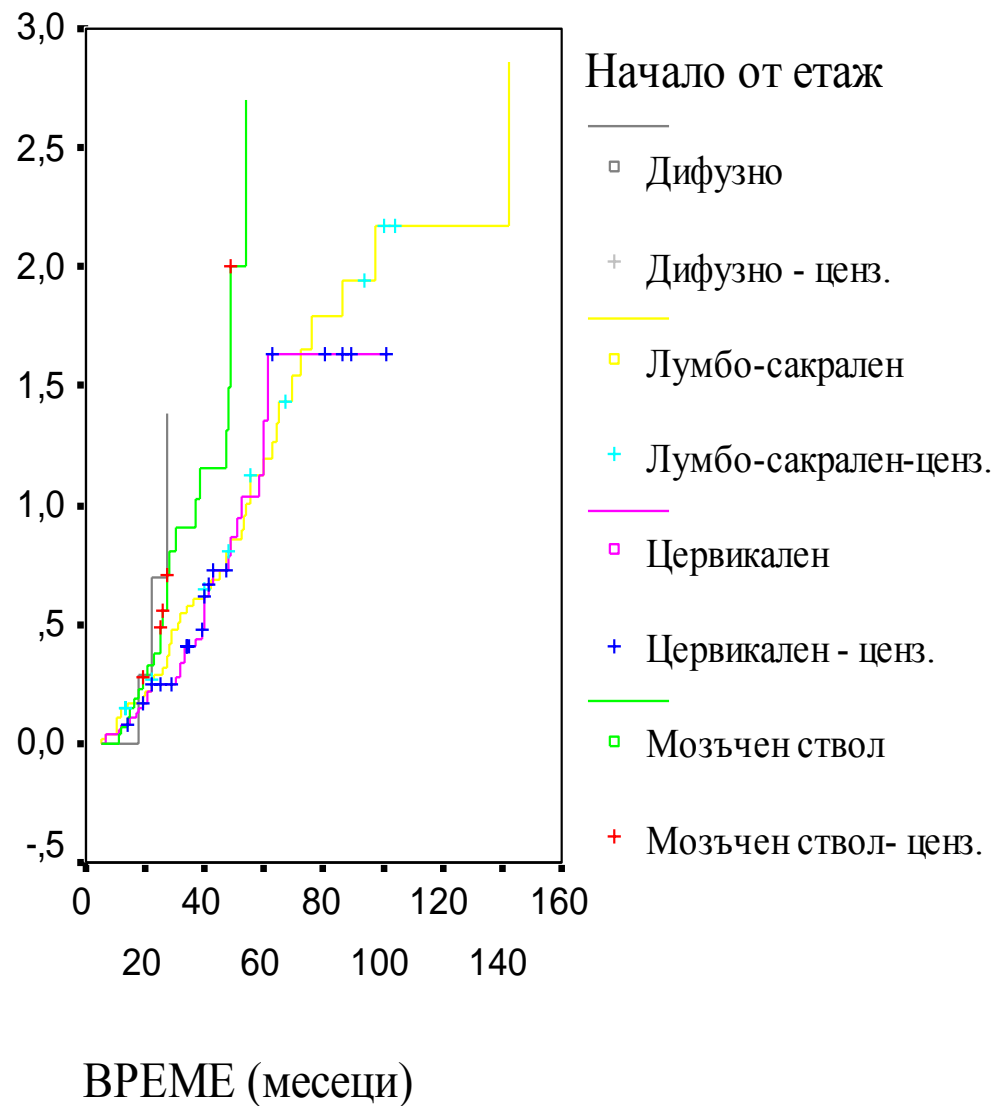
Графика 2а. Функция на преживяемостта.

Графика 2б. Функция на риска.

## Функция на преживяемостта



## Функция на риска



Функцията на риска отразява вероятността при болен с АЛС да настъпи фатален изход при начало на заболяването с една от посочените локализации. Според графиката най-голяма е вероятността от фатален изход при начало от стволния етаж на НС и в случаите на дифузно начало и сравнително по-малка при начало от горните или долните крайници.



### Отношение на възрастта на началото на заболяването към преживяемостта

Всички починали болни са разпределени според началото на заболяването по десетилетия. Представена е преживяемостта на болните за всяко десетилетие.

Табл. 36. Разпределение на преживяемостта отнесена към възрастта, в която започва заболяването.

Начало в десетилетие	Брой болни	Процент от общия брой (108)	Средна преживяемост в месеци (години)
21 – 30	1	0,9	111 (9,3)
31 – 40	11	10,2	44,2 (3,7)
41 – 50	29	26,9	42,1 (3,5)
51 – 60	36	33,3	40,4 (3,7)
61 – 70	29	26,9	30,3 (2,5)
71 – 80	2	1,9	27,5 (2,3)

Според получените от нас данни, преживяемостта е най-висока при начало на заболяването в по-младите възрастови групи. От таблицата се вижда, че това са 4-то и 5-то десетилетие имащи средна преживяемост съответно 44,2 и 42,1 месеца. Болните от тези възрастови групи са и най-голям процент от общия брой болни. Представените данни са показателни в подкрепа на намаляване на преживяемостта при поява на заболяването в по-късните възрастови групи. Възрастта на 5-то десетилетие има висока честота на регистриране на заболяването, съчетана с приблизително средна по стойност преживяемост.

Нашите данни съвпада с тези на други автори (**Thompson** и **Swash** 2001) за по-ниска преживяемост при начало на заболяването в по-високите и по-добра при начало в по-младите възрастови групи. Между тези два показателя е налице обратна нелинейна зависимост, която се описва най-добре като квадратен експоненциал (**Eisen et al.** 1994; **Tysnes et al.** 1994).

Диаграма 16. Разпределение на преживяемостта отнесена към възрастта, в която започва заболяването.



Според някои автори, (**Tandan** 1996), при начало на заболяването преди 40 години преживяемостта е 3,5-4,0 пъти по-висока, в сравнение с тази на болелите след 60 годишна възраст. При начало преди 40 годишна възраст преживяемостта е 5 години (**Thompson** и **Swash** 2001) и 8,2 години (**Eisen et al.** 1993). При начало след 60 години преживяемостта е 1 година (**Thompson** и **Swash** 2001). Данните на тези автори не съвпадат с нашите. От диаграма 16 се вижда, че разликата в преживяемостта на болните при начало на заболяването в 4-то, 5-то и 6-то десетилетие е приблизително близка. Разликата в преживяемостта при начало в 4-то и 8-мо десетилетие е 1,4 години. За целия контингент е налице бавно, постепенно намаляване на преживяемостта, особено в последните две посочени десетилетия. От друга страна, тази възрастова граница според нас не е подбрана удачно. Началото на заболяването до 40 години може да включва болни с ювенилна и фамилна форми. Фамилните форми имат средна начална възраст повече клоняща към 40 години, отколкото към 50 години. Болните с начало от 61 до 70 години според посочените автори имат преживяемост от 2,6 години. Това съвпада с нашите данни за средната преживяемост при начало в това десетилетие от 2,5 години.

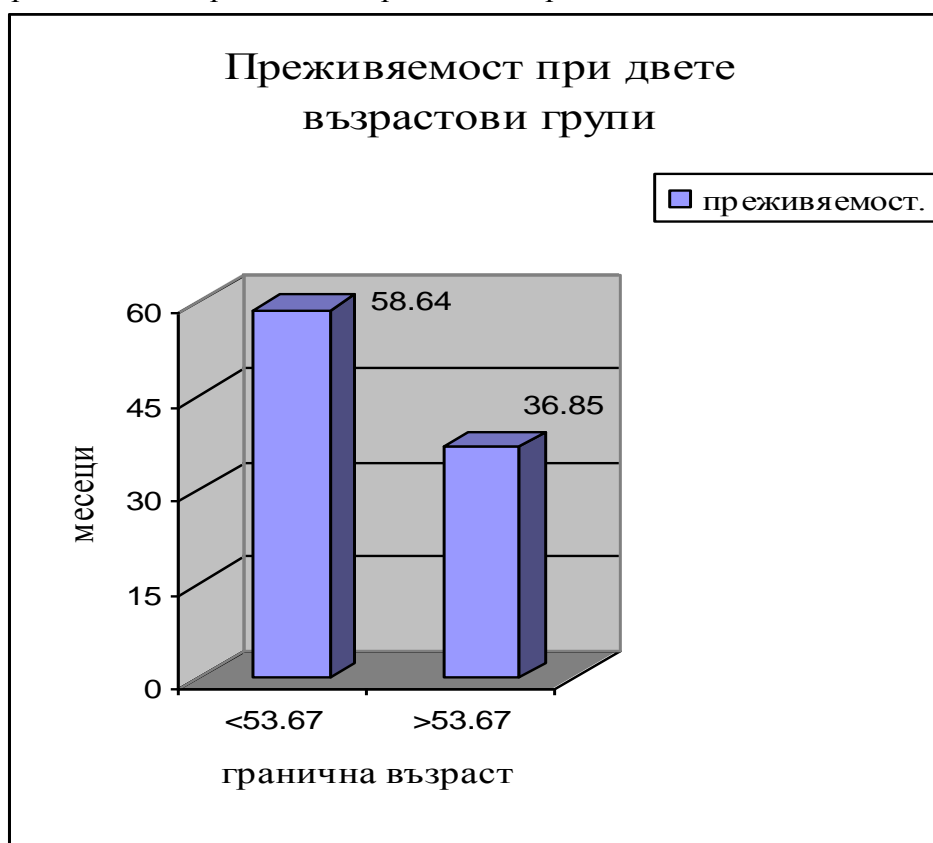
С прилагането на клъстеров анализ, включващ параметрите възраст и време на преживяемост, е определена гранична стойност (възраст) между две групи болни, означени като възрастови групи. Определената гранична възраст е 53 години и 8 месеца (53,67 години). Същата може да се определи емпирично въз основата на медианата (52,92 години) и средната възраст (52,75 години).

Табл. 37. Преживяемостта при двете възрастови групи.

Възраст на начало на заболяването						
До 53 г. и 8 месеца			Над 53 г. и 8 месеца			
Брой	$\bar{X}$ (месеци)	95% ДИ	Брой	$\bar{X}$ (месеци)	95% ДИ	p
74	58,64	46,92-70,36	67	36,85	30,66-43,03	0,0015

Определената с клъстеров анализ стойност от 53,67 години е гранична по отношение на преживяемостта. Рискът от смъртен изход е по-висок при начало на заболяването след посочената възраст, съответно преживяемостта е по-висока при начало преди нея.

Диаграма 17. Сравнение на преживяемостта при начало на заболяването преди и след определената гранична възраст



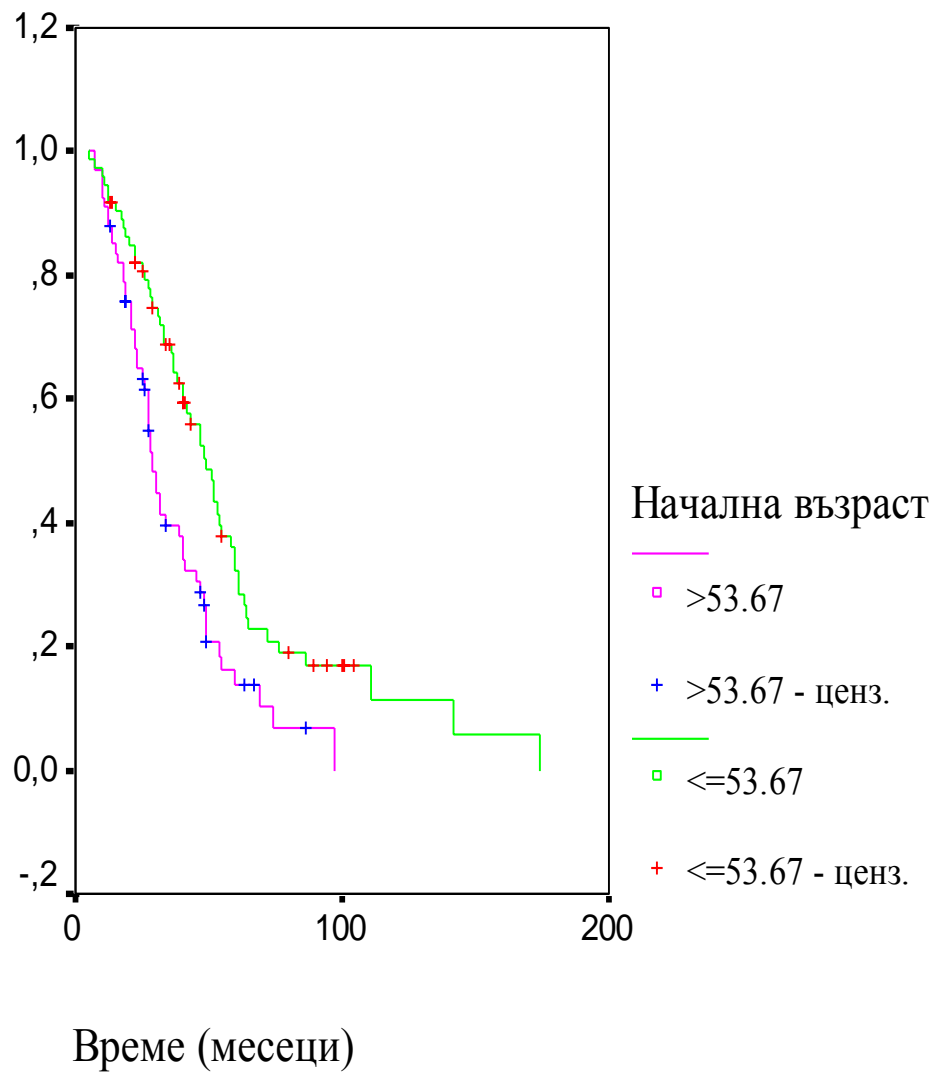
Най-близки до нашите данни са тези на **Magnus T. et al.** (2002), Според тях преживяемостта при начало на заболяването преди 55 години е 56 месеца срещу 38 при начало след 55 годишна възраст. **Turner et al.** (2002), също съобщават средна преживяемост при начало преди 50 години 66 месеца и при начало след 50 години - 37 месеца. “Граничната възраст” при нашите болни се оказва средна между тази, използвана от посочените автори. Ние приемаме използвания клъстерен анализ за определяне на рисковата възрастова граница като достатъчно надежден показател, имащ влияние върху преживяемостта на болните.

Други автори (**Sorenson et al.** 2002) сравняват преживяемостта спрямо възрастта 60 години и не намират големи разлики в преживяемостта при начало преди и след 60 години, съответно 31 срещу 20 месеца Тази възрастова граница според нас е доста висока и разликите в преживяемостта са по-малко изразени. Същите са 11 месеца, срещу 21,79 месеца по нашите данни.

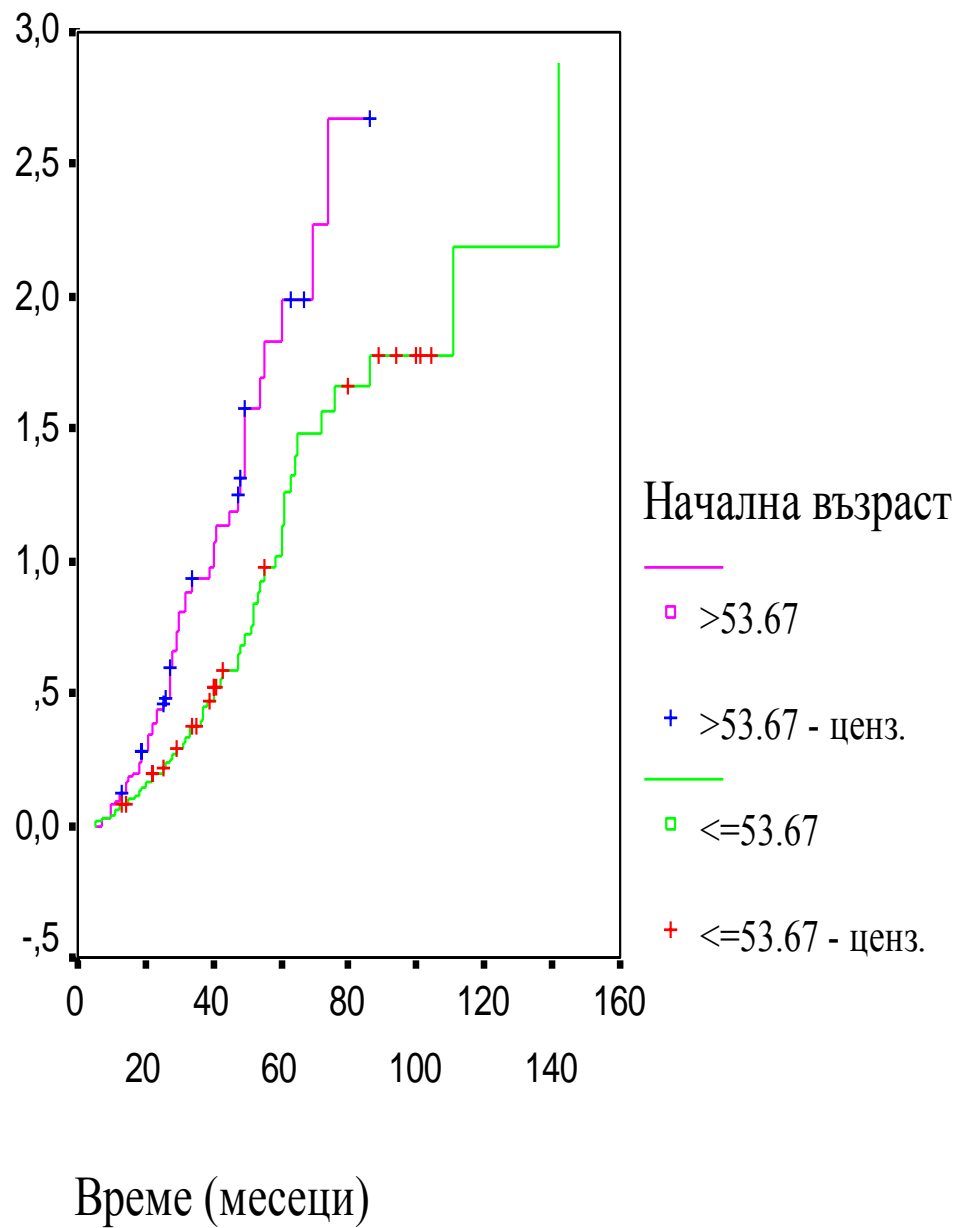
Графика 3а. Функция на преживяемостта.

Графика 3б. Функция на риска.

## Функция на преживяемостта



## Функция на риска



**Сравнение и анализ на преживяемостта в зависимост от формата и типа на протичане.**

По тези показатели е извършено сравнение на хода на заболяването при различните типове АЛС, разделени на класически тип, първична АЛС и суспектна АЛС, описвана като прогресивна спинална мускулна атрофия (**Rowland** 1994)

Табл. 38. Сравнение на преживяемостта между различните форми и ход на заболяването

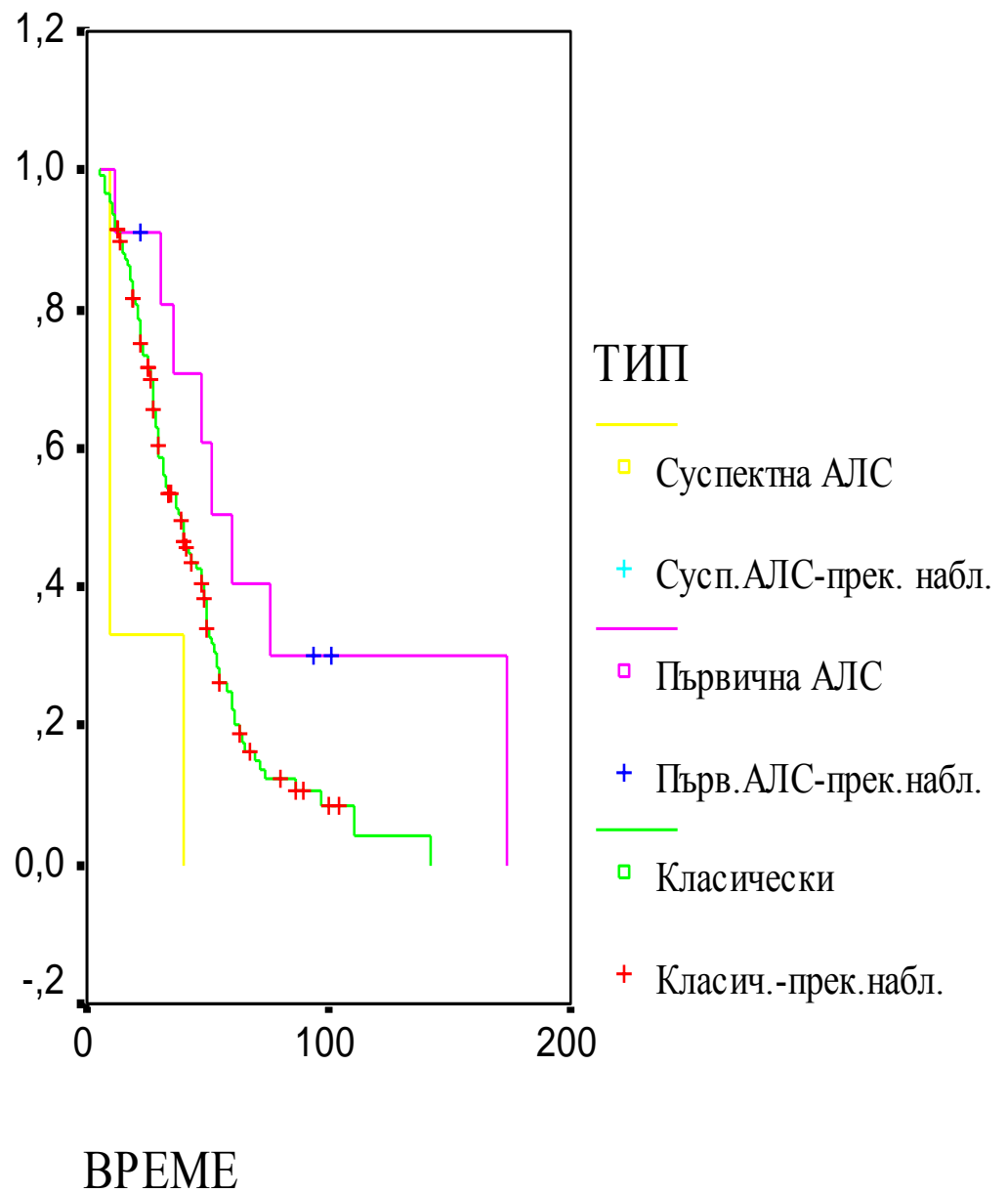
<b>Начало</b>	<b>Брой</b>	$\bar{X}$	<b>95% ДИ</b>	$\bar{M}$	<b>95% ДИ</b>
Суспектна АЛС	3	20,00 <sup>a</sup>	0,40-39,60	10,00	-
Класически	127	45,97 <sup>b</sup>	39,46-52,49	39,00	30,94-47,06
Първична АЛС	11	84.32 <sup>c</sup>	43,84-124,81	60,00	40,40-79,60

Легенда: Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - на наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Графика 4а. Функция на преживяемостта.

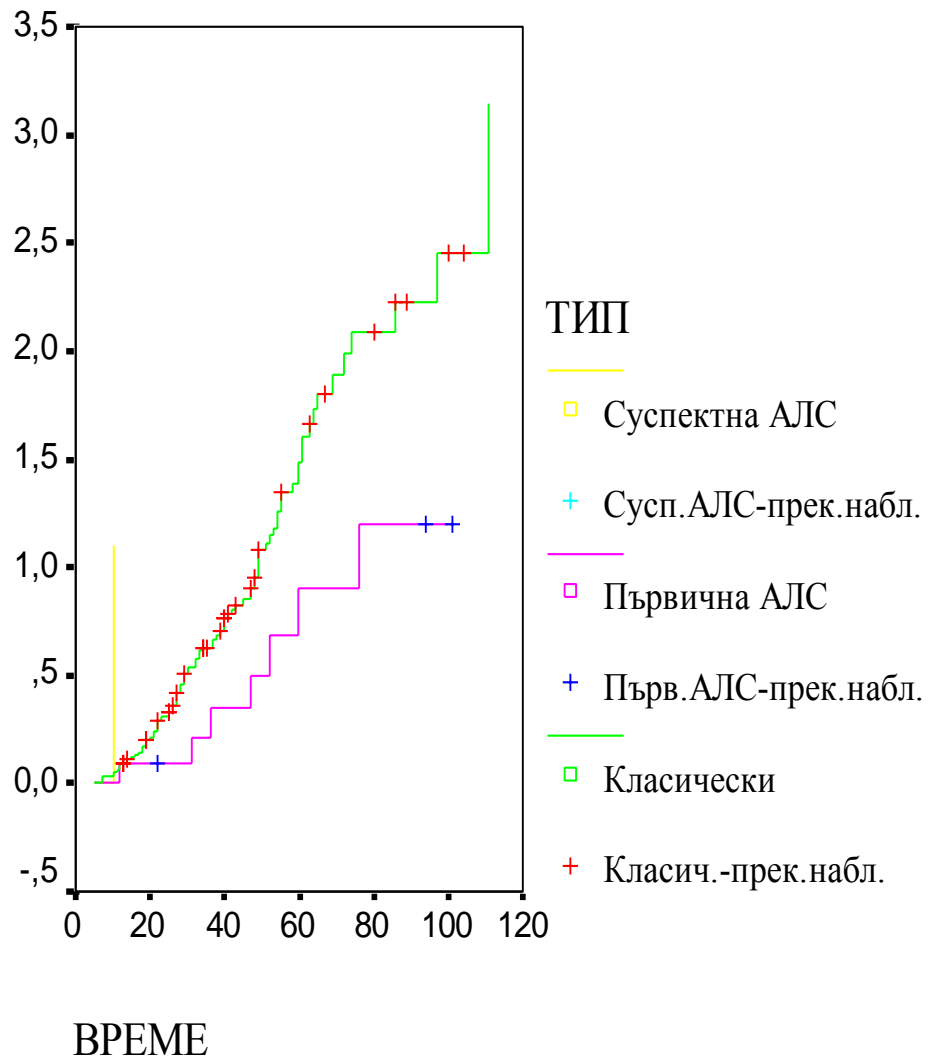
Графика 4б. Функция на риска.

## Функция на преживяемостта





## Функция на риска



Получените от нас резултати показват, че спрямо клиничната картина и преживяемостта има два полюса: с най-ниска преживяемост са болните със суспектната (по El Escorial критериите) АЛС. Клинично е налице само лезия на ПДН. **Traynor et al.** (2000) също приемат, че преживяемостта на болни с тази форма е по-малко отколкото на другите. Това те обясняват с доминирането на ПДН и атрофията на мускулатурата. Други автори приемат, че приживяемостта при тази форма достига 4-5 години (**Tandan** 1996), до 20 и повече години (**Rowland** 1994). Тези големи разлики според нас е възможно да се дължат на диагностична грешка или бимодално протичане на тази форма по

подобие на фамилните случаи (с много кратка и много дълга продължителност). За разлика от тази форма, първичната АЛС, има изключително благоприятна прогноза. Според нас и според други автори, доминиращата увреда на ЦДН е прогностично благоприятен фактор, в сравнение с доминирането на увредата на ПДН (Tysnes et al. 1994).

При класическия тип е налице средна преживяемост между тази на suspectната форма и първичната АЛС. Нашите и литературните данни сочат, че дългата преживяемост при първичната АЛС се определя и от късното добавяне на клиничните белези на ПДН и тяхното по-бавно развитие.

### Преживяемост при фамилна и спорадична форма.

Табл. 39. Сравнение и анализ на преживяемостта между спорадичните и фамилните случаи в месеци.

	Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	$\bar{M}$	95% ДИ
<b>Спорадични</b>	141	49,28 <sup>a</sup>	41,58 - 56,97	40,00	32,39 - 47,61
<b>Фамилни</b>	8	14,38 <sup>b</sup>	10,04 - 18,71	13,00	10,23 - 15,77

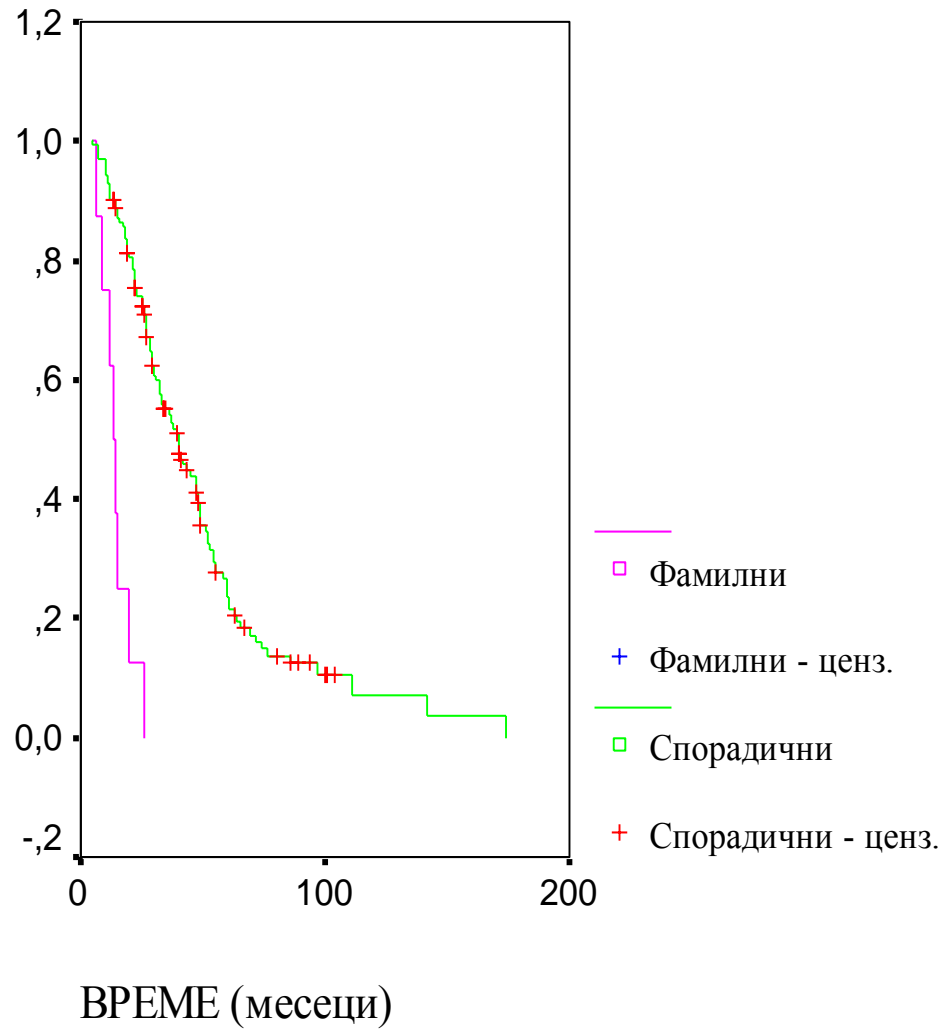
Легенда: Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните - на наличие на такава ( $p < 0,05$ )

При сравняването на спорадичните с фамилните случаи са ползвани данните от двете фамилии с АЛС. Получените резултати показват, че по своя характер фамилността се оказва силен фактор, даващ голямо отражение върху преживяемостта. Според някои литературни данни при някои фамилни форми протичането на заболяването може да бъде с много дълга продължителност. Връзка между фамилността и преживяемостта не се отчита от всички автори (Tysnes et al. 1994).

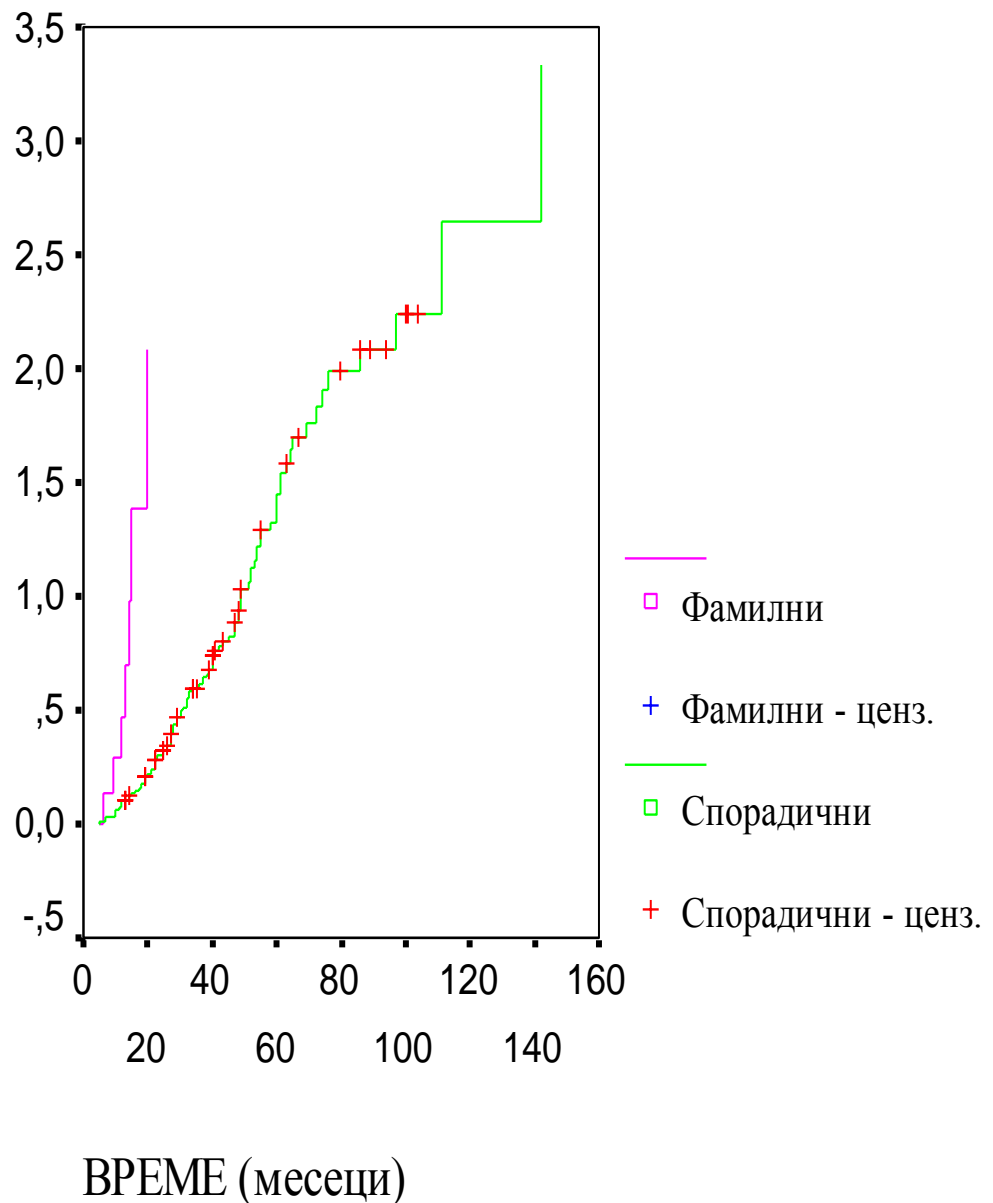
Графика 5а. Функция на преживяемостта.

Графика 5б. Функция на риска.

## Функция на преживяемостта



## Функция на риска



### Терапия.

За първи път у нас използвахме лечение с Riluzole (Rilutek) при 24 болни (10 мъже и 14 жени). Медикаментът се приемаше по стандартна схема 2x50 мг. дневно. Продължителността на лечението (към момента на провеждане на анализа) с Riluzole е от 6 до 21 месеца, средно 11,6 месеца. Средният интервал от време между началото на заболяването и

началото на терапията е 26,4 месеца, минимален 0 месеца, максимален 80.

Табл. 40. Средна аритметична и доверителен интервал на преживяемостта в месеци при група с приложена терапия и без такава.

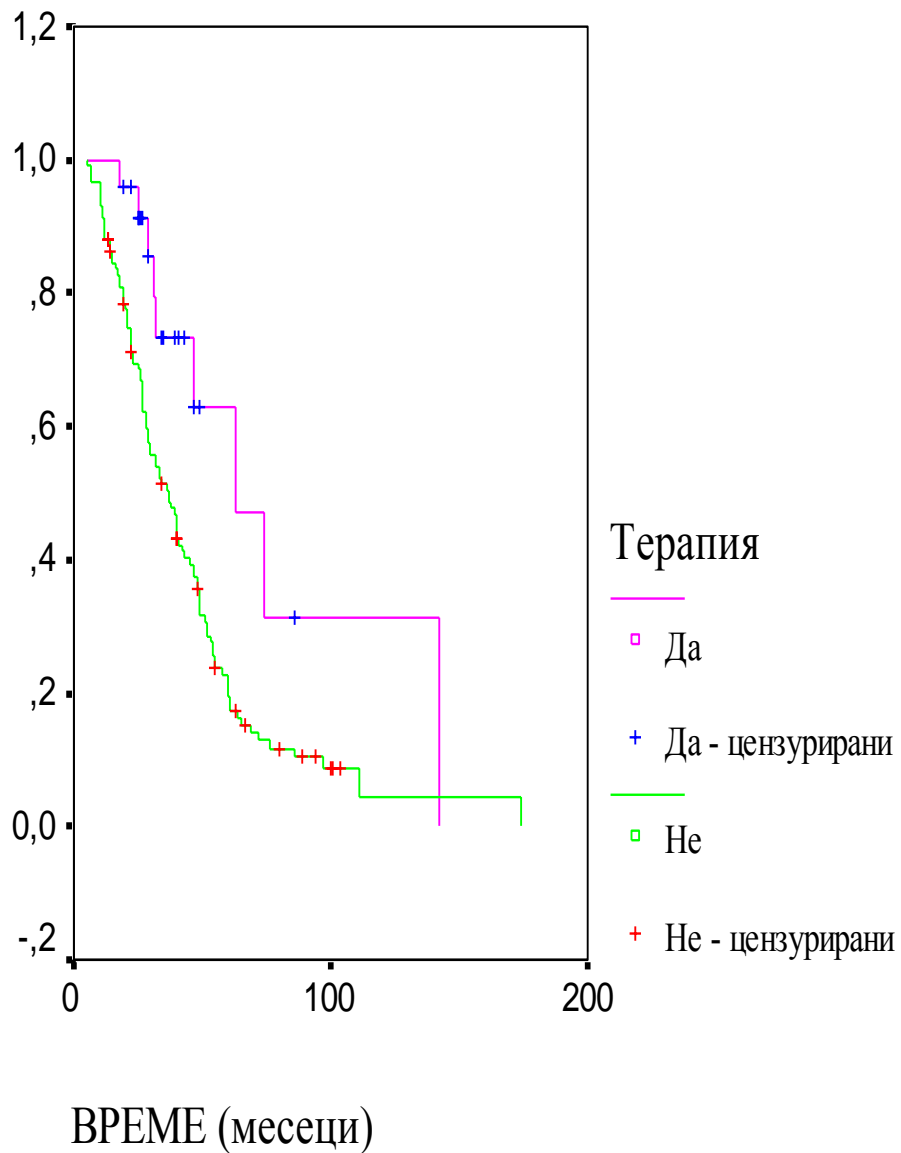
Терапия						
Не			Да			
Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	Брой	$\bar{X}$	95% ДИ	p
117	45,60	37,66-53,54	24	78,48	47,77-109,20	0,0106

Получените резултати (табл.40, графика ба и бб) показват значима разлика между групата болни с и без лечение. Средната преживяемост на болните с лечение е по-висока от тази на болните без лечение, средно 32,88 месеца. Нашите резултати са сходни с тези на **Turner et al.** (2002), които намират 19 месеца по-висока преживяемост за лекуваните болни. При използвания от тях анализ на преживяемостта само за болни с дефинитивна и вероятна АЛС, разликата е 17 месеца по-дълга преживяемост, при лечение в продължение на 12 месеца. Подобриенето в средната преживяемост за нашите болни е доста по-високо. Получените разлики обясняваме с различния контингент и брой болни, имащи различно съотношение на факторите повлияващи преживяемостта. При нашите болни са налице големи разлики между началото на заболяването и момента на включване на терапията, което затруднява оценка на зависимостта между по-ранното въвеждане на терапията и преживяемостта. Приема се, че ефекта от лечението е значително по-изразен при започването му в началните стадии на заболяването (**Riviere et al.** 1998; **Thompson** и **Swash** 2001) и липсва при започване в късните стадии. Средният интервал от началото на оплакванията до започване на лечението при нашите болни е сравнително висок (26,4 месеца), което предполага ефективност и при лечение в късните стадии.

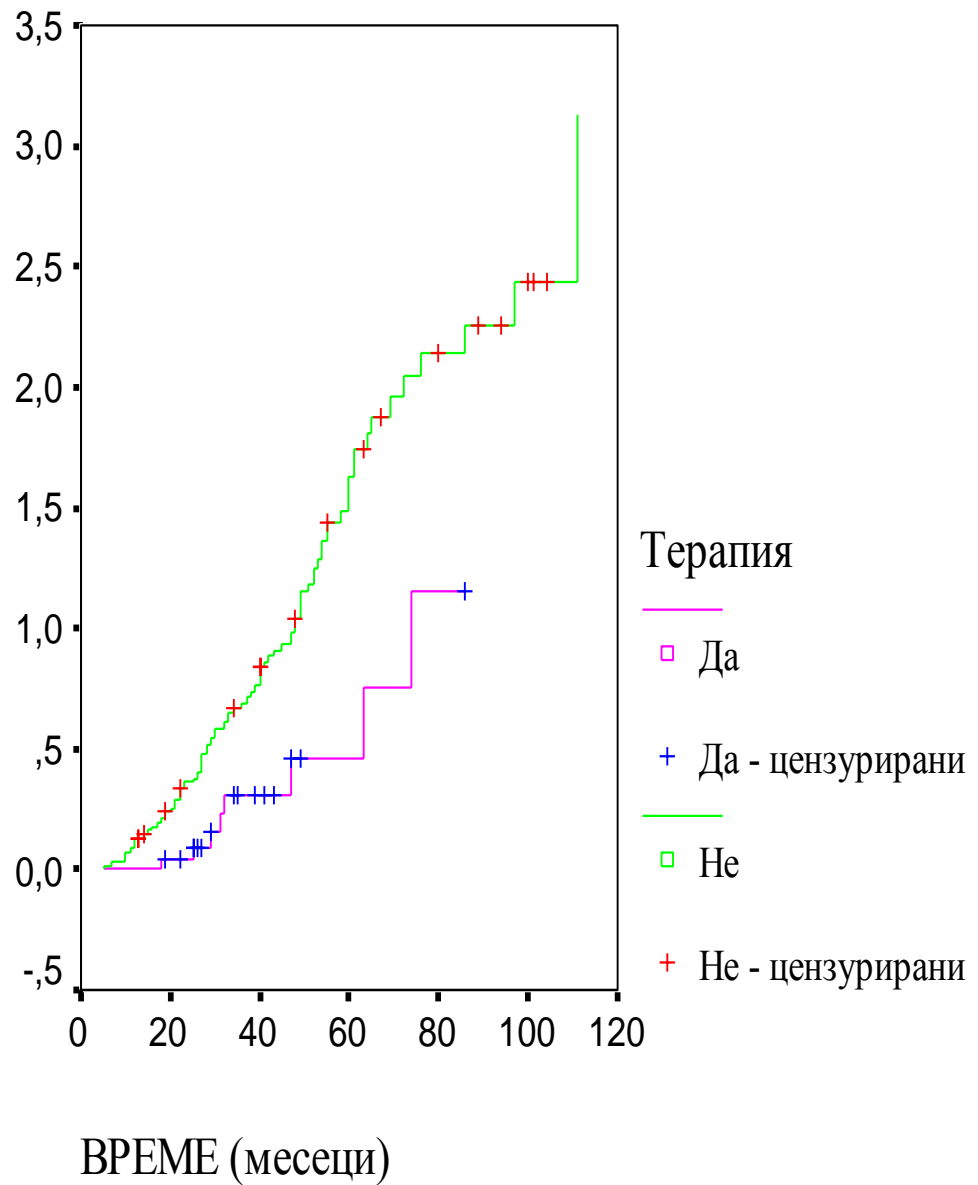
Графика ба. Функция на преживяемостта.

Графика бб. Функция на риска.

## Функция на преживяемостта



## Функция на риска



Получените от нас резултати ясно показват зависимостта на преживяемостта от редица фактори: начална възраст и локализация, клиничната форма и тип на протичане, спорадичността, фамилността и провеждането на терапия. Това наше становище се подкрепя от повечето автори. Съгласно нашите и литературните данни (**Louwerse et al. 1997; Stambler et al. 1998; Magnus et al. 2002; Chio et al. 2002**), факторите влияещи върху преживяемостта, могат да се разделят на такива с

протективен и такива с рисков ефект. Към първата група се отнасят младата възраст на начало на заболяването и начало от горните или долните крайници. При сравняване на средните стойности, някои показатели за долните крайници са по-добри от същите за горните, но между тях не се установява значима разлика. Началото на заболяването в късна възраст и началото на заболяването от мозъчния ствол са прогностично неблагоприятни фактори, определящи по-ниска преживяемост. Спорни са данните за влиянието на пола. Според получените от нас данни, половата принадлежност няма отношение върху преживяемостта. Нашето становище е, че освен изброените фактори, влияние върху преживяемостта има и скоростта на прогресията на заболяването, определяно по бързината на спадане на FVC (табл.30, 31). При оценка на преживяемостта се изисква отчитане на комбинираното взаимодействие на всеки един от проучваните показатели. Най-добре взаимодействието между тях се изразява с Cox регресионен анализ.

#### **Сох регресионен анализ.**

Целта на този анализ е да се определи значението на всеки от изброените по-горе показатели, имащи отношение към фактора преживяемост. Кокс регресията дава количествена оценка на проучваните показатели.

При сравняване на действието на различните фактори върху преживяемостта използваният програмен продукт изисква някои от тях да се приемат като база за сравнение. Означават се като водещи показатели. При показателя пол за такава база е приет женския и спрямо него е сравнявана преживяемостта между двата пола. При фактора начална локализация като база е приета стволната. Спрямо нея е отчитана преживяемостта на останалите локализации. При типовете на протичане на заболяването като база е приета суспектната АЛС. При сравняване на преживяемостта между фамилните и спорадичните фамилността е приета като база. Колкото стойността на някой от посочените фактори е по-висока от единица, толкова този фактор е по-рисков, т.е. увеличава смъртността, респективно намалява



преживяемостта. Колкото повече се доближава стойността до “0”, толкова по-силно е протективното му действие – намалява смъртността, респективно увеличава преживяемостта.

На следващата таблица е направена оценка на различните фактори върху преживяемостта на всеки от показателите върху преживяемостта.

Табл. 41. Влияние на изследваните фактори върху преживяемостта, поотделно. Отношение на шансовете и 95% доверителен интервал.

<b>Фактор</b>	<b>p</b>	<b>Отношениена шансовете</b>	<b>95% ДИ</b>
Пол (женски)	н.с.	0,838	0,570 - 1,231
<b>Терапия (да)</b>	0,014	0,424	0,213 - 0,841
<b>Възраст на начало</b>	0,001	1,030	1,012 - 1,049
<b>Начална възраст над 53 г. и 8 месеца.</b>	0,002	1,851	1,254 - 2,731
<b>Начална локализация</b>			
Ствол	0,026	1	
Горни крайници	0,008	0,487	0,286 - 0,832
Долни крайници	0,012	0,518	0,311 - 0,866
Дифузно	н.с.	1,940	0,665 - 5,660
<b>Тип на протичане</b>			
Суспектна АЛС	0,014	1	
Класически	0,035	0,288	0,090 - 0,919
Първична АЛС	0,004	0,133	0,034 - 0,525
<b>Фамилност – да</b>	<0,001	7,680	3,523 - 16,740

От получените данни могат да се направят следните **изводи**:

- Полът не оказва влияние върху преживяемостта.
- Терапия по отношение на шансовете за смъртност с и без нея са 0,424, 95% ДИ 0,213-0,841. Това означава, че наличието на терапия има протективно действие като увеличава шанса за преживяемост, съответно преживяемостта средно статистически с 58%.

- Възраст на започване на заболяването показва, че всяка година след 26,5 (най-ниската възраст отчетена при болните с АЛС, приета като базова), намалява преживяемостта средно статистически с около 3%. При използване на двете възрастови групи с граница между тях от 53 години и 8 месеца се установява, че ако заболяването започне след посочената възрастова граница, това намалява преживяемостта средно статистически с около 85%.

- Ако заболяването започне от горните крайници е налице увеличаване на преживяемостта средно статистически с около 51% спрямо случаите, започващи от стволния етаж.

- Когато заболяването започне от долните крайници, преживяемостта се увеличава средно статистически с около 48% спрямо случаите с начало на заболяването от стволния етаж.

- При дифузно (генерализирано) начало преживяемостта намалява средно статистически с около 94% спрямо начална локализация “ствол”, но резултатът няма статистическа достоверност ( $p > 0,05$ ).

- При увреда на ЦДН и ПДН (условно наречен “класически тип”), преживяемостта се увеличава с около 71% (средно статистически) спрямо тип “суспектна АЛС”.

- При клинични белези само от ЦДН (“първична АЛС”), преживяемостта се увеличава с около 87% (средно статистически) спрямо тип “суспектна АЛС” (протичане с клинични изяви само на увреда на ПДН).

- Фамилността на заболяването намалява преживяемостта около 7,68 пъти спрямо спорадичните случаи на заболяване.

В действителност не може да се очаква изолирано влияние и действие върху преживяемостта на описаните фактори. Всеки един от тях упражнява ефектите си във взаимодействие с останалите. Данните от това са посочени на таблица 42. Когато се оценява взаимодействието между повече фактори върху едно и също явление (последствие), в случая преживяемостта, един от тях се приема за водещ. При конкретния случай на комбинации от няколко фактора най-удачно за целите на Кокс регресионния анализ е в ролята на такъв да се приеме етажа на НС, от

който започва заболяването. Причините за това са малкото променливи величини за този показател – наличието само на четири различни локализации. Приемането на възрастта на начало на заболяването за водещ не е удачно, поради многото променливи величини (за всеки болен възрастта на начало на заболяването е различна и е рядкост да съвпадне с тази на друг болен). Дори и да се приеме за водещ, коренна промяна в крайните резултати не настъпва.

Табл. 42. Отношение на шансовете и 95% доверителен интервал за комбинираното въздействие на изследваните фактори върху преживяемостта

<b>Фактор</b>	<b>P</b>	<b>Отношение на шансовете</b>	<b>95% ДИ</b>
<b>Начална локализация</b>			
Ствол	0,026	1	
Горни крайници	0,026	0,512	0,285 - 0,922
Долни крайници	0,040	0,571	0,335 - 0,974
Дифузно	н.с.	1,774	0,598 - 5,260
<b>Възраст на начало</b>	0,071	1,017	0,999 - 1,037
<b>Тип на протичане</b>			
Суспектна АЛС	0,006	1	
Класически	0,012	0,214	0,065 - 0,708
Първична АЛС	0,001	0,099	0,024 - 0,412
<b>Терапия (да)</b>	0,006	0,371	0,183 - 0,754
<b>Фамилност - да</b>	<0,001	8,508	3,711 - 19,504

Легенда: н.с. – няма сигнификантност

При поставяне на всички фактори за отчитане на съвместното им влияние върху преживяемостта не се забелязват съществени промени в отношението на шансовете (запазват своя рисков или протективен характер). Отчитането на взаимодействието между посочените фактори в таблицата, но без фамилността променя посочените стойности с хилядни, представляващо десета от процента. Това показва, че фамилността сама

по себе си е силен фактор, но на практика няма взаимодействие с другите фактори от таблицата. За това нейното влияние върху тях не води до значителни промени в техните стойности. Като заключение фамилността в комбинация с останалите фактори не променя силата на тяхното влияние. Фамилността обаче се влияе в значителна степен от тях, като последните усилват рисковото и значение в посока на намаляване на преживяемостта (отношението на шансовете от 7,68 нараства на 8,508 при отчитане на взаимодействието и с другите фактори). Възможните обяснения за този ефект са: малкото фамилни случаи, начало от долните крайници (изключение прави само един болен), липсата на провеждана терапия при всички, статистически значимо по-ниската възраст на начало на заболяването при фамилните случаи. Особено внимание заслужава факторът възраст на начало на заболяването. При спорадичните случаи тя е значително по-висока за разлика от фамилните. Ранната възраст на начало на заболяването при спорадичните случаи има протективен ефект, като увеличава преживяемостта. При фамилните по-ниската възраст на начало или няма ефект върху преживяемостта, или обратно, има рисково въздействие като намалява преживяемостта.

По данни от литературата, най-често за оценка на преживяемостта при болните се използва Kaplan-Meier, log-rank тест, Cox регресионен анализ (**Lacomblez et al.** 1996; **Riviere et al.** 1998; **Messori et al.** 1999; **Swash** 2000; **Turner et al.** 2002) и мета анализ (**Miller et al.** 2002). Независимо от малката бройка на болните с терапия и малкия среден срок на употребата ѝ, налице е по-висока преживяемост при болните на лечение с Riluzole. Според получените данни преживяемостта при лекуваните болни се увеличава с 58% (0,58), съответно вероятността от смъртен изход е 42% (0,42). Нашите данни са сравнително по-високи от тези на **Messori et al.** (1999), които изчисляват риска от смърт на лекуваните на 0,77. “Печалбата от лечението” според тях е средно 2-3 месеца за болен. Сходни с нашите са данните на други автори, според които след едногодишно лечение релативния риск от летален изход при лекувани болни е 0,57 (**Swash** 2000; \***Miller et al.** 2001), срещу 0,72 (**Swash** 2000) при нелекуваните. Преживяемостта на лекуваните е по-висока средно с 2 (**Miller et al.** 2002) до 4 месеца (**Turner et al.** 2002).

Според **Swash** (2000), значима разлика в преживяемостта между лекувани и нелекувани се получава след 18 месечно лечение и тя е 3 месеца в полза на лекуваните, но чак след три годишно лечение. Ние не разполагаме с толкова дълъг курс на терапия при нашите болни. Трябва да се отбележи, че според някои проучвания ефективността на препарата намалява с около 50% след първите 12 месеца (**Bensimon et al.** 1994) или след 15-я месец (**Miller et al.** 2002) или след 18-я месец (**Lacomblez et al.** 1996г). **Lacomblez et al.** (1996) проучват ефекта на медикамента, но като изключват влияещи върху преживяемостта фактори. Според тях ефектите са по-изразени при болни с начало от ствола, при която локализацията прогнозата е по-лоша. Според това становище, при началната стволова локализация и най-ниска преживяемост ефектите на препарата върху удължаване на преживяемостта са най-отчетливи. Това не се потвърждава от получените от нас данни, при които стволовата начална локализация има стойност 1 или изразен рисков ефект за ниска преживяемост. **Miller et al.** (2001) също не отчитат ефект от лечението при болни с начало на заболяването от ствола..

Според нас, както и според литературните данни, преживяемостта се използва като основен фактор за оценка ефективността на един или друг лечебен препарат. Преживяемостта и без лечение зависи от редица фактори (пол, начална възраст, начална локализация, фамилност, скорост на прогресия и други). Според **Sojka et al.** (1997) болните с АЛС са хетерогенна група по отношение на техния отговор към ефективността на препарата Според нас това се дължи на различното влияние на всеки един от посочените фактори и различните им комбинации при всеки отделен болен. Те са съществен фон върху който се наслаждава ефективността на Riluzole.

## VI.2. Други форми на АЛС

### VI.2.1. Ювенилна форма

В тази група е налице само един пациент (жена). Кагеризирането на този случай като ювенилен се основава на изключително ранна възраст на поява на заболяването (19,7 години). Първите симптоми са от страна на горните крайници. Приблизителният интервал от време от началото до дефинитивна форма е 82 месеца (6,8 години). По ЕМГ данните този интервал е равен 34 месеца (2,8 години). По клиничните характеристики и резултатите от проведените изследвания този случай не се отличава от спорадичните форми. Резултатите от проведените биохимични изследвания вкл. мускулни ензими, периферна кръв, и лумбален ликвор са в референтни граници. Изключение прави стойността на ЛДХ, която е над референтната граница, но по-малко от приетия cutoff (виж серумни ензими при спорадичните форми). Данните от проведените невроизобразяващи изследвания (КТ на главен мозък и МРТ на главен и гръбначен мозък) са нормални. Ходът на заболяването е бавен и преживяемостта до момента (вкл. 2002г) е над 12 години. Проучването на родословието на болната, не разкрива данни за други заболели близки или по-далечни родственици, включително следващото поколение.

В литературата за ювенилни форми се приемат случаите с начало преди 25 (**Leigh** 1994), или преди 20 годишна възраст (**Rowland** 1994). Представената болна изпълнява и двете условия, започвайки преди 20 годишна възраст. В редки случаи началото може да бъде и в детска възраст (**Gascon et al.** 1995; **Radunovic** и **Leigh** 1996; **Camu et al.** 1999). Както при този случай, така и в литературата, не се установяват клинични, биохимични, невроизобразяващи или електрофизиологични промени, характерни само за ювенилните форми. Връзката между ювенилното начало и дългата преживяемост (над 27 години) се споменава в литературата (**Otero-Siliceo E et al.** 1998) и при нашата болна не трябва да се смята за изключение. Дългата продължителност често е свързана и с други клинични прояви и установяването на атрофични промени в главния мозък при невроизобразяващите изследвания. При нашия случай такива не са установени. Ювенилните

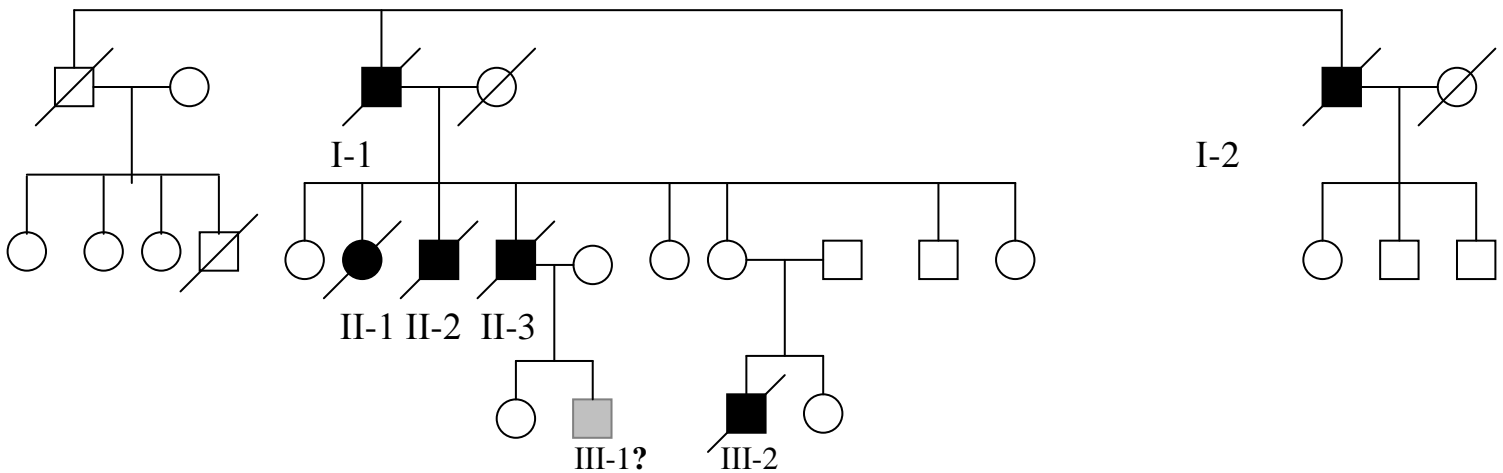
форми на АЛС от изолирани обикновено преминават във фамилни. Представеният случай е единствен установен до този момент в нашата страна Той може да е първи член от ювенилни и фамилни случаи, които могат да се излявят при проследяване на поколението и други родственици на болната.

### VI.2.2. Фамилна форма

Случаите на установяване и доказване на АЛС в повече от един член на дадена фамилия се приемат като фамилни. Генетичен дефект до този момент не е установен и диагностицирането на болните е извършено в съответствие с критериите за спорадична АЛС. За периода, в който е събиран контингентът от болни (над 15 години) са установени две фамилии с АЛС.

#### Фамилна №1

Схема 1. Родословно дърво на фамилията



Легенда: пълтен знак (■, ●) - представител, развил АЛС  
пол: жена - ○ ; мъж - □ ; пресечена линия – починал.  
С римски цифри са отбелязани поколенията. С арабски цифри са отбелязани представителите от отделните поколения, развили заболяването. Всички представители са подредени по възраст.  
Дадени са само тези представители на третата генерация, които имат данни за заболяването или са съмнителни за развитие на АЛС (III-1).  
Останалите преставители на втората генерация имат потомство, за което няма данни за наличие на заболяването и не са отбелязани

Данните за болните са получени от административните регистри, медицинската документация и анамнестично от преките родственици на заболелите. Представителите на втората генерация и третата генерация са диагностицирани в университетските неврологични клиники на гр.София. Заболяването е установено в петима мъже и една жена. Всички са починали. В първата генерация има двама болни, които са братя. Втората генерация се състои от трима болни, деца на единия от болните от първата генерация. Третата генерация за сега се състои от един мъж (III-2). При другия представител от третата генерация (III-1) са налице клинични белези за увреда на ЦДН и ПДН от двата долни крайника и на ПДН в левия горен крайник. Този представител е жив, диагностично не е уточнен и не е обсъждан в представените данни.

Табл. 43. Клинични характеристики на отделните представители

Представител	Пол	Начало в години	Преживяемост в месеци	Начало от етаж
I-1	м	72,6	12м	Долни Крайници
I-2	м	44,0	~ 9м	
II-1	ж	47,4	20м	
II-2	м	37,7	13м	
II-3	м	45,2	26м	
III-2	м	21,5	6м	

Табл. 44. Сравнение на отделните генерации по показаните показатели

Генерация	Средна възраст на начало (в години)	Средна преживяемост (в месеци)
I-ва	58,3	10,5
II-ра	43,4	19,7

Третата генерация се изгражда само от един болен. При него е налице остатъчна олигофрения и фебрилни гърчове след прекаран менингит в ранна детска възраст.

Изследване на мускулни ензими са проведени при II-1 и II-3. При II-3 изследваните КК, ЛДХ, АСТ и АЛТ са в норма.

Табл. 45. Мускулни ензими - максимални стойности при II-1

Представител	АСТ	АЛТ	КК	ЛДХ обща
II-1	51	53	34	477



Табл. 46. Белтъци (mg/l) на лумбалния ликвор

Представител	ОБ	Албумин	ИгГ	ИгА	ИгМ	$\alpha$ -2-МК
<b>II-1</b>	<b>980</b>					
	<b>460</b>					
<b>II-2</b>	400	240	5,3	0,74	0,0	
	410					
<b>II-3</b>	<b>470</b>	238	<b>63,3</b>	<b>5,1</b>	0,0	2,3
<b>III-2</b>	<b>640</b>	285,6	127,6	23,4	0,0	
	<b>570</b>	266,6	115,6	23	0,0	

Общият белтък е увеличен, което при фамилните случаи в литературата се отбелязва и от Noris et al. (Strong 1991). Получената максимална стойност 980 mg/l, се среща рядко, дори и при спорадичните форми.

Табл. 47. Индивидуални белтъци mg/l в лумбалния ликвор

Представител	Пре албумин	A1-к.гл.	A1-ант.тр	Трансферин	Церуло плазмин	Хапто глобин
<b>II-2</b>	2			1,47	0,247	
<b>II-3</b>	17	4,7	4,8	<b>37,6</b>	1,65	2

Легенда:

A1-к.гл. – алфа 1 кисел гликопротеин

A1-ант.тр. – алфа 1 антитрипсин

При ликворната електрофореза е отчетено леко увеличение на гама-глобулините при II-3.

Достъпни ЕМГ изследвания са налице при трима представители (II-1, II-2 и II-3). Проведени са в различен период от началото на заболяването. Установените промени са за дефинитивна предногова увреда при двама и за вероятна предногова при един пациент

Точната фамилна анамнеза има основно значение за установяването на фамилните случаи, когато всички заболели са починали. Този подход се използва и от други автори (Traunor et al. 2000; Dietrich et al. 2000). Болните, изграждащи фамилията, са от едно и също поколение (хоризонтално разположение) и от различни поколения (вертикално разположение). Разпределението на болните по двата начина се отчита в литературата (Segovia et al. 2002) и за големите фамилии с повече представители се приема за характерен.

Описаната от нас фамилия е изградена от 3 поколения с общо 6 представители. По литературни данни отношението мъже:жени при фамилната АЛС е 1:1. По-рядко се отчита отношение сходно с това на спорадичната (**Rowland 1994; Radunovic и Leigh 1996; Gracham et al. 1997**). Отношението при нашия случай е 5:1 и е в контраст с данните от литературата. Началото на заболяването се движи от 21,5 до 72,6 години, а началната средната възраст за цялата фамилия е 44,7 години. Средната преживяемост е 14,3 месеца, което е в съответствие с данните на Strong et al. (**Tandan 1996**). При всички представители началото е от долните крайници, каквито са и литературните данни (**Rowland 1994; Radunovic и Leigh 1996; Camu et al. 1999**). Ходът на заболяването е сравнително бърз, определящ ниската преживяемост (до 2 години).

Младата възраст на начало на АЛС вероятно е израз на отбелязваното “подмладяване” на заболяването във всяко следващо поколение при преставители от мъжкия пол. Това се вижда и от сравняването на средната възраст на начало за отделните генерации: 58,3 г за I-та, 43,4 за II-та и 21,5 при III-та (само един болен). Този феномен е описан при фамилии с мутации (**Radunovic и Leigh 1996; Tandan 1996; Gracham et al. 1997; Iwai et al. 2002**). Тенденцията личи и от сравняване възрастта на начало на III-2 с тази на II-1, II-2 и II-3 (деца на I-1). Възрастта на начало за I-2 е близка до тази на II-1, II-2, II-3 (племенници на I-2). От сравнението на средната начална възраст и средната преживяемост на I-ва и II-ра генерация личи, че по-ниската начална възраст е съчетана с малко по-дълга преживяемост (II-ра генерация: 43,4 години и 19,7 месеца). При I-та генерация тези показатели са в обратен ред: по-късна начално възраст с по-малка преживяемост (58,3 години, съответно 10,5 месеца). Налице е зависимост - по-ранната начална възраст да е съчетана с по-висока преживяемост, освен при спорадичните и при фамилните случаи.

Малкият брой членове в отделните поколения не дава възможност за определяне на по-сериозна статистическа зависимост на феномена “подмладяване”, базиран върху средните възрасти на начало на заболяването.

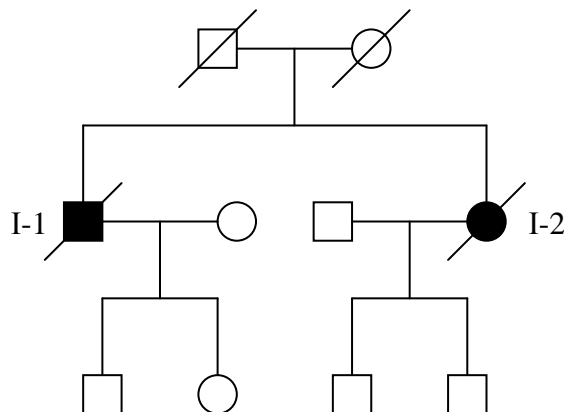
В третата генерация има само един болен (III-2) с начална възраст 21,5 години, даваща основание да се приеме ювенилно начало. В контекста на представената ювенилна форма може да се обсъжда, доколко фамилните случаи могат да започнат като ювенилни, без клинични прояви на заболяването в предходните поколения.

Потомството на I-2 няма белези на заболяването. Като интересен факт може да се отбележи малкият (6 месеца) интервал от време между леталния изход на I-1 и II-2 (баща и син), при преживяемост 1 година и за двамата.

Разпределението на заболяването в хоризонтално и вертикално направление в трите поколения на цялата фамилия, обуславя като най-вероятен автозомно-доминантен тип на унаследяване. Предаването е по бащина линия. Прескачането на поколение, както е за единия родител на III-2, предполага колебания в пенетрантността. Тя е свързана със степента на експанзията на тринуклеотидните повтори. Клиничната изява на заболяването, както и началото му в по-млада възраст настъпва, когато експанзията на повторите надхвърли определен критичен праг. Това при представената фамилия е изразено за мъжете.

### Фамилия №2

Схема 2. Родословно дърво на фамилията



Втората представена фамилия се състои от двама болни (брат и сестра). Няма данни за заболяли и починали други преки родственици.

Диагностицирането е осъществено в университетските неврологични клиники гр. София.

Табл. 48. Клинични характеристики на отделните представители

Представител	Пол	Начало в години	Преживяемост в месеци	Начало от етаж
I-1	м	39,8	14	Долни крайници
I-2	ж	41,8	15	ствол

Стойностите на АСТ, АЛТ, КК, КК-МВ и ЛДХ (при I-2) са в референтни граници и при двамата представители. Максималните стойности установени при I-1 за КК и ЛДХ са съответно 340 и 675. Повишението на КК и ЛДХ е значително повече при мъжете, която зависимост е добре изразена при спорадичните форми.

Табл. 49. Белтъци (mg/l) в лумбалния ликвор

Представител	ОБ	Албумин	ИгГ	ИгА	ИгМ
I-1	600	341,5	107,2	10,0	0,0
	670				
I-2	310	227	64,5	4,7	0,0

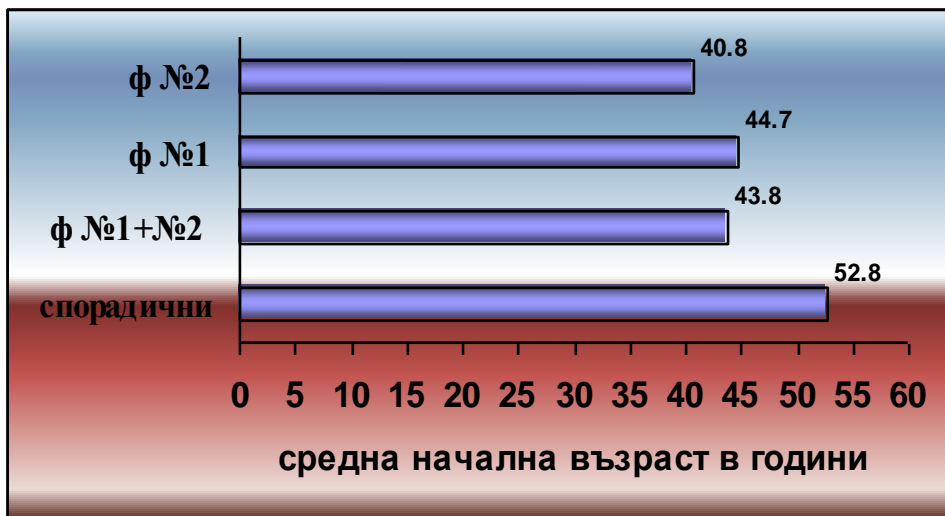
Ликворната протеинограма показва увеличение на  $\alpha_1$ -глобулини при I-1 и увеличение на  $\gamma$ -глобулини при I-2

ЕМГ изследване и при двамата е с белези за дефинитивна предногова увреда.

Втората фамилия е изградена от брат и сестра. Категоричен тип на предаване – автосомно-доминантен или автосомно-рецесивен, по бащина или по майчина линия, не може да се определи. Началната възраст и при двамата е сравнително близка (при I-2 с две години по-късно). Това предполага развитие на заболяването при представителите на едно и също поколение в една и съща възраст или с малък интервал между тях. Болният I-2 е жив (началото на ноември 2002г), но на апаратна вентилация. Някой автори определят преживяемостта до момента на поставяне на апаратна вентилация, като приблизителен еквивалент на фаталния изход (**Lacomblez et al.** 1996; **Swash** 2000). От това следва да приемем, че естествената преживяемост от 15 месеца е почти еднаква с тази на I-1. За I-1 началото е от долните крайници. При

него е налице съвпадение по пол и район на начало на заболяването с първата фамилия. Вторият пациент е с начало от стволовия етаж на НС. Запазва се тенденцията, както е и според литературните данни, в болшинството случаи фамилните форми да започват от долните крайници. Хода на заболяването е бърз, а преживяемостта ниска. И тази фамилия представлява интерес за развитие на АЛС в следващите поколения.

Диаграма 18. Средна възраст на начало на заболяването при спорадичните и фамилните форми



При описаните фамилни форми се наблюдават следните факти:

- а. Начало на заболяването в сходна възраст между отделните представители, но разликата при първата фамилия достига 28,6 години.
- б. Приблизително еднаква преживяемост. Последното в голяма степен зависи и от бързата прогресия на заболяването при представители и на двете фамилии.
- в. Феноменът на “подмладяване” на заболяването между предходното и следващото поколение.
- д. Случай диагностициран като спорадичен, след развитие на заболяването в негов родственик се превръща във фамилен. По-ниската средна възраст на развитие на заболяването при фамилните случаи, позволява да се допуска фамилност при начало на заболяването преди 40-45 години Това изисква проследяване на близките им родственици,

особено, ако възрастта им е близка до тази, в която е започнало заболяването в техния близък.

Ние успяхме да установим само две фамилии с АЛС. Това свързваме с:

1. Укриване на анамнестични данни за фамилен характер на заболяването по социални, психологически или други причини.
2. Липсата на точни регистри за разпространението на заболяването.
3. Диагностициране на фамилните случаи като спорадични. Между поява на заболяването при представителите от едно и също поколение и при двете фамилии, съществува период от няколко години. Това обуславя диагностицирането им като спорадични.

В България фамилните форми са малко, за разлика от литературните данни. (**Brooks 1999; Dietrich et al. 2000; Traynor et al. 2000; Thijs et al. 2000; Turner et al. 2002**)

### VI.3. Електрофизиологични изследвания

#### VI.3.1. Електромиография

Установяването на ЕМГ белези за дефинитивна преднорогова увреда има същата стойност, както и клиничните белези за увреда на ПДН ([www.wfnals.org](http://www.wfnals.org) 2000-2003). Установяването на дефинитивни ЕМГ промени увеличава сигурността на клиничната диагноза. Вероятните и възможните ЕМГ промени за увреда на ПДН нямат същата стойност, както дефинитивните. По-голяма сигурност се приема при установяване на вероятна степен на увреда на ПДН в два района или един район с вероятна и един с възможна увреда на ПДН. Тези комбинации имат същата тежест, както установяването в един район на дефинитивни промени за увреда на ПДН (приложение 5).

В отделните изследвания броя на изследваните райони е различен и обикновено съвпада с броя на установяването на промени в тях. Само в единични случаи на изследване на повече области, в един от тях не се установяват преднорогови прояви (нормална ЕМГ находка).

#### **Дефинитивни за преднорогова увреда белези.**

Те имат най-голям дял за диагностицирането на увреда на ПДН.

Табл. 50. Дефинитивни ЕМГ промени в изследваните етажи

		<b>Честота</b>	<b>Процент</b>	<b>Валиден процент</b>	<b>Кумулативен процент</b>
<b>Няма установени</b>	0	131	50,0	50,0	50,0
<b>Ствол</b>	1	2	0,8	0,8	50,8
<b>Горни крайници</b>	2	33	12,6	12,6	63,4
<b>Долни крайници</b>	3	8	3,1	3,1	66,4
<b>Не посочена локализация</b>	4	8	3,1	3,1	69,5
	12	2	0,8	0,8	70,2
	23	70	26,7	26,7	96,9
	123	8	3,1	3,1	100,0
общо	262	100,0	100,0		

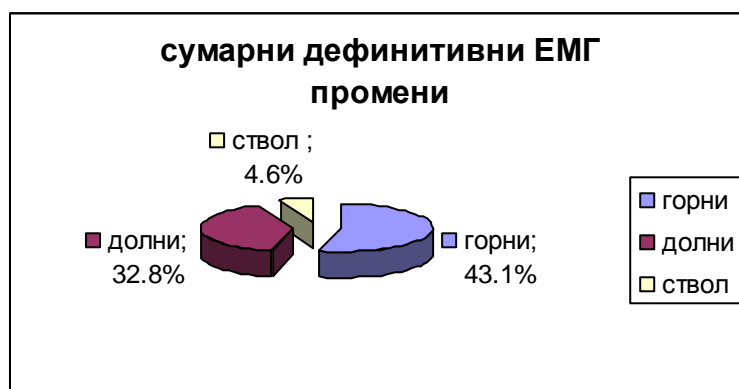
Легенда:

- 0 – няма регистрирани дефинитивни промени
- 1 – дефинитивни промени само в изследваната мускулатура на език
- 2 – дефинитивни промени само в изследваните горни крайници
- 3 – дефинитивни промени само в изследваните долни крайници
- 4 – регистрирани дефинитивни промени, без уточнение на изследвания район.

12 – изследвани мускулатура на езика и горни крайници с установени дефинитивни промени и в двата етажа в едно и също изследване.  
23 – изследвани мускули на горни и долни крайници с установени дефинитивни промени и в две области в едно и също изследване.  
123 – изследвани мускулатура на езика, горни и долни крайници с установени дефинитивни промени и в трите района в едно и също изследване.

Дефинитивни промени са установени при изследване само на горни крайници в 12,6%, когато са изследвани само долни - в 3,1%, само на нивото на ствола (мускулатура на език) - в 0,8% (2 изследвания). Последният се изследва най-рядко. Установяване на дефинитивни ЕМГ промени в ръцете се получава като се сумират  $12,6+0,8+26,7+3,1$  (табл.50). Полученият процент е 43,1% (113 от 262 изследвания). При долните крайници сумирането на процента, в който са регистрирани дефинитивни ЕМГ промени ( $3,1+3,1+26,7$ ) само при изследване на краката или едновременно с изследване на другите етажи е 32,8% (86 изследвания) (табл.50). Тук не се среща комбинация на изследване на долни крайници и ствол като ръцете се пропускат. Независимо от различния брой изследвания на горните (113 пъти) и долните крайници (86 пъти), като процент тези промени в краката се установяват по-рядко отколкото в ръцете. За всички райони дефинитивните промени са 50% (от 262 изследвания) (табл.50).

Диаграма 19. Установени дефинитивни промени от отделните етажи



В по-голямата част от случаите ЕМГ записите не дават възможност да се прецени степента на засягане на горните и долните крайници. Когато това е възможно (в 14 изследвания), степента на промените е по-изразена в горните, отколкото в долните крайници. При



един от тях, промените в краката са по-изразени в дисталните им отдели. Само в едно изследване тежестта на промените в краката е по-изразена от тази в ръцете.

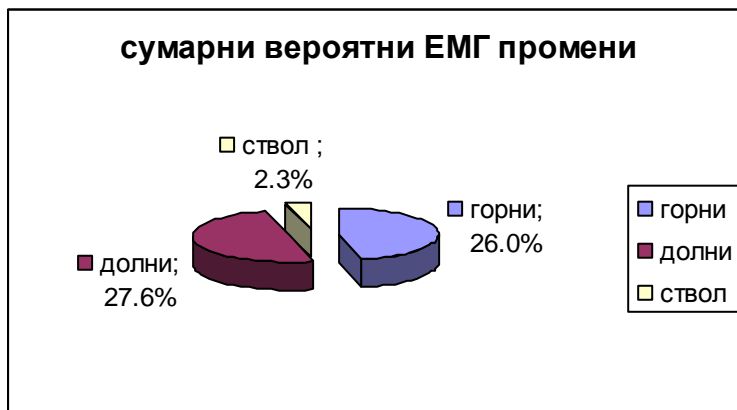
**Вероятни белези за преднорогова увреда.**

Табл. 51. Вероятни ЕМГ промени в изследваните етажи

		Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
<b>Няма установени</b>	0	158	60,3	60,3	60,3
<b>Ствол</b>	1	4	1,5	1,5	61,8
<b>Горни крайници</b>	2	26	9,9	9,9	71,8
<b>Долни крайници</b>	3	30	11,5	11,5	83,2
<b>Не посочена локализация</b>	4	2	0,8	0,8	84,0
	23	40	15,3	15,3	99,2
	123	2	0,8	0,8	100,0
общо	262	100,0	100,0		

Легенда: означенията се запазват, но промените се отнасят за вероятна преднорогова увреда.

Диаграма 20. Сумарни вероятни промени от отделните етажи



Вероятните за преднорогова увреда ЕМГ промени са: от нивото на ствола в 2,3%, в горни крайници в 26% (68 изследвания), в долни крайници в 27,6% (72 изследвания). Вероятни преднорогови ЕМГ промени в краката се установяват в малко по-голям процент и от по-малък брой изследвания, отколкото в ръцете. В случая между горните и долните крайници настъпва изравняване на честотата на намерените промени. При 2 изследвания промените в горните крайници са по-изразени от тези в долните, а в едно промените са обратните. За всички

райони вероятните промени възлизат на 39,7% (от 262 изследвания) (табл.51).

В съответствие с международно приетите критерии установяването на вероятни промени само в един район не е задоволително. За увеличаване на сигурността от значение е установяването на промени за вероятна или възможна преднорогова увреда в още един друг етаж.

### **Възможни за преднорогова увреда белези.**

Когато са установени изолирано, значението им е слабо. Поинформативни са в комбинация с вероятни за преднорогова увреда белези.

Табл. 52. Възможни ЕМГ промени в изследваните етажи

		Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
<b>Няма установени</b>	0	201	76,7	76,7	76,7
<b>Ствол</b>	1	4	1,5	1,5	78,2
<b>Горни крайници</b>	2	16	6,1	6,1	84,4
<b>Долни крайници</b>	3	20	7,6	7,6	92,0
<b>Не посочена локализация</b>	4	1	0,4	0,4	92,4
	12	1	0,4	0,4	92,7
	23	17	6,5	6,5	99,2
	123	2	0,8	0,8	100,0
общо	262	100,0	100,0		

Легенда: означенията се запазват, но промените се отнасят за възможна преднорогова увреда.

Възможни ЕМГ промени за преднорогова увреда се установяват: на стволото ниво (езикова мускулатура) в 2,7%, в горни крайници в 13,7% (36 изследвания), в долни крайници в 14,9% (39 изследвания). Общо за всички етажи са 23,3% (табл.52). Изолирано само в един изследван етаж, възможни промени са регистрирани в 15,6% (37 случая). Както при вероятните, така и при възможните промени, установяването им само в един район не е достатъчно. При възможните промени няма съществена разлика между горни и долни крайници. В едно изследване промените в ръцете са по-изразени от тези в краката. Възможните промени се установяват в по-малък процент, отколкото вероятните и

дефинитивните. В болшинството случаи промените които се установяват с ЕМГ са дефинитивни или вероятни, т.е. с най-високите степени на категоричност.

### Сравнителна характеристика на получените промени

Табл. 53. ЕМГ промени в горни и долни крайници спрямо етажа на начало на заболяването – % и брой изследвания от 262.

Крайници	ЕМГ преднорогови промени			Етаж на начало
	Дефинитивни	Вероятни	Възможни	
Горни	43,1% (113)	26% (68)	13,7% (36)	54
Долни	32,8% (86)	27,6% (72)	14,9% (39)	59

Началото на заболяването започва приблизително в еднаква степен от долните и горните крайници с малко по-висок брой от долните (59 срещу 54 болни). Честота на установяването на дефинитивни преднорогови ЕМГ прояви е обратна: по-често в ръцете, отколкото в краката. При изключване на случаите с начало от ствола (31 болни) липсата на връзка между етажа на начало и ранимостта на ръцете е още по-явна.

Горните и долните крайници са изследвани с приблизително еднаква честота (217 срещу 197 пъти). При начало от ствола, често се изследват и ръцете. Независимо от етажа, от който започва заболяването, горните крайници страдат по-силно и дефинитивни ЕМГ промени в тях се установяват по-често. Това съответства на клиничната картина за по-бързо и демонстративно засягане на ПДН в ръцете, отколкото в краката и обуславя по-честото изследване на клинично по-тежко засегнатите крайници. В крака по-често срещани са по-ниската степен на категоричност. В случаите на начало от нивото на ствола, ЕМГ изследването установява промени в някой от крайниците, преди поява на клинични симптоми от тях. Близостта с горните крайници прави по-вероятно установяването на промени в тях, отколкото в долните или установените промени в горните имат по-висока степен на категоричност.

Общият процент на дефинитивните и вероятните промени за ръцете е 69,1% (43,1+26), а за краката - 60,4% (32,8+27,6). Клинично белезите на увреда на ПДН са по-изразени от долните крайници. Трудно за обяснение е защо, след като горните крайници страдат по-тежко заболяването по-често започва от долните крайници. В такъв случай трябва да приемем, че има известна разлика в степента на ангажиране на ЦДН и ПДН в горни и долни крайници. Ако при горните доминира увредата на ПДН, то в долните двата са сравнително еднакво изразени или ЦДН доминира в определена степен. Не може да бъде изключена и възможността двата неврона да имат различен дял и съотношение при определяне клиничната изява на един и същ симптом.

**Сравнителна характеристика на ЕМГ промените в първото изследване.**

На таблица 54 са сравнени ЕМГ промените от първото проведено изследване на етажа, от който започва заболяването. ЕМГ изследванията са само по едно от съответния етаж.

Табл. 54. Преднорогови увреди за отделните етажи – ЕМГ промени

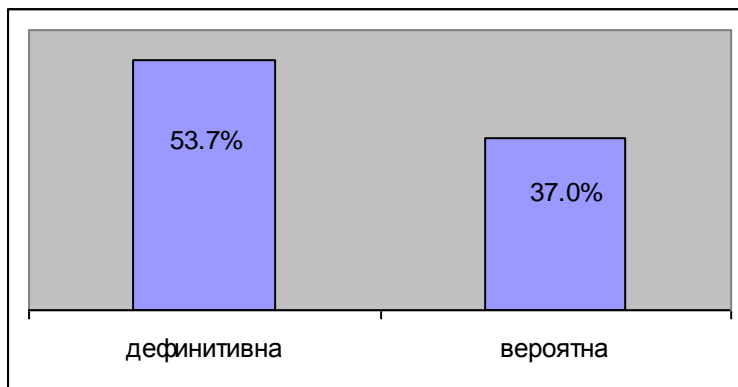
Начало от район	Статистика	ЕМГ - категоричност					Общо
		1	2	3	4	5	
Ствол	Брой	7	2		21	1	31
	% по начало	22,6	6,5		67,7	3,2	100,0
	% по достов.	11,3	4,3		95,5	100,0	20,9
Горни крайници	Брой	29	20	5			54
	% по начало	53,7	37,0	9,3			100,0
	% по достов.	46,8	43,5	29,4			36,5
Долни крайници	Брой	23	23	12	1		59
	% по начало	39,0	39,0	20,3	1,7		100,0
	% по достов.	37,1	50,0	70,6	4,5		39,9
Дифузно	Брой	3	1				4
	% по начало	75,0	25,0				100,0
	% по достов.	4,8	2,2				2,7
Общо	Брой	62	46	17	22	1	148
	% по начало	41,9	31,1	11,5	14,9	0,7	100,0
	% по достов.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Легенда: преднорогова увреда

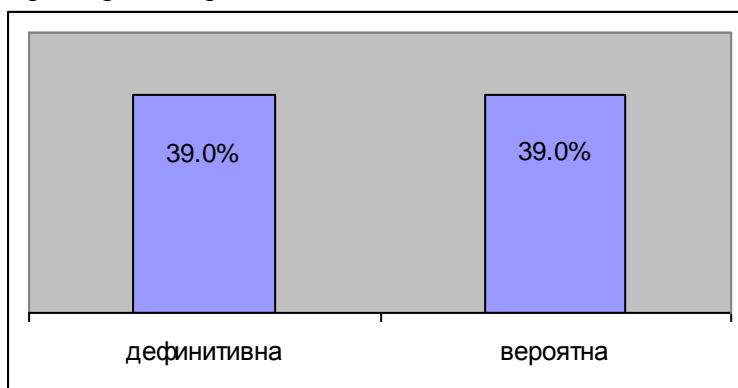
- 1 - дефинитивна
- 2 - вероятна
- 3 - възможна
- 4 - няма проведено изследване от етажа

5 - нормална ЕМГ находка

Диаграма 21. Дефинитивна и вероятна ЕМГ предногова увреда в горни крайници при първото проведено ЕМГ изследване



Диаграма 22. Дефинитивна и вероятна ЕМГ предногова увреда в долни крайници при първото проведено ЕМГ изследване



Най-показателни са данните от изследването на горните и долните крайници, в които първото ЕМГ изследване дава данни за дефинитивна или вероятна предногова увреда. За горните крайници това са съответно 29 (53,7%) и 20 (37%) случая. За тях е по-често установяването на дефинитивни ЕМГ промени в първото изследване, от района в който започва заболяването. За долните крайници същата тенденция се запазва, но дефинитивните предногови промени са равни по брой и процент на вероятните – по 29 изследвания (39%). В долните крайници в сравнение с горните белези за възможна предногова увреда се установяват два пъти повече – 12 срещу 5 изследвания (20,3% срещу 9,3%). Общият брой изследвания на краката и ръцете (съответно 59 и 54), е приблизително

еднакъв. Тенденцията в горните крайници дефинитивни предногогови увреди да се установяват по-често в сравнение с долните и тук се запазва. В краката по-често е установяването на по-ниска степен на категоричност на предногогови ЕМГ промени. Тези данни са в съответствие на **Ishpekova et al.** (2000) за много по-лесната ранимост на горните крайници при АЛС и могат да се съпоставят с клиничните данни за по-бързото развитие на белези на увреда на ПДН в ръцете като втори след мускулната слабост симптом.

Независимо от малкия брой пациенти с дифузно начало, и при тях първите изследвания установяват дефинитивни и вероятни предногогови увреди. При всички са изследвани горните крайници с установени дефинитивни промени при трима и вероятни при един. При един болен са изследвани и долни крайници и мускулатура на езика с данни за дефинитивни предногогови промени.

Когато е изследвана мускулатурата на езика (табл. 54), тенденцията промените да са предимно с дефинитивен характер се запазва – 7 случая (22,6%).

#### **Комбинации на различни видове предногогови ЕМГ промени**

При провеждане на ЕМГ изследванията, не винаги има съвпадение на видовете промени в различните етажи. Често срещано е в едно и също изследване, промените в един етаж да се различават по степен на категоричност от тези в друг. Отделните комбинации са дадени на следващата таблица. Установяване на вероятна предногогова увреда в два района или вероятна в един с възможна в друг имат същата тежест, както установяването в един район на дефинитивни промени за увреда на ПДН.

Табл. 55. Комбинации между видовете ЕМГ промени на различни етажи в едно и също изследване.

Преднорогова увреда	Комбинации	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Възможни (по третия знак)	0 0 0	1	0,4	0,4	0,4
	0 0 1	4	1,5	1,5	1,9
	0 0 2	11	4,2	4,2	6,1
	0 0 3	13	5,0	5,0	11,1
	0 0 4	1	0,4	0,4	11,5
	<b>0 0 12</b>	1	0,4	0,4	11,8
	<b>0 0 23</b>	17	6,5	6,5	18,3
Вероятни (по втория знак)	0 0123	2	0,8	0,8	19,1
	0 1 0	2	0,8	0,8	19,8
	0 2 0	16	6,1	6,1	26,0
	<b>0 2 3</b>	4	1,5	1,5	27,5
	0 3 0	12	4,6	4,6	32,1
	<b>0 3 2</b>	4	1,5	1,5	33,6
	0 4 0	2	0,8	0,8	34,4
	<b>0 23 0</b>	39	14,9	14,9	49,2
	<b>0123 0</b>	2	0,8	0,8	50,0
Дефинитивни (по първия знак)	1 0 0	1	0,4	0,4	50,4
	1 23 0	1	0,4	0,4	50,8
	2 0 0	14	5,3	5,3	56,1
	2 0 2	1	0,4	0,4	56,5
	2 0 3	3	1,1	1,1	57,6
	2 1 0	1	0,4	0,4	58,0
	2 3 0	14	5,3	5,3	63,4
	3 0 0	2	0,8	0,8	64,1
	3 2 0	6	2,3	2,3	66,4
	4 0 0	8	3,1	3,1	69,5
	12 0 0	2	0,8	0,8	70,2
	23 0 0	69	26,3	26,3	96,6
	23 1 0	1	0,4	0,4	96,9
	123 0 0	8	3,1	3,1	100,0
	Общо	262	100,0	100,0	

Легенда:

От ляво на дясно: първия знак изразява дефинитивни промени, втория вероятни, третия възможни. Разделени са с интервал. Когато са изследвани три етажа, съответния знак се състои от три числа, показващи изследваните етажи (пример – 123 0 0 – дефинитивни промени в мускулатура на език, горни и долни крайници или 0 2 3 – вероятни за преднорогова увреда промени в горни крайници с възможни в долни или 0 23 0 вероятни промени в долните и горните крайници и т.н.).

Легенда - цифрово изражение на отделните знаци:

0 – не се регистрират съответните ЕМГ промени

1 – мозъчен ствол

2 – горни крайници

3 – долни крайници

4 – дифузно начало

При определени случаи е налице ранно провеждане на ЕМГ изследването, преди поява на преднорогови промени в единия от етажите [комбинациите от групите възможни (по третия знак) и вероятни (по втория знак)]. Когато заболяването и симптомите са от страна на крайниците, не се установяват преднорогови промени в мускулатурата на езика. При начало от крайниците, субклинично засягане на езика, чрез анализ на акционния потенциал на ДЕ, може да бъде установено в 20% от случаите (**Finsterer et al.** 1997). Той според авторите е по-чувствителен метод за установяване на субклинично засягане на езика отколкото иглената ЕМГ, при която спонтанна активност от езика по-трудно може да се получи. При начало от страна на ствола, белезите на преднорогова увреда в мускулатурата на езика се съпътстват с нормална ЕМГ находка в крайниците. Според **Finsterer et al.** (1997) ЕМГ белези за преднорогова увреда в крайниците се установява в 88% от болните с начало от ствола, включително и висок процент на спонтанна активност.

**Времени интервал от началото на заболяването до установяването на дефинитивни преднорогови ЕМГ промени.**

Отчетен е на базата на 22 болни. Взето е първото известно ЕМГ изследване, установяващо дефинитивни преднорогови промени в горните или долните крайници. Дефинитивните прояви са регистрирани в един или едновременно в два етажа при равен брой болни.

Табл. 56. Времени интервал от началото на заболяването до дефинитивните ЕМГ промени в месеци

$\bar{X}$	SD	$\bar{X}_{er}$	95% ДИ	
			Долна граница	Горна граница
12,182	8,27	1,76	8,51	15,85



Както при определяне на клиничните форми, така и тук е определен съответния интервал, който средно е 12,2 месеца. Средният интервал време от началото на заболяването до диагностициране на клинично дефинитивната форма е 22,73 месеца. Дефинитивните ЕМГ промени изместват диагностицирането значително по-рано. Получената разлика от малко повече от 10 месеца се обяснява с необходимостта при клинично дефинитивната форма да са налице белези на увреда на ЦДН и ПДН в три етажа на НС. Разминаване между установени дефинитивни ЕМГ преднорогови прояви и липсата на клинични белези за лезия на ЦДН също води до разлика в клиничната и ЕМГ категоризацията. За това, дефинитивни ЕМГ промени могат да се съчетават с по-ниска степен на клинична категоричност на заболяването.

Точната интерпретация допълнително се затруднява от това, че обикновено трите класически или четирите етажа на НС рядко се изследват едновременно. Наблюдават се и болни, при които между клинично дефинитивния стадий и ЕМГ дефинитивни преднорогови промени разлика не се наблюдава или тя е нулева. Това по-скоро отразява забавяне на диагнозата и провеждане на ЕМГ изследване.

#### **Времеви интервали между видовете преднорогови промени в месеци**

Отразяват бързината на преминаване на ЕМГ промените с по-ниска степен на преднорогова увреда в по-висока. За тяхното определяне е използван контингент болни с повече от едно ЕМГ изследване, при които следващото, показва по-тежка степен на увреждане. В изчисленията е взето първото ЕМГ изследване, в което са установени вероятни и дефинитивни промени. Броят на болните съответства на броя на ЕМГ изследванията.

Табл. 57. Интервал от началото до установяване на вероятни за преднорогова увреда ЕМГ промени и от вероятните до дефинитивните промени за горни крайници.

Интервал	Брой болни	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}_{er}$	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
От начало до вероятни	7	36,29	23,59	8,92	14,47	58,12
Вероятни до дефинитивни	12	6,25	6,06	1,750	2,39	10,10

От началото на заболяването до установяването на вероятни промени е необходимо значително по-дълъг период от време. Разликата от вероятните до дефинитивните промени е значително скъсена по време. Между продължителността на двата интервала е налице статистически значима разлика  $p < 0.001$ .

Табл. 58. Интервал от началото до установяване на вероятни за преднорогова увреда ЕМГ промени и от вероятните до дефинитивните промени за долни крайници.

Интервал	Брой болни	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}_{er}$	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
От начало до вероятни	6	32,17	21,97	8,97	9,11	55,22
Вероятни до дефинитивни	10	14,90	12,80	4,05	5,74	24,06

Получената стойност за  $p = 0.065$  показва, че между двата интервала не съществува значима разлика. Развитието в долните крайници на дефинитивни промени след вероятните става значително по-късно в сравнение с горните. Това вероятно се дължи на по-висока устойчивост на лумбо-сакралния етаж към оформяне на преднорогови промени.

Нашите данни показват, че дефинитивните преднорогови промени в горните крайници се установяват в значително по-висока степен отколкото в краката. Те са по-надежни при ЕМГ диагноза, независимо от началната локализация на заболяването. В краката дефинитивни преднорогови промени се установяват по-рядко. В сравнение с горните крайници, дефинитивните преднорогови промени в долните се развиват след по-дълъг интервал от време. Установяването на дефинитивни промени в два етажа (най-често горни и долни крайници) покачва

сигурността на диагнозата. Сумирани дефинитивните и вероятните промени дават още по-голяма сигурност. И тук установяването на промените в горните крайници има по-голямо значение. В случаите когато дефинитивни промени липсват или са налице вероятни, необходимо е изследване и на други етажи (поне два) за установяване на определени промени. Отделните комбинации, могат да увеличат сигурността на диагнозата. Липсата на дефинитивни промени предполага контролно изследване в срок, в рамките на средния необходим за тяхното оформяне. Този интервал е по-кратък за горните отколкото за долните крайници.

### VI.3.2. Симпатиков кожен отговор

Симпатиковият кожен отговор (СКО) дава оценка на периферната вегетативна симпатикова реактивност. Изследването е проведено при 22 болни (7 мъже и 15 жени) в различен етап от развитие на заболяването. Получените резултати са сравнени с нормите за здрави лица (Ю.Петрова 1994). При 3 болни изследването е в нормални граници. При 12 болни (4 мъже и 8 жени), СКО е разгледан по отношение на следните характеристики: латентно време, амплитуда, продължителност, конфигурация (приложение 6 и 7).

Табл. 59. Норми на параметрите на СКО

Нерв	Латентност (sec)	Амплитуда (mV)	Продължителност (sec)
<b>Medianus</b> – л/д	1,23	7,46	2,94
<b>Fibularis</b> – л/д	2,3	1,68	4,57

Легенда: л/д – ляв/десен

При същия брой болни, в 7 (24,1% от общо 29) изследвания са установявани стойности 0,0 за отделните параметри (СКО не се отвежда, съответства на много тежка увреда). Нулевите стойности са изключени при изчисляване на статистическите показатели и сравнителния анализ във всички таблици. В 6 от случаите те са получени при изследване на долните крайници и само в 1 от горните.

Това съответства на представените по-долу данни за много по-тежкото засягане на параметрите на СКО в краката, отколкото в ръцете.

В литературата не се прави разлика в изследването на нервите на горните и долните крайници (n.medianus и n.ulnaris, n.tibialis и n.fibularis). При болните с АЛС ние сме изследвали и четирите нерва. За по-висока степен на еднаквост на анализ са подложени само параметрите, получени от най-често изследваните нерви на ръцете и краката (n.medianus и n.fibularis). В момента на изследването 5 болни са били с дефинитивна и 7 с вероятна АЛС.

Табл. 60. Статистически показатели на СКО при болни с АЛС

Нерв (брой изследвания)	Показател	$\bar{X}$	SD	Ранг	CV%	95% ДИ	
						Долна граница	Горна граница
n.medianus sin (8)	Латентност	2,26	1,43	3,66	63,31	1,06	3,45
	Амплитуда	3,35	2,13	6,02	63,78	1,56	5,13
	Продължителност	2,72	0,56	1,70	20,47	2,25	3,18
n.medianus dex (5)	Латентност	1,57	0,33	0,79	21,28	1,15	1,98
	Амплитуда	4,28	1,86	4,90	43,49	1,97	6,59
	Продължителност	2,63	0,63	1,50	24,15	1,84	3,42
n.fibularis sin (4)	Латентност	3,73	0,91	2,20	24,35	2,28	5,17
	Амплитуда	0,70	0,24	0,50	34,99	0,31	1,09
	Продължителност	5,28	0,51	1,20	9,71	4,46	6,09
n.fibularis dex (5)	Латентност	3,48	1,94	5,00	55,81	1,07	5,89
	Амплитуда	0,98	0,43	1,18	44,05	0,44	1,51
	Продължителност	5,02	0,19	0,50	3,83	4,78	5,26

За оценка на латентността е използван непараметричен метод, поради липса на нормално разпределение на този показател. За оценка на амплитудата и продължителността, имащи нормално разпределение е използван параметричен метод.

Табл. 61. Сравнение на показателите латентност, амплитуда и продължителност между горни и долни крайници

Показател	Горни крайници			Долни крайници			p
	брой	$\bar{X}$	SD	брой	$\bar{X}$	SD	
Латентност	13	1,99	1,16	9	3,59	1,49	0,006
Амплитуда	13	3,70	2,01	9	0,85	0,37	< 0.001
Продължителност	13	2,68	0,56	9	5,13	0,37	< 0.001

Получените резултати показват, че всички изследвани параметри на СКО са много по-тежко засегнати в долните крайници в сравнение с горните при висока значимост.

Табл. 62. Сравнение на показателите латентност, амплитуда и продължителност в зависимост от етажа на началото на заболяването

Показател	Начало от цервикален отдел			Начало от лумбо-сакрален отдел			p
	брой	$\bar{X}$	SD	брой	$\bar{X}$	SD	
Латентност	5	3,36	1,75	9	2,37	1,03	н.с.
Амплитуда	5	1,50	1,13	9	2,65	2,38	н.с.
Продължителност	5	3,16	1,32	9	4,09	1,31	н.с.

Легенда: н.с. няма сигнификантност

При 5 болни началото на заболяването е от цервикалния отдел, при 9 от лумбо-сакралния на НС. Според получените данни, промените в трите показателя на СКО нямат статистическа зависимост от етажа, от който започва заболяването.

За оценка на зависимостта между времето до изследването на СКО и тежестта на промените в трите негови параметъра е използван нелинеен регресионен анализ за установяване вида на зависимостта между два метрирани признака. Не се установява зависимост за амплитудата и продължителността. За латентността е налице такава зависимост с линеен характер. Полученият линеен модел дава количествена оценка на влиянието на фактора време до изследването върху признака латентност.

Уравнението на линейния модел има следния вид:  $Y = b_0 + (b_1 * X)$ .

В конкретния случай уравнението е:

$$\text{Латентността} = 4,319 - 0,084 * X$$

(b<sub>0</sub>)      (b<sub>1</sub>)

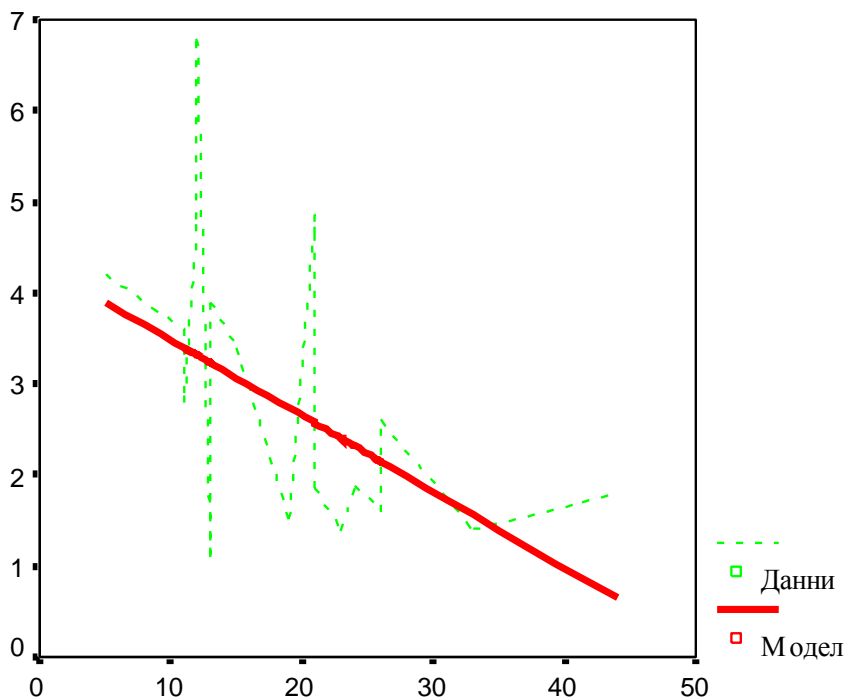
X – времето до изследването на СКО

Коефициентът  $b_1$  определя количественото средностатистическо изменение на Y, при изменение на X с една негова единица. То дава стойността на Y при X=0.

В случая при увеличаване на времето до началото на изследването с 1 месец, латентността намалява с 0,084 сек, а средностатистическата стойност на латентността при X=0 е 4,319 сек. Последното означава, че още в началото на заболяването латентността е 4,319 сек при тези данни и метод.

Графика 7. Модел на зависимост между латентността и времето до изследването на СКО

## Латентност (сек)



Време до изследването (месеци)

Представеното по-горе уравнение е определено на базата на данните от горни и долни крайници едновременно (графика №7). При отделното им разглеждане за горните крайници модел не може да бъде образуван. За долните крайници зависимостта която се получава е по-изразена, но е по експоненциален модел и значително по-сложна. Полученото уравнение за зависимостта на латентността от времето да изследване на СКО има следния вид:

$$\text{Латентност} = 5,540 * e^{(-0.027 * \text{време до изследването на СКО})}$$

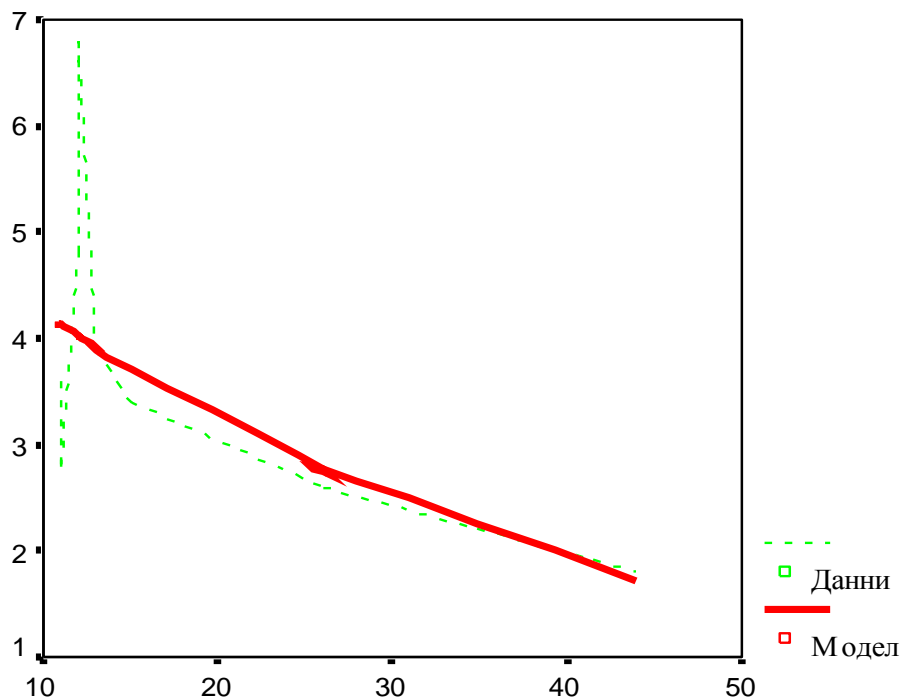
(b0)

(b1)

Подобно на горния случай средностатистическата стойност на латентността при X=0 (началото на заболяването) е 5,540 сек. Сравнена с общия случай (където е 4,319 сек) степента и на засягане е по-изразена.

Графика 8. Модел на зависимост между латентността и времето до изследването на СКО в долни крайници

## Латентност - долни крайници (сек)



Време до изследването (месеци)

В литературата се срещат единични проучвания върху СКО при АЛС (Dettmers et al. 1993; Masur et al. 1995; Miscio et al. 1998; Oey et al. 2002). Промените и липсата на СКО се свързват с прекъсване на рефлексни пътища (Oey et al. 2002). Нашите данни показват, че при АЛС се наблюдават промени и в трите параметри на СКО, както и в неговата конфигурацията. И за трите параметъра на СКО е налице статистическа значимост на увредите между горните и долните крайници. За латентността тази зависимост е най-малка, докато за амплитудата и продължителността е много висока ( $p < 0,001$ ). Налице е статистически значимото увеличаване на латентността и намаляването на амплитуда от горните и долните крайници. Не се отчита статистическа значимост между промените продължителността, латентността и амплитудата с етажа на начало на заболяването. Тези данни показват много по-високата ранимост на симпатиковите постганглионарни влакна в краката. От друга страна, това предполага по-лесното установяване на промени в СКО, независимо от формата и етажа на начало на заболяването.



Често явление е невъзможността да се получи СКО от долните крайници. В свои изследвания, **Dettmers et al.** (1993) не получават СКО от един или двата крака в 40% от болните. Получените от нас резултати показват, че СКО от горните и долните крайници не се отвежда в 24,1%, а само от долните в 20,7% от общия брой (29) на изследванията проведени при нашите болни. Тези данни са основание да приеме, че СКО в долните крайници страда в много по-голяма степен в сравнение с горните.

**Masur et al.** (1995) също установяват липса на СКО, но техният контингент се състои само от болни с дефинитивна АЛС. Изследваните от нас болни в момента на изследването, 5 са били с дефинитивна и 7 с вероятна форма на заболяването. Това ни дава основание да смятаме, че промени в СКО могат да бъдат установени и при по-ниските степени на категоричност на заболяването. В изследваните от нас болни средния интервал от началото на заболяването до изследването е 20,4 месеца, минималния е 5, максималния 44 (за горни крайници същите показатели са среден 20,5, минимален 5, максимален 33 и за долни съответно среден 20,2, минимален 11, максимален 44). В срока, в който са установени промените в СКО, те не са съпроводени с клинична изява. Това е в съответствие с литературните данни за субклинично засягане на ВНС при АЛС.

На базата на получените от нас данни ние приемаме, че промените в СКО при АЛС са отчетливи. Много по-тежките промени в краката дава възможност изследването на СКО в крайниците да се степенува по важност. Някои от промените имат специфичен характер и могат да имат място в диференциалната диагноза на АЛС.

Въпросът за наличието на връзка между тежестта на промените в СКО и продължителността на заболяването е спорен. Автори като **Masur et al.** (1995) не приемат наличието на такава, за разлика от **Miscio et al.** (1998) Получените от нас модели подкрепят тезата за съществуването на известна връзка между тежестта и продължителността на заболяването и дават информация за засягането на СКО в момента на получаване на първите оплаквания. Създаването на модел, основаващ се на метрирани показатели, предполага възможност да се определи началото на

заболяването и продължителността на субклиничния период – времето от началото на заболяването до поява на първите клинични оплаквания. Опити за ЕМГ определяне на субклиничния период са правени при фамилни случаи, но резултатите са противоречиви (**Aggarwal** и **Nicholson** 2002). Представеният от нас подход дава възможност за определянето му при спорадични случаи.

#### VI.4. Лабораторни изследвания

Клиничният материал и провежданите при болните лабораторни изследвания са съобразени с международните Airlie критерии при АЛС. Според тях не съществуват лабораторни тестове, които да потвърдят диагнозата на спорадичната АЛС. Няма клинично-лабораторни находки, които заедно с характерните клинични и електрофизиологични белези за АЛС и подходящи невроизобразяващи изследвания, да изключат диагнозата.

Случаите, при които корекцията на наличните лабораторни промени довежда до клинично подобрене, трябва да се обсъждат като АЛС свързани синдроми. При липса на подобрене след извършване на съответните диагностични мероприятия се обсъжда и приема спорадична форма на АЛС.

Представяме само тези резултати от изследването на кръвта и ликвора, които са извън референтните стойности за дадения показател и имат известно значение за патологичния процес при болните. Наблюдаваните единични патологични стойности, свързани със странични възпалителни или други процеси, не са представяни.

С единични изключения изследването на урината при болните с АЛС не показва отклонения, имащи определено значение. При единични болни (12 случая) временно е наблюдавана лека левкоцитоза или лек анемичен синдром или лека тромбоцитоза, които имаха друга несвързана със заболяването причина. Белтъчният анализ на кръвен серум – общ белтък, албумин, индивидуални белтъци, почти за всички болни остава в широките референтни граници. За елиминиране на аналитична и/или лекарствена интерференция и за по-голяма сигурност при представяне на резултатите сме използвали т.н. cutoff. Това е стойност, която авторът сам избира и е над горната или под долната референтна граница. С това се осигурява по-голяма достоверност на посочените отклонения. За всеки показател cutoff е посочен в съответната таблица. Използвани са референтните граници, приети и

използвани в клиничната и ликворологичната лаборатория на Първа неврологична клиника – УМБАЛ “Александровска”.

### Ензими в кръвен серум

Табл. 63. Брой на изследванията проведени при болни с АЛС.

Ензим	Брой изследвания	Изследван в брой болни (мъже + жени)
<b>КК</b>	151	105
<b>Мъже</b>	92	60
<b>Жени</b>	59	45
<b>МВ фракция</b>	29	29 (23 + 6)
<b>ЛДХ</b>	113	89 (49 + 40)
<b>АСАТ</b>	180	120 (64 + 56)
<b>АЛАТ</b>	176	116 (62 + 54)

Табл. 64. Серумни ензими при болни с АЛС

Ензим	Референтна граница	Приет cutoff	Максимална стойност	Брой изследвания и % над cutoff
<b>КК</b>				
<b>Мъже</b>	до 170	> 190	1615	41 (44,57%)
<b>Жени</b>	до 150	> 170	607	12 (20,3%)
<b>ЛДХ</b>	до 250	> 300	740	53 (46,9%)
<b>АСАТ</b>	до 35 U/l	> 40	211	22 (12,2%)
<b>АЛАТ</b>	до 35 U/l	> 40	804	27 (15,3 %)

Получените резултати ясно демонстрират лека до умерена хиперензимемия за КК, ЛДХ, АСАТ, АЛАТ. Честотата и степента на изразеност на хиперензимемията се подреждат в следния порядък – КК, следвана от ЛДХ, АСАТ и АЛАТ. За оценка произхода на хиперензимемията са изследвани изоензимите на КК и само при единични болни изоензимите на ЛДХ. Увеличение на общата активност на КК установяваме при 53 болни, съгласно приетия cutoff. При мъжете увеличението е по-често (41 болни или 44,6%) и по-силно, докато при

жените е по-рядко (12 болни или 20,3%) и по-слабо. При мъжете КК хиперензимемията стига 8,5 пъти над cutoff, а при жените до 3,6. Увеличението на КК-МВ изоензима, когато е налице, съответства на общата активност. Отнесен като процент от общата активност МВ изоензимът с малки изключения остава в референтните стойности т.е. в рамките на 15-17% от общата активност, което съвпада с приетата за cutoff стойност. Общата активност на ЛДХ е увеличена при 53 болни (46,9%) без да показва разлика между двата пола. Тази хиперензимемия се дължи на скелетната мускулатура, защото е за сметка главно на М4 и М3Н изоензимите на ЛДХ. Това увеличение стига до 2,5 пъти над cutoff стойността. Аминотрансферазите са леко увеличени при 22 и 27 от болните.

#### **Лумбален ликвор.**

Резултатите от изследването на лумбален ликвор са представени на таблици 65-76.

Макроскопски вид на ликвора – цвят, прозрачност и Тиндалов ефект са в референтните граници при всички изследвани болни. Лека артефактна еритроцитрахия наблюдавахме при 29 болни. Всички ликвори, при които еритроцитрахията е над  $10 \times 10^6/l$ , бяха изключени от по нататъшно изследване. Плеоцитоза е демонстрирана при 4 болни (5,7%), съгласно приетата от нас cutoff стойност над  $10 \times 10^6/l$ . При стойност на левкоцитите по-висока от  $11 \times 10^6/l$  е приета сигурна плеоцитоза. Тази плеоцитоза е от лека до умерена. Диференциалното броене на ликворните левкоцити остава в референтните стойности при 95,1% от болните. Само 10 болни показват леки промени – лека неутрофилия или лека лимфоцитоза. Други промени като еозинофилия, макроцитоза и други не са наблюдавани. Само при 12 болни установихме лека лимфоцитоза и единични активирани лимфоцити при 3 болни с нормоцитоза. Неутрофилия макар и лека се среща само при 8 болни с плеоцитоза или с по-изразена артефактна еритроцитрахия.

Табл. 65. Клетки в брой изследвания на лумбален ликвор и в брой болни

Показател	Брой изследвания	В брой болни (мъже + жени)
левкоцити	81	70 (35+35)
лимфоцити	60	56 (27+29)
моноцити	60	56 (27+29)
неутрофили	10	10 (4+6)

Табл. 66. Левкоцити и диференциално броене при болните

Показател	Горна референтна граница	Cutoff
левкоцити	$6 \times 10^6/l$	$> 10 \times 10^6/l$
лимфоцити	0,75	$> 0,80$
моноцити	0,30	$> 0,35$
неутрофили	Единични	$> 0,05$

Табл. 67. Левкоцити и диференциално броене при болните

Показател	Максимална стойност	Увеличение в брой и процент изследвания
левкоцити	$25 \times 10^6/l$	5 (6,2%)
лимфоцити	0,89	9 (15 %)
моноцити	0,42	10 (16,7%)
неутрофили	0,06	1(10%)

Табл. 68. Изследвани показатели, брой болни и изследвания

Показател	Брой изследвания	При брой болни (мъже + жени)
ОБ	134	105 (55+50)
Албумин	94	87 (44+43)
ИгГ	107	96 (48+48)
ИгА	106	95 (48+47)
ИгМ	105	93 (48+45)
$\alpha$ -2-м	57	53 (24+29)

Табл.69. Мерни единици, долна и горна референтна граница, cutoff.

Показател	Мерна единица	Референтна граница		cutoff
		Долна	Горна	
Общ белтък	g/l	0,15	0,450	> 0,500
Албумин	mg/l	70,0	300,0	> 350,0
ИгГ	mg/l	5,0	50,0	> 60,0
ИгА	mg/l	0,0	5,0	> 6,0
ИгМ	mg/l	0,0	0,0	> 0,0
$\alpha$ -2-м	mg/l	1,1	2,4	> 3,4

Промените в белтъчния профил на ликвора са представени на следващите таблици.

Табл. 70. Белтъци в ликвора при болните (вариационен анализ)

	ОБ	Алб	ИгГ	ИгА	ИгМ	$\alpha$ -2-м
$\bar{X}$	394,43	200,91	45,74	5,81	0,48	2,78
SD	183,59	107,85	25,05	3,80	1,14	0,87
CV %	46,55	53,68	54,75	65,36	237,39	31,40
MIN	110,00	55,50	11,10	0,00	0,00	1,30
MAX	1100,00	656,00	181,90	21,90	5,50	5,60

Табл. 71. Белтъци в ликвора при болните (персентилен анализ).

		ОБ	Алб	ИгГ	ИгА	ИгМ	$\alpha$ -2-м
Персентили	5	149,00	82,88	23,26	2,29	0,00	1,41
	10	210,00	107,83	23,80	2,34	0,00	1,49
	25	277,50	142,80	31,58	2,60	0,00	2,41
	50	360,00	165,00	37,05	5,00	0,00	2,86
	75	450,00	224,00	59,00	7,70	0,00	2,90
	90	640,00	350,00	79,75	11,12	1,49	4,33
	95	784,00	452,00	88,15	13,68	3,34	4,85

Хиперпротеинрагия се среща при 21 болни, което е 20 %. Тя е от лека до умерена. Най-високата концентрация е 1,1 g/l. Кумулативният процент на

общия белтък до 0,450 g/l стига 76,2% и при 0,49 g/l стига 80%. Както е известно при нормален ликвор не се наблюдава разлика в концентрацията на общия белтък между мъже и жени. При болните с АЛС, мъжете демонстрират по-често и по-силно увеличение на хиперпротеинрацията в сравнение с жените.

Табл. 72. Общ белтък и албумин при болните (mg/l).

Показател	Мъже			Жени			p
	Брой болни	$\bar{X}$	SD	Брой болни	$\bar{X}$	SD	
<b>ОБ</b>	55	442,64	220,99	50	341,40	110,64	0,040
<b>Алб</b>	44	239,77	130,97	43	161,14	55,27	0,003

Хипералбуминрацията се наблюдава при 87 от болните или 9,2 %. Тя също е от лека до умерена. Високият коефициент на корелация между общия белтък и албумина /  $r=0,9$  говори за еднаквия им произход. Хипералбуминрацията също показва по-често и по-силно увеличение при мъжете в сравнение с жените.

Концентрацията на трите основни имуноглобулина в ликвора – ИгГ, ИгА и ИгМ е представена на таблица 70. Както се вижда от таблицата процентът на увеличение на отделните имуноглобулини е различен. Увеличението на ИгГ стига до над 3 пъти над cutoff и за ИгА до над 3,7. При болни с хиперпротеинрация се установяват измерими концентрации на ИгМ, които нормално не се откриват с използвания от нас метод. Увеличена концентрация на ИгГ има при 23 болни (24%). От тях увеличение на ИгГ при концентрация на общ белтък до 0,50 g/l наблюдаваме при 10 болни (43,5% от 23). Повишено съдържание на ИгА демонстрираме при 30 болни (31,6%), от тях при общ белтък до 0,50 g/l ИгА са увеличени при 14 болни (46,7% от 30). ИгМ в ликвора откриваме при 23 болни (24,7%), като при всеки от тях съдържанието на общия белтък е над cutoff.

Кумулативният процент на ИгГ стига до 66,7 при концентрация 51,8 mg/l ИгГ, и 77,1% при концентрация 60,1 mg/l, и за ИгА съответно 60% при



5 mg/l и 76,8% при 8 mg/l., от 29 болни с измерима концентрация на ИгМ кумулативния процент стига до 70% при концентрация 2,9 mg/l.

Корелационният анализ показва интересни промени. За трите имуноглобулини коефициентът на корелация е по-висок с албумина в сравнение с общия белтък (табл. 73). ИгГ/общ белтък=0,628, ИгГ/албумин=0,734 и за ИгА съответно 0,586 и 0,693 и за ИгМ 0,310 и 0,419. Близките промени в трите имуноглобулина се потвърждава и от близките им корелационни коефициенти (табл. 73: ИгГ/ИгА=0,613 и ИгГ/ИгМ=0,566).

От останалите изследвани индивидуални белтъци представяме данните само за алфа-2-макроглобулините. Увеличение на  $\alpha$ -2-м над приетата стойност наблюдаваме при 7 болни (13,2%). Високо съдържание на  $\alpha$ -2-м при общ белтък до 0,5 g/l се среща при 5 болни (71,4% от 7). Отново корелацията е по-висока с албумина в сравнение с общия белтък.

Табл. 73. Корелации между изследваните белтъчни показатели.

	<b>ОБ</b>	<b>Алб</b>	<b>ИгГ</b>	<b>ИгА</b>	<b>ИгМ</b>	<b><math>\alpha</math>-2-м</b>
<b>ОБ</b>	-	0,911**	0,628**	0,586**	0,310**	0,186
<b>Алб</b>		-	0,734**	0,693**	0,419**	0,285*
<b>ИгГ</b>			-	0,613**	0,566**	0,007
<b>ИгА</b>				-	0,487**	0,297*
<b>ИгМ</b>					-	0,033
<b><math>\alpha</math>-2-м</b>						-

Легенда: \*\* - изразена корелация ; \* - лека корелация

### Индекси и интракалална синтеза на индивидуални белтъци в ликвора.

Данните са представени на следващите таблици.

Табл. 74. Индекси на албумина и имуноглобулините при болните.

<b>Показател</b>	<b>Брой Изследвания</b>	<b>Брой болни (мъже + жени)</b>	<b>Горна граница</b>	<b>Cutoff</b>	<b>Брой и % на увеличение</b>
<b>Алб/ОБ</b>	92	86 (44 + 42)	80	< 82	0,0
<b>ИгГ/Алб</b>	91	85 (43 + 42)	12	< 15	81 (89,0)
<b>ИгГ/ОБ</b>	104	94 (48 + 46)	15	< 18	8 (7,7)
<b>ИгА/Алб</b>	90	84 (43 + 41)	1,6	< 1,8	69 (76,7)

При болни с повече ликворни изследвания са определяни повече от един индекс. Това определя по-високия брой на изследванията в сравнение с броя на болните.

Табл. 75. Индекси за по-важните белтъци.

Показател	Алб/ОБ	ИгГ/Алб	ИгГ/ОБ	ИгА/Алб
$\bar{X}$	50,74	22,91	11,90	2,83
<b>SD</b>	8,57	6,90	5,24	1,4
<b>CV %</b>	16.89	30.12	44.03	49.47
<b>Min</b>	34,88	10,80	5,0	0,0
<b>Max</b>	77,63	47,79	45,43	7,99

При болни с АЛС са изследвани и други индекси: ИгА/ОБ, ИгМ/ОБ, ИгМ/Алб, индекси на индивидуални белтъци (преалбумин,  $\alpha 1$  – кисел гликопротеин,  $\alpha 2$  – макроглобулин) към ОБ и Алб. Резултати за тях не са представяни.

За определяне на съответния коефициент, индекс и интратекална синтеза са използвани общоприети формули в световната литература (**Zettl et al.** 2003). Основното изискване е да се проследи концентрацията на съответния белтък в кръвен серум и в ликвор в рамките на достигнатото биологично равновесие в двете биологични течности. С изследване на съответната концентрация и изчисляване на коефициент, индекс или интратекална синтеза си отговаряме на два въпроса - произход на дадения белтък (хематогенен или интратекален) и състояние на кръвно-ликворната бариера. Както се вижда от таблиците и приетите референтни стойности, повечето от коефициентите и индексите остават в широките референтни граници. При отчитане на абнормален индекс или коефициент е задължително да се отчита съдържанието на общия белтък. Съобразявайки се с всички тези изисквания, установяваме повишен ИгГ/ОБ индекс при 8 болни (8,5% от 94), като при нормопропротеинрагия този процент остава същия. Коефициентите ИгГ, ИгА и ИгМ са в референтни граници с малки изключения. Повишена интратекална синтеза на ИгГ се демонстрира при 12 болни (17,4%), а когато общият белтък е до 0,5 g/l, този процент пада до 8,7% (6 болни).

Табл. 76. Инtrateкална ИгГ синтеза

Брой Изследвания	Брой болни (мъже + жени)	Max	Cutoff	Брой и % на увеличение
72	69 (30+39)	+ 37,4	> + 11	12 (16,7)

**Електрофореза на ликворни белтъци** – използваната високочувствителна агарозна електрофореза показва леки до умерени разнопосочни промени. Моноклоналност и олигклоналност не сме установили при нито един болен, а това според някои автори е важно за диагнозата. Промени в ликворната електрофореза се установява при 31 болни. Те засягат различни белтъчни фракции. Наблюдават се толкова по-често, колкото по-силна е хиперепропротеинрахията. Само 17 болни показват леки промени в протеинограмата при общ белтък до 0,5 g/l. Останалите промени са: леко увеличение на  $\alpha$ -1-глобулините -13 болни (41,9% от 31 болни), на  $\alpha$ -2-глобулините - 6 болни (19,4% от 31). Сравнително по-чести са промените в  $\gamma$ -зоната. Хипогамаглобулинемията не сме наблюдавали. Хипергамаглобулинемията е лека при 16 болни, умерена при 6 болни и само при 1 болен е силна. Тя винаги е от поликлонален тип, съпроводена с едновременно увеличение на два или три от изследваните имуноглобулини.

#### Лактат в лумбален ликвор

Изследван е при 20 болни (8 мъже и 12 жени). Мерна единица – mmol/l. При 4 от тях общият белтък е под 0,450 g/l, а при един е равна на 0,450 g/l.

Табл. 77. Лактат в лумбален ликвор.

Горна граница	Cutoff	Min	Max	Увеличение над cutoff (болни и %)
2,5	> 2,7	0,83	4,29	5 (25%)

В последно време лактатът се разглежда като маркер за оксидативния метаболизъм на ЦНС и периферните тъкани. Както е известно при исхемия анаеробната гликолиза се засилва. Посочените автори (**Siciliano et al.** 2001, 2002) са изследвали изходната стойност на лактата в

периферна кръв, като маркер за исхемия и митохондриална дисфункция след мускулно натоварване. Съгласно литературните данни лактат в ликвора е изследван при остри бактериални невроинфекции, мозъчни инсулти и хеморагии (**Zetl et al.** 2003). При изследване на лактат при нашите болни се ръководехме от идеята, да се определи възможната роля на лактата като маркер за исхемия в ЦНС. Получените от нас данни показват, че при част от болните с АЛС този показател нахвърля нормалните стойности като и cutoff. **Siciliano et al.** (2001, 2002) намират по-високо ниво на лактат в серума на болни с АЛС. Ние за първи път съобщаваме, макар и при малък брой болни, за хиперлактатракия при болни с АЛС. Приемаме, че това е свързано най-вероятно с енергиен недостиг и повишена анаеробна гликолиза.

В литературата има относително малък брой системни изследвания, проведени при относително голяма група болни (**Guiloff et al.** 1980; **Norris et al.** 1993; **Felice et al.** 1998)

Ние проведохме една селективна група изследвания при 148 болни със спорадична АЛС, успоредно в периферна кръв и лумбален ликвор. С този подбор целяхме да си отговорим на някои въпроси - какво е мястото им при АЛС, потвърждават или отхвърлят диагнозата, има ли повишен интратекален имунен отговор и какъв е пермеабилитетът на кръвно-ликворната бариера за белтъци. Една част от нашите изследвания имат потвърдителен характер, а за други не намерихме литературни данни.

Изследването на урина и периферна кръв при болни с АЛС е със слаба информативна стойност. Те не разкриват определени промени, което се съобщава и от **Tandan** (1996). По-голямо значение има ензимният анализ. Наблюдаваната хиперензимемия има потвърдителен характер. Известно е, че скелетната мускулатура е въввлечена в патологичния процес. Тя е енергийно зависима на първо място от креатинфосфата, чихто метаболизъм е тясно свързан с КК. КК е димер с три изоензима – ММ, МВ и ВВ. Скелетната мускулатура е особено богата на ММ изоензима (95-96%) и има незначително съдържание на МВ. Само при усилена регенерация на миофибри се наблюдава повишение на МВ изоензима. Серумната

хиперензимемия на КК има мускулен произход, потвърждение на което са данните от активността на МВ и от серумната изограма, която е огледален образ на мускулната изограма при болните с АЛС. Колкото по-силно е увеличен пермеабилитета на миофибрата, толкова е по-висока хиперензимемията за КК, която е почти изключително с цитоплазмена локализация. **Williams** и **Windebank** (1994) споменават, че при АЛС е налице леко до умерено повишение на серумната КК, което е за сметка на мускулния изоензим. Те предполагат, че по-високите стойности отразяват по-агресивното увреждане на мускулатурата резултат на денервацията. Наличието на силно повишена КК предполага друго заболяване. **Tandan** (1996) съобщава, че серумната КК е увеличена в 35-70% от случаите. **Sasaki** и **Iwata** (1999) в техни болни с клинично доминираща проксимална увреда на периферния двигателен неврон, също отчитат леко повишение на КК. За разлика от някои мускулни дистрофии, при които увеличението на КК може да стигне до 50-100 кратно над нормата, при болните с АЛС то най-често е до 5-6 кратно. **Kuipers-Upmeijer et al.** (2001) също отчитат леко повишение на КК в техни болни, независимо, че това са били болни с първична АЛС. Те съобщават, че повишаване на КК има и при класическата АЛС и при прогресиращата спинална мускулна атрофия. Според тях стойностите на КК не корелират с ЕМГ промените. При тази форма клинично доминира увредата на ЦДН, докато на ПДН липсва или е много слаба, дори и електромиографски. При нашите болни, както може да се очаква, е по-често и по-силно изразено при мъжете, макар някои автори да не обръщат внимание на този факт. Проучвания в тази насока са провеждани и от **Felice et al.** (1998) върху 140 болни с АЛС, отбелязвайки повишение в стойностите на КК при 41% от болните към момента на диагностициране на заболяването. Независимо, че стойностите на КК при вторите проби са по-ниски, авторите изтъкват лошата корелация с преживяемостта и началната възраст. Получените средни стойности на КК са били сигнификантно по-високи при мъжете, както и при начало на заболяването от крайниците в сравнение с тези с начало от ствола. Това е логично предвид по-високата

мускулна маса у мъжете. Увеличението на ЛДХ е леко до умерено и също има мускулен произход, защото се дължи главно на М<sub>4</sub> и М<sub>3</sub>Н изоензимите. Лекото увеличение на аминотрансферазите също е свързано със скелетната мускулатура, а не с черния дроб, защото останалите чернодробни ензими са в референтни граници (данните не са показани).

Още в началото бихме искали да посочим, че ликворното изследване макар и инвазивен метод е далеч по-информативно в сравнение с периферната кръв. Много от авторите при изследването на ликвора са се задоволили само с левкоцити, еритроцити, общ белтък и глюкоза. **Sola et al.** (2002) например в проучване на лумбален ликвор за херпесни инфекции при болни със спорадична АЛС не установяват повишен брой клетки, олигоглобулиновост или интратекална ИгГ синтеза. В 4 от техните болни е установено леко повишение на общия белтък, от 500 до 700 mg/l при норма до 450. Нашето изследване, освен че потвърждава някои съществуващи данни от изследването на ликвора, демонстрира и някои нови факти. Цитологичният анализ на ликвора има малка информативна и диагностична стойност. По-често би могъл да се използва за отхвърляне на диагнозата. Трябва да се отбележи, че плеоцитозата не е характерна и обичайна при АЛС. При приета норма > 7 клетки, **Notis et al. (Strong 2002)** я наблюдават при 3%, както при спорадичната, така и при фамилната АЛС.

В литературата има относително малък брой системни изследвания на лумбален ликвор, проведени при по-голям брой болни с АЛС. В недалечното минало нормален лумбален ликвор и по-специално нормален общ белтък в ликвора е бил един от критериите за клиничната диагноза на болестите на двигателния неврон, в това число и АЛС. През 1980 година **Guiloff et al.** изследват болни с болести на двигателния неврон, от които 23 пациенти с АЛС. В лумбалния ликвор получен от болните, те изследват само общия белтък. Увеличение на общия белтък наблюдават при 39% от болните и най-често то е леко до умерено (до 0,75 g/l). Само 8 от болните с АЛС са показали белтък между 0,75 и 1,52 g/l. Авторите не дават обяснение за увеличението на общия белтък и демонстрират негативна корелация между

възрастта и стойността на белтъка. **Kuipers-Upmeijer et al.** (2001) установяват хиперпротеинракия в 20-30% от случаите с първична АЛС. **Norris et al.** (1993) както и **Westarp et al.** (1995) съобщават за леко увеличение на общия белтък без връзка с преживяемостта на болните. Стойностите на общия белтък нямат отношение към преживяемостта и според **Tysnes et al.** (1994). При направения от нас анализ на общия белтък и албумина не беше установена статистическа връзка между степента на повишение и преживяемостта, възрастта на началото (над и под граничната възраст от 53,67 години) и етажа, от който започва заболяването.

Изследваните от **Meucci et al.** (1993) общ белтък, албумин, ИгГ и алфа-2-макроглобулина при 30 болни с АЛС, дават твърде разнопосочни резултати. Те отбелязват, че изчисляването на коефициентите е полезно за установяване на произхода на някои белтъци в ликвора. **Losy** и **Wender** (1996) показват значимо увеличение на ИгГ1 и ИгГ3 у болни с АЛС.

Редица автори установяват лека до умерена хиперпротеинракия при различен процент от болните, без да уточняват произхода на тази хиперпротеинракия – хематогенен или интратекален. Ние установяваме повишена концентрация, освен на общия белтък и на албумина, имуноглобулините,  $\alpha$ -2-м. Установената от нас диспротеинракия е важна не толкова като диагностичен маркер, а преди всичко като показател за патогенезата, свързана със състоянието на кръвно-ликворната бариера и произхода на хиперпротеинракията. Получените резултати ясно показват, че при част от болните има повишен пермеабилитет на кръвно-ликворната бариера. В подкрепа на това твърдение е хиперпротеинракията и хипералбуминракията. Албуминът е високо чувствителен и специфичен бариерен маркер. Неговата строга интрахепатална синтеза е причина да се приеме като високо информативен бариерен маркер, и то за селективна увреда. Вторият важен бариерен маркер е  $\alpha$ -2-м с или без ИгМ, но като показател за неселективна бариерна увреда. Част от нашите болни имат само селективна бариерна увреда, а друга по-малка част и неселективна бариерна увреда. Имуноглобулиновите индекси и коефициенти заедно с индекса

албумин/общ белтък са в потвърждение на хипотезата за хематогенен произход на диспротеинрагията, хиперпротеинрагията и хипергамаглобулинорагията. Проведените цитологичен, белтъчен и имунологичен анализ за сега не ни дават основание да приемем, че при болните с АЛС има сигурно повишен интратекален имунен отговор. Както лимфоцитозата при нормоцитоза, така и липсата на изразено увеличение на активираните лимфоцити е в подкрепа на това твърдение. При единични болни с нормопротеинрагия и повишена ИгГ интратекална синтеза все пак си остава допускането за имунен дисбаланс, като първично или вторично явление, макар че липсва олигоклоналност или моноклоналност при тези болни.

Получените резултати от изследването на урина и периферна кръв при болните с АЛС са с потвърдителен характер. Известна информативна стойност има изследването на ензимите. Нашите резултати са в унисон със съобщените в литературата. Добре известно е, че наред с другите симптоми и скелетната мускулатура е въввлечена в патологичния процес.

Още в началото бихме искали да посочим, че изследването на лумбален ликвор, макар и леко инвазивна процедура, се оказва далеч по-информативно в сравнение с изследването на периферната кръв. Някои от получените от нас резултати имат потвърдителен характер, а други приемаме за нови. Ние също приемаме, че рутинният цитологичен анализ на ликвора има малко значение. Това изследване по-добре се използва за отхвърляне на диагнозата. Ние бихме искали да отбележим обаче, че единични болни имат нормоцитоза или лека плеоцитоза с лимфоцитоза и активирани лимфоцити. Пълното изследване на лимфоцитни субпопулации в бъдеще би било в полза на приемане или отхвърляне на аутоимунна генеза поне при част от болните с АЛС.

Ние сме убедени, че изследването на компонентите на протеома в ликвора имат определено значение за разкриване на отделни звена от патогенезата на АЛС, както и за търсене на нови лечебни подходи. В литературата не се среща единно и издържано становище относно



разнопосочността на получаваните резултати. Според получените от нас данни, както и тези на **Westarp et al.** (1995), налице е зависимост между повишения ликворен белтък и албумина предимно при болните мъже от АЛС, в сравнение с жените. И според нас наличието на полова разлика за посочените показатели, трябва да се тълкува в посока на повишената ранимост и предизпозиция на мъжкия пол към развитие на заболяването, в частност по-висока агресивност на дегенеративния процес в мъжкия пол, намиращ отражение в по-тежката степен на нарушена кръвно-мозъчна бариера. За сега е трудно да се отговори на въпроса, какви са точните взаимоотношения на получените резултати със стадия и формата, в който се намира заболяването или други негови клинични характеристики. Това се потвърждава и от проведеня корелационен анализ на общия белтък и албумина и другите клинични характеристики на заболяването (продължителност на заболяването, форма, други).

Разнопосочността на резултатите може да се обясни с клиничната хетерогенност. Спорен е въпроса за етиологичната хетерогенност на АЛС (**Kobayashi et al.** 1999). Всички изследвани индивидуални белтъци и общият белтък в серума остават в широките референтни граници. Единични абнормални стойности наблюдавахме в предтерминалните и терминалните състояния на болните. От белтъчния анализ в ликвора с потвърдителен характер са данните ни за общия белтък (**Guiloff** 1980, **Norris et al.** 1993 ; **Westarp et al.** 1995). Според проучвания на **Yonger et al.** (1990) 25% от техните болни и 30% от болните в други проучвания имат повишен общ ликворен белтък. Най-голям е процентът от болните с повишение до 0,75-0,80 g/l, и с приближаване на стойност от 1,0 g/l броят на болните намалява. При наличие на повишен белтък и особено над 0,75 g/l, нараства възможността да бъдат намерени и парапротеини, но при някои от болните, тези автори демонстрират парапротеини при нормален общ ликворен белтък. От нашите болни 20% (21) показват лека до умерена хиперпротеинрагия. Най-високата стойност на общия белтък при нашата група е 1,1 g/l. **Williams и Windebank** (1994) споменават, че при АЛС

стойността на общия белтък е до 2 g/l. Най-голям е процентът със стойностите от 0,45 до 0,75 g/l, докато от 0,75 до 1,0 g/l процентът на болните е доста по-малък. **Yonger et al.** (1990) също описват болни със стойност на общия ликворен белтък над 1,0 g/l, както и олигоклоналност без гамапатия. **Noris et al. (Strong 2002)**, при изследване на болни със спорадична и фамилна АЛС намират увеличен общия белтък над 0,45 g/l съответно в 33% и 32% от случаите. Над 0,75 g/l намират в 5% и 12% от случаите. Интересно е, че според тях повишеният общ белтък е съчетан с повишена преживяемост, нещо което според нашите данни и данните от други автори (**Westarp et al. 1995**) не е така. Увеличението на общия белтък не би могло да се обясни с относително по-напредналата възраст на нашите болни. Ние установяваме повишена концентрация при част от болните и на албумина, имуноглобулините,  $\alpha$ -2-макроглобулините и други белтъци. Наблюдаваната диспротеинрахия е важна не толкова като диагностичен маркер, а преди всичко като показател за патогенезата, свързана със състоянието на КЛБ и произхода на хиперпротеинрахията. Средната аритметична за тези индивидуални белтъци и за общия белтък е леко, но значимо по-висока в сравнение с контролите. Увеличение на ИгГ, ИгА, ИгМ, на коефициентите за албумина, ИгА, ИгГ и  $\alpha$ -2-макроглобулина се демонстрира също при част от болните. Увеличението на тези белтъци може да има локален (интратекален) или хематогенен произход. И докато за много от индивидуалните белтъци в това число и за имуноглобулините се допуска интратекална синтеза, то за албумина това е изключено. Хематогенният произход на албумина изисква нарушена КЛБ и повишение на пермеабилитета ѝ. При нормални условия КЛБ е умерено селективна и високо рестриктивна. За оценка на функционалната ѝ цялост ние анализирахме белтъци с различна характеристика по отношение на конфигурация, молекулна маса, хидродинамичен обем, възможност за конформационни промени и други. Албуминът е с молекуло тегло 69000 и е високо чувствителен и специфичен бариерен маркер. Неговата строга интрахепатална синтеза е причина да се приеме като високо информативен

маркер за селективна увреда. Друг важен бариерен маркер е  $\alpha$ -2-макроглобулина, чието молекулно тегло е 79800 и е показател за неселективна бариерна увреда. Имуноглобулините също са показателни за състоянието на КЛБ. Още по-усъвършенствани методи за оценка на бариерата са индексите и коефициентите на индивидуалните белтъци, отнесени към общия белтък и/или албумина. Албуминовият коефициент се движи от 1,2 до 15,3, средно 4,42 и е увеличен при част от болните. Част от нашите болни показват само селективна бариерна увреда, а друга по-малка част и неселективна. Имуноглобулиновите индекси и коефициенти, заедно с албумин/общ белтък индекса са в потвърждение на хипотезата за хематогенния произход на диспротеинрахията, хиперпротеинрахията и хипергамаглобулинорахията. Високият корелационен коефициент на албумина с общия белтък (0,911) при част от болните говори за селективно повишение на пермеабилитета на КЛБ. Съпоставянето на този коефициент с коефициента на корелация за  $\alpha$ -2-макроглобулин/общ белтък (0,186) и  $\alpha$ -2-макроглобулин/албумин (0,285) е показателен, че при част от болните увреждането на КЛБ е по неселективен тип.

Следващият важен въпрос е има ли интратекална синтеза на имуноглобулини и особено ИгГ, както и моноклоналност и олигоклоналност при нашите болни с АЛС. Абсолютната концентрация, електрофоретичният образец, коефициентите и индексите, ясно показват, макар и при малък брой болни демонстративни промени. В свои изследвания **Apostolski et al.** (1991) установяват интратекална ИгГ синтеза в 16% и увредена кръвно-мозъчна бариера в 46% от болните с АЛС, които резултати се приемат в полза на имунната хипотеза за заболяването. Макар и в един болен, **Weastarp et al.** (1995) намират интратекална ИгГ синтеза и олигоклоналност в ликвора. **Noris et al.** (**Strong** 2002) намират олигоклонални ивици само при трима спорадични и в нито един фамилен АЛС. Те не смятат, че не се установяват сигнификантни разлики на клетките, албумина, нивата на ИгГ/ИгМ. Изследваните от **Losy и Wender** (1996) ИгГ и техните субкласове също подкрепят концепцията, че

автоимунният механизъм играе роля в патогенезата на АЛС. В изследванията си **Yonger et al.** (1990) също намират олигоклоналност с или без парапротеини в ликвора при 12% от техните болни, които най-често се оказват с хематологични заболявания. В част от болните, те намират промени от поликлонално повишение на ИгА и ИгМ, но без наличие на парапротеини. При нашите болни също има повишение на ИгА и ИгМ. Според нашите резултати част от високата абсолютна концентрация на имуноглобулините има хематогенен произход, в подкрепа на което са нормалните ИгГ/албумин индекси. Това твърдение е особено в сила за ИгМ. При друга макар и по-малка част от болните е налице интратекална ИгГ синтеза, което се потвърждава от доста високия ИгГ/албумин коефициент и високата ИгГ синтеза изчислена по формулата на Tourtellotte. При нито един болен не установихме моноклоналност или олигоклоналност в кръвния серум или лумбалния ликвор. Интратекалната ИгГ синтеза е по-често наблюдавана у болни и с увеличение на активираните лимфоцити. Това може да не изключва Т-клетъчно зависим механизъм на имунологичната стимулация, за което загатват **Losy и Wender** (1996).

## VI.5. Невроизобразяващи изследвания

От невроизобразяващите методи са провеждани скенографски и магнитно-резонансни изследвания на главен мозък и различни отдели на гръбначния стълб и гръбначен мозък. Изследването на различните отдели на ЦНС е в зависимост от наличната симптоматика и обикновено не са извършвани на всички етажи на невната система. Някои от болните имат проведени повече от едно изследване на една и съща структура. За норма са приети изследванията, при които не е отбелязана патологична промяна.

### VI.5.1. Компютърна аксиална томография

#### **КАТ на главен мозък**

Проведени са 68 изследвания при 61 болни (30 мъже и 31 жени). При 51 изследвания (75,0%) на 46 (75,4%) болни не се отбелязват патологични промени в скенограмите. Патологични промени са установени при 15 (24,6% от 61) болни с общо 17 изследвания (2 болни имат по 2 изследвания).

Табл. 78. КАТ на главен мозък при 61 болни

<b>Нормални в брой болни (%)</b>	<b>С промени в брой болни (%)</b>
46 (75,4%)	15 (24,6%)

Табл. 79. Резултати от КАТ на главен мозък при болните с АЛС

<b>Болен №</b>	<b>Начало в години</b>	<b>Находка - описание</b>
20	68,2	Вътрешна и външна хидроцефалия
98	51,7	Ишемични фокуси двустранно
153	70,8	Корова атрофия
160	61,0	Корова атрофия
161	58,8	Киста на септум пелуцидум
178	66,8	Мултиинфарктна енцефалопатия
14	66,2	Корова атрофия
170	70,0	Корова атрофия
171	41,8	Корова атрофия
172	66,6	Мултиинфарктна енцефалопатия
173	59,6	Корова атрофия
180	42,5	Корова атрофия, хидроцефалия
176	39,1	Калцификати паравентрикуларно
33	46,0	Конвулут от съдове, AV малформация*
128	71,2	Калцирал аневризмално разширен съд

От всички болни с проведено КАТ изследване на главен мозък, промени се наблюдават в 24,6%. От тях, без определено значение и като странична находка трябва да се приемат наличието на калцификати (перивентрикуларни на нивото на предните рога на латералните вентрикули) и кистата на септум пелуцидум. При случая с А-V малформация, ангиографски и хистологично е доказан каверном. При останалите болни, най-често се описват атрофични промени - хидроцефалия и лека корова атрофия изразена с разширение на субарахноидните пространства. Такива промени по литературни данни могат да бъдат наблюдавани при болни с АЛС (**Tomik B. et al** 2000). Точна преценка доколко описаните промени се обуславят от заболяването или насложени съдови, според нас трудно може да се направи. Известна ориентация за съучастието на съдови промени може да се получи при отчитането на промените в ретинните съдове и доплерсонографските промени, в случаите когато са провеждани. При болшинството от болните с представените КАТ промени са налице леки до изразени промени в съдовете на ретината. Доплер сонографското изследване на магистралните мозъчни съдове се характеризира с повишено в лека степен съдово съпротивление. Средната възраст на начало на заболяването при осемте болни с КАТ данни за корова атрофия и хидроцефалия е 60 години. При двамата с белези за мултиинфарктна енцефалопатия тя е 66,7 години. Само при някои от болните (№ 98, 171 и 180) не се установяват данни в полза на съдов характер на промените. Това ни дава основание да приеме, че в редки случаи и при липса на друга причина, КАТ промените при болни с АЛС могат да бъдат отдадени на заболяването.

### **КАТ на гръбначен стълб**

Наблюдаваните промени на гръбначния стълб при отделните болни и на отделните нива са различни. Срещат се повече или по-малко изолирано или съвместно. В обобщен вид се разделят на:

- дегенеративни промени на вертебралния сегмент: спондилоза,

остеохондроза, сколиоза, остеохондроза, калцификати в лигаментите, дискови протрузии, пролапси, хернии (включително калцирали), вакуум феномен, костни наслоявания в областта на унковертебралните стави.

- компресии върху дуралния сак, коренчетата, гръбначен мозък, стенози на спиналния канал, стеснени интервертебралните отвори.
- смесени от посочените.

**КАТ в цервикалният отдел на гръбнака** (табл.80) и на различни нива имат 37 болни (22 мъже и 15 жени) с 41 проведени изследвания. При 16 болни (43,2% от 37) (в 16 изследвания), не са отбелязани промени на скенираните нива, от С1 до Th1. При 18 болни (48,7% от 37) с 22 изследвания са установени някой от посочените, различни дегенеративни промени. При 5 (в 7 изследвания) от болните с дегенеративни промени е отбелязана компресия на медулата на нива: С3-4 в 1 случай, С4-5 в 3 и на С5-6 при 2 случая. При 2 болни с дегенеративни промени е отбелязано наличие на тесен (стеноза) гръбначномозъчен канал (при 1 съчетана с медуларна компресия на С5-6 и при 1 обусловена от дегенеративни промени от остеохондрозен характер на С6-7.

Промени в медулата са установени при 5 болни (13,5% от 37). При първия са отбелязани нехомогенна медула с множество хиподенсни огнища в нея, на фона на дисков пролапс на същото ниво (С4-5). При втория са налице намаление в размера на медулата с дискова протрузия и лекостепенна компресия върху медулата на същото ниво. При 3-ма болни промените в медулата не са съчетани със съпътстващи дегенеративни промени: при 2-ма е налице хипотрофия на шийната медула и при 1 хиподенсни лезии в преднолатералния и отдел. Хипотрофията на медулата е с отбелязана леката степен на изразеност. При болните с хиподенсни медуларни огнища е провеждано допълнително и миелографско изследване, което е без патология от страна на гръбнака.

Табл. 80. КАТ находката при болните с компресия, стеноза и промени в медулата

Болен №	Начало в години	Начало от етаж	Дегенеративни промени, ниво	Недегенеративни промени, ниво
87	55,8	л-с	Медуларна компресия – умерена Стеноза на канала, С4-5	
2	56,1	л-с	Медуларна компресия – умерена, С5-6	
67	39,9	ц	Медуларна компресия, С5-6	
114	34,7	л-с	Медуларна предна компресия, С3-4, С4-5	
174	42,0	ц	Стеноза на спиналния канал, С6-7	
50	43,3	ц	Дисков пролапс, С4-5	Нехомогенна медула с хподенсни огнища, С4-5
98	51,7	л-с	Дисков пролапс с лекостепенна медуларна компресия, С4-5	Хипотрофия на медулата
57	51,1	л-с	-	Хипотрофия на медулата
168	41,5	ц	-	Хипотрофия на медулата
28	41,1	л-с	-	Нехомогенни хиподенсни лезии, С4-5

Легенда: етажи: ц-цервикален; л-с – лумбо-сакрален

Средната начална възраст на заболяването при болните в таблицата е 45,7 години. При нито един заболяването не започва от ствола на НС. Началото е от долните крайници при 6 и от горните при 4 болни, което създава диференциално - диагностични затруднения в началото на заболяването. Изследването на цервикалните отдели при начало от долните крайници се обяснява с възможността симптомите в тях да се причиняват от цервикална патология. Наблюдаваните дегенеративни промени са до умерени и не могат да обяснят клиничната картина при нито един от представените случаи.

#### **КАТ на торакалния отдел на гръбначния стълб**

Проведени са 5 изследвания при 5 болни. Изследвани са тораколумбален отдел, Th11-L1, Th1-4, Th10-12, Th3-7. Само при 1 болен е отбелязана промяна (сколиоза).



### **КАТ на лумбалния отдел на гръбначния стълб**

Проведени са 19 изследвания при 17 болни (7 мъже и 10 жени). При 6 (35,3% от 17) болни не са установени патологични промени при изследване на нивата: L4-L5 в 5 случая, L5-S1 в 5 случая, L3-L4 в 3 случая, Th12-L1 в 1 случай. От дегенеративните промени най-често се установяват такива на междупрешленните дискове (протрузии, хернии) на нивата L4-L5 (в 9 случая) и на L5-S1 (в 7 случая) в общо 11 болни (64,7% от 17). При трима от тях е отбелязана компресия от дискова протрузия (върху коренчета, дурален сак и при 1 не е уточнена).

Средната възраст на болните с промени от КАТ изследването на различни отдели на лумбалния гръбнак е 46,4 години. При всички началото на заболяването е от долните крайници. В момента на изследването, повечето от тях са били с възможна степен на категоричност, с белези на увреда на ЦДН и ПДН от лумбо-сакралния етаж.

При болни с АЛС най-често провежданите КАТ изследвания на гръбначния стълб, са на цервикалния и лумбо-сакралния отдел. В отделни случаи е изследван и торакалния отдел, но според нас този отдел няма практическо значение за диагнозата на заболяването. В цервикалния и лумбо-сакралния най-често се установяват дегенеративни промени, но не при всички болни. При нито един от тях, те не обясняват клинична картина. Нашите данни показват, че между типът на дегенеративните промени в тези два отдела съществува известна разлика. В лумбо-сакралния по-често се установяват промени засягащи междупрешленните дискове, докато в цервикалния отдел освен тях, често се намират и дегенеративни промени от остеохондрозен характер. Промените в цервикалния отдел са и по-тежки, установяват се стенози на гръбначно-мозъчния канал и компресия на миелона. В редките случаи на откриване на нехомогенна медула и хиподенсни огнища в нея, нивото на тези промени съвпада с нивото на дегенеративните промени (табл. 80). Промените в тези случаи са спорни по отношение на тяхната генеза и според нас може да се обсъждат както съдова, така и свързана със заболяването. Случаите на установяване на хипотрофия на медулата без

съпътстващи дегенеративни промени са единични и те трябва да се свързват изключително с АЛС.

## VI.5.2. Магнитно-резонансна томография

### **МРТ на главен мозък**

Проведени са 70 изследвания при 63 болни (25 мъже и 38 жени). При 37 (58,7% от 63) болни не се установяват промени в мозъчния паренхим. При 1 болен е налице цистерна пермагна без друга находка. В останалите 25 (39,7% от 63) болни (с 26 изследвания) се установяват различни промени, които могат да се систематизират в следните групи:

- Огнищни лезии. Установяват се в 15 болни (60% от 25).

Описват се като хиперинтенсни в T2, ФЛЕАР и ПД измервания, по-рядко като хипоинтенсни в T1 и ПД. Различават се:

- множествени. Установяват се при 13 (86,7% от 15) от тях. При 7 болни (53,9% от 13) множествените огнищни лезии са по-малко на брой, симетрични, двустранно еднакви по количество, ангажират проекционните влакна на пирамидните пътища и се установяват в областта на корона радиата, вътрешната капсула (включително дорзалните крачета), каудално в голямомозъчните крачета и пирамидите в областта на ствола, понякога и в шийния отдел на гръбначния мозък (предни стълбци). Изобразяват се като хиперинтенсни лезии предимно в T2 измервания. При 5 от тези 7 болни е налице разгърната картина на промените (приложение 8). При 6 (46,2%) болни, множествените лезии са разпръснати по-дифузно, неравномерно и не толкова симетрично, имат по-голям брой, по-малки размери и окръглена форма. Установяват се предимно като хиперинтенсни лезии в T2 и ФЛЕАР измерванията. Локализиранни са в кортикалното сиво мозъчно вещество на двете голямомозъчни хемисфери предимно фронтално, париетално и парасагитално; в бялото мозъчно вещество предимно субкортикално, бялото мозъчно вещество на двата таламуса, базалните ядра, ствола и рядко перивентрикуларно. Интерпретират се като промени от съдово естество с различни наименования. Множествените лезии могат да се съчетават с атрофични промени с вероятна съдовата генеза. Сравнението

на възрастта, в която започва заболяването при групата с типични за АЛС огнищни лезии и групата с лезии със съдова генеза показва, че при първата средната възраст е 48,4 години, а при втората е 56,6 години. Разликата от 8 години е значителна и дава възможност за известна преценка на промените от МРТ изследването в полза на съдова или във връзка със заболяването генеза.

Късната възраст на някои от пациентите предполага съучастие на съдови помени. При 2 болни (един от тях с начало на 70 годишна възраст) множествените лезии са интерпретирани като израз на множествена склероза. Това показва вариабилността на МРТ промените при АЛС. В някои случаи съдовите промени трудно се диференцират, освен когато са с по-големи размери във вида на лакуарни инфаркти.

- единични под формата на солитарно хиперинтенсно в T1 или в T2 огнище (в бялото мозъчно вещество на центрум семиовале или париеално, субкортикално на голямата мозъчна хемисфера или перивентрикуларно в областта на лявата корона радиата). Установени са при 2 (13,3% от 15) болни. Интерпретират се като огнища със съдова генеза.

- Дифузни промени в двете голямомозъчни хемисфери.

Наблюдавани са при 5 (20%) болни. Изразяват се в корова атрофия (обща и във фронталните дялове), умерена до тежка паренхимна атрофия или съчетание и на двете. Описват се разширение и дилатация на базалните цистерни, на субарахноидалните (включително по конвекситета) и вентрикулните пространства до вентрикуломегалия за латералните и третия вентрикул, както и за пространствата на Вирхов-Робинс.

Средната възраст на начало на заболяването на болните от тази група е 60 години, предполагаща възрастово обусловени съдови причини за наличните промени. Само 1 болен има начало на 48,5 години, без други нарушения, обясняващи МРТ промените.

- Съчетание на огнищни лезии и атрофични промени.

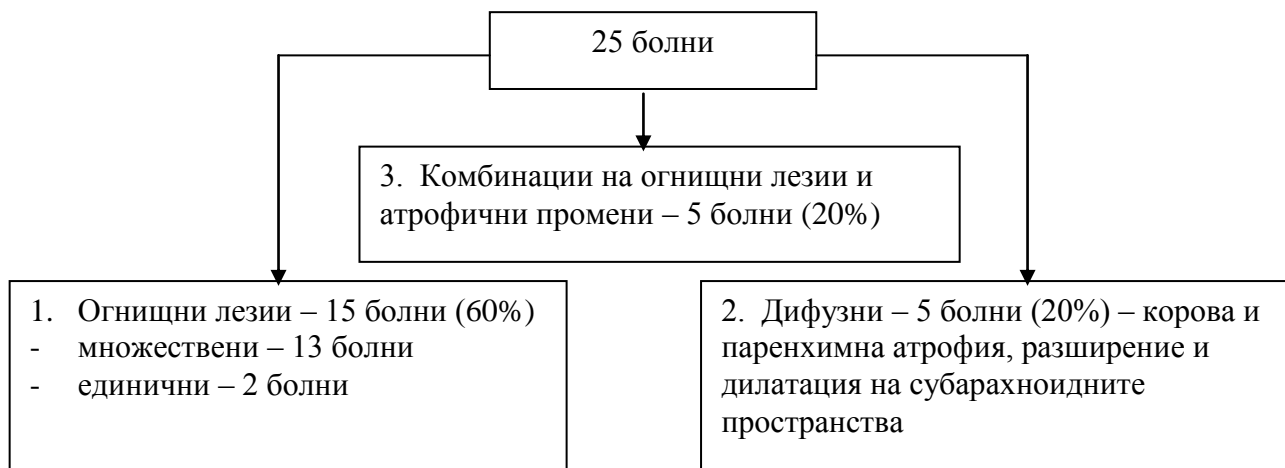
Установени са при 5 (20% от 25) болни. Средната възраст на болните от тази група е 65,8 години, която е близка до средната възраст на начало на заболяването при болните, имащи само дифузни промени. Това показва,

че като причина и тук трябва да се обсъждат повече съдовата генеза като причина за наблюдаваните промени.

Табл. 81. МРТ изследвания на главен мозък при 63 болни.

Нормална находка (брой болни и %)	С промени (брой болни и %)
37 (58,7%)	25 (39,7%)

Схема 3. Промени от МРТ изследване на главен мозък



- Като странична находка са установени елонгация на базиларната артерия, торбовидна аневризма от дясната средна мозъчна артерия, тромбозирала торбовидна аневризма на базиларната артерия и херниране на част от супраселарната цистерна с притискане на хипофизата към дъното на турското седло.

Табл. 82. МРТ промени на главен мозък у някои болни.

Болен №	Начало в години	МРТ находка - описание	ретинни съдове	други
163	53,7	Паренхимна атрофия	(++)	-
180	42,5	Корова атрофия Хиперинтенсни огнища	н	Етилизъм
98	51,7	Хиперинтенсни огнища	н	-
99	51,8	Солитарна лезия	н	-
101	43,7	Солитарна лезия	(+)	-
114	34,7	Хиперинтенсни огнища	н	-
117	52,3	Хиперинтенсни огнища	н	-
148	53,1	Картина на множествена склероза	н	-
158	48,6	Паренхимна атрофия	(+)	-

Легенда:

Промени: леки (+) – неравности в лумена, стеснени артериоли; умерени (++) - ангиосклероза; н – норма; “-“ – не се установяват промени  
Доплерсонографско изследване на магистралните мозъчни съдове, проведено при 4 болни е в норма.

Нашите резултати показват, че при МРТ изследването на главен мозък, могат да бъдат изобразени лезии с различни характеристики. Визуализират се както промени типични за заболяването, така и такива имащи съдов характер.

Получените данни при нашите болни са в съответствие с литературните за установяването на хиперинтенсни (високосигнални) лезии по хода на кортикоспиналния тракт. Най-често наблюдаваните от нас промени са в Т2, ФЛЕАР и ПД режим на измерване и по-рядко в Т1, което съответства на литературните данни (**Segawa 1993; Terao et al. 1994, 1995; Thorpe et al. 1996**). Споменаваното в литературата (**Waragai et al. 1997; Hecht et al. 2001, 2002**) установяване на хипоинтенсни огнища ние не отбелязваме при нито един болен. Характерните за заболяването промени са симетрични, но в редки случаи (13,3%) могат да бъдат единични, изолирани и с по-големи размери, което се споменава в литературата от **Andreadou et al. (1998)** и **Iwasaki et al. (1991)**. Не можем да дадем категоричен отговор за връзката между вероятността да бъдат установени МРТ промени и продължителността на заболяването. При нашите болни МРТ промените не корелират с нито един от клиничните или електрофизиологичните промени, което съвпада с някои литературни данни (**Hofmann et al. 1998**) и противоречи на други (**Waragai et al. 1997**). В съответствие с данните от литературата (**Kato et al. 1993, 1994; Tomik et al. 2000**) са и честото установяване при нашите болни на атрофични промени от дифузен или общ характер, предимно в челните дялове. Тези промени установихме още при КАТ изследването. Съществува тенденцията, атрофичните промени (дифузни или локализиращи) да се свързват с по-дългия и бавен ход на заболяването и особено да се наблюдават при първична АЛС (**Kato et al. 1993, 1994; Kuipers-Upmeijer et al. 2001**). Според нас атрофичните промени могат да са свързани както с АЛС, така и в известна степен със съдови нарушения.

Ние приемаме, че МРТ изследването на главен мозък и установяването на едни или други промени има спомагателно значение. Изолираната интерпретация на наблюдаваните промени най-често е трудна и същата трябва да става винаги в контекста на клиничната картина и данните от ЕМГ изследването.

### **МРТ изследванията на гръбначния стълб**

Наблюдаваните промени на гръбначния стълб в обобщен вид се характеризират като:

- Дегенеративни промени на вертебралния сегмент: остеохондрозни и спондилартрозни, остеофитоза от ръбовете на предните и задните елементи на прешлените и интервертебралните стави, осификации и калцификати в лигаментите, различни видове дискови протрузии, пролапси и хернии (включително осифицирали), фрагментации и сублигаментарна екстериоризация на пулпозното ядро, дегенерация на дисковете с дехидратация на нуклеите, стенози на латералните рецесуси и интравертебралните форамени, облитерации на предното и задно арахноидни пространства, статични аномалия на цервикалния гръбнак, сублуксация на прешлени, компресии върху коренчета.
- Стенози на спиналния канал (включително облитерирани предно и задно арахноидни пространства), стенози на латералните рецесуси с формиране на интрафораминална компонента. Стенозата на канала може да бъде обусловена от дегенеративните промени или дискови хернии.
- Компресия върху миелона
- Смесени от посочените.

### **МРТ на цервикалния отдел на гръбначния стълб.**

Проведени са 80 изследвания на цервикалния гръбнак при 72 болни (32 мъже и 40 жени). Напълно нормална находка от цервикалния отдел на гръбначния стълб е установена в 20 (27,8%) болни (с 24 изследвания). Промени са описани в 52 (72,2% от 72) болни (в 56 изследвания).

При 38 болни (73,1% от 52) (в 38 изследвания) се установява различно изразена стеноза на спиналния канал, най-често на повече от едно ниво. При 24 (63,2% от 38) от случаите стенозата е обусловена и от

наличието на дискови протрузии или хернии, а не само от споменатите дегенеративни промени. В други 8 случая нивото е отчетено, но не се установяват дискови протрузии или хернии. В 6 случая нивото на стенозата не е упоменато и е в сравнително лека степен на изразеност (обусловена от дегенеративни промени от остеохондрозен тип). При 18 болни (47,4% от 38) стенозата е съчетана с други промени: при 9 с медуларна компресия, при 2 с компресия на миелона и малатични огнища, при 5 е съчетана само с малатични огнища, при 1 е налице стеноза с компресия върху медулата и атрофия на същата и при 1 стеноза с малатични огнища и атрофия на медулата. Малатичните огнища в миелона са на нивото на дегенеративните промени (стенозата на канала или компресията на миелона). Компресия на гръбначния мозък от дискови протрузии и/или хернии се установяват при 4 болни, дискови протрузии или хернии с малатични огнища при 1, дискова херния с медуларна компресия и малатично огнище при 1, множествени лезии в бялото мозъчно вещество в пирамидите на вентралните стълбци при 2, атрофия на миелона при 1 болен. Само при 5 болни се отбелязват дегенеративни промени без наличие на стеноза, компресия на гръбначния мозък или малатични лезии.

Табл. 83. Сравнение на отнасянията на гръбначно-мозъчната атрофия (в цервикалния отдел) и малатичните лезии, от една страна, към стенозата на гръбначно-мозъчния канал и компресията на цервикалната медула, от друга.

№ / пол / етаж	МРТ промени					
	Атрофия на медула	Дегенеративни		Ниво	Огнища в шийния отдел на гръбначния мозък	
		Стеноза на канала	Компресия на миелона		Брой Вид	Ниво
<b>Стеноза на канала, огнища на миеломалация</b>						
46ж		+		С4-6	Множество, хиперинтенсни в Т2	
163м		+		С4-7	Множество, хиперинтенсни в Т2	
114ж		+		С3-5	Единично, хиперинтенсно в Т2	
180м		+		Няма данни	Множество, хиперинтенсни в Т2 и ПД	
181ж		+		С3-5	в Т2	Единично

<b>Стеноза на канала, компресия на миелона, огнища на миеломалация</b>							
89ж		+	+	C3-6	Няма данни	Съдова миелопатия	C3-6
97ж		+	+	C5-6	Единично, хиперинтенсно в T2		C5-6
<b>Стеноза на канала, огнища на малация, атрофия на шийната медула</b>							
170м	+	+		C3-6	Множество, хиперинтенсни в T2 и ПД		C3-6
<b>Стеноза, компресия, медуларна атрофия</b>							
198м	+	+	+	C4-6	в T2		
<b>Дискова херния/протрузия, медуларна компресия, огнище на миеломалация</b>							
190м			+	C3-4	Няма данни	Единично	C3-4
<b>Дискова херния/протрузия, огнище на миеломалация</b>							
98ж			+	C4-5	в T2	Единично	C4-5
<b>Изолирана атрофия на миелона</b>							
115ж	+				в T1		шиен
<b>Лезии типични за АЛС</b>							
182ж					Множество, хиперинтенсни в T2, симетрични		Пирамиди
188ж					Множество, хиперинтенсни в T2, симетрични		Пирамиди

Установяваните хиперинтенсни огнища се интерпретират като участъци на исхемична миеломалация. Те коренспондират с нивото на дегенеративните промени. Обикновено множествеността съвпада с повече нива, докато единичността с промени в шийния гръбнак е на едно ниво (обикновено от дискова протрузия/херния). Въз основа на данните при всички болни няма строга зависимост между вероятността да се наблюдават миеломалатични лезии и изразеността на дегенеративните промени. С напредване на възрастта тяхната тежест и честота се увеличава. Средната възраст на начало на заболяването при болните от таблицата, имащи малатични огнища и атрофия на медулата, е 52 години. Етажът от който започва заболяването е: от цервикалния район при 2 болни, от долните крайници при 10, от ствола при 2 болни.

#### **МРТ на торакалния отдел на гръбначния стълб**

Изследвани са 15 болни (6 мъже и 9 жени). Находката е нормална при 7 болни. При останалите 8 болни промените са следните: системна атрофия на гръбначния мозък в средния и долния сегмент



(интерпретирани като резултат на възможна миелопатия) при 1 болна, дегенеративни промени (споменати по-горе) в различна степен на изразеност при останалите 7 болни. Дегенеративните промени обуславят стеноза на спиналния канал при 2 болни. В един от случаите на стеноза са налице протрузии на дисковете на ниво Th2-Th3.

### **МРТ на лумбалния отдел на гръбначния стълб.**

Изследвани са 11 болни (6 мъже и 5 жени). Средната възраст на начало на заболяването е 44,7 години. При 6 (54,5%) болни находката е нормална. При останалите 5 болни се установява: спина бифида при 1 и дегенеративни промени при 4 (36,4%). От болните с дегенеративни промени при 1 е отбелязана стеноза на гръбначно мозъчния-канал от дискова херния на ниво L4-5 и при 1 стеснения на интервертебралните форами с дискови пролапси на L3-4 и L4-5. При всички с изключение на 1 болен, заболяването започва от лумбо-сакралния отдел на НС. Изследването на лумбалния отдел се оправдава от ниската степен на категоричност (възможна форма при 6, вероятна при 2 болни), създаваща диференциално-диагностичните затруднения. При случаите на дефинитивна степен има стойност за отхвърляне на друга патология и пълнота.

МРТ изследването има съществено значение за установяване на други причини, даващи сходна клинична картина. В случаите при АЛС най-често установяваните промени са дегенеративните. На нивото на цервикалния гръбнак те са по-изразени в сравнение с тези на лумбалния отдел на гръбнака. За разлика от КАТ промените на цервикалния миелон, при МРТ изследването е по-често установяването на множество симетрични или единични хиперинтенсни лезии. Установяването им е изключително в T2 и ПД измервания и само в единични случаи в T1. Получените от нас резултати от МРТ изследването на шийния миелон при болни с АЛС са в съответствие с литературните данни (**Segawa** 1993; **Waragai** 1997; **Waragai et al.** 1997). При описанията на МРТ промените в шийния миелон, за разлика от описанията от КАТ, промените са интерпретирани като съдова миелопатия само в един случай. Ние приемаме, че разликата се определя от различните технически и

изобразяващи характеристики на двата метода на изследване. Може да се допуска, че едни и същи лезии се изобразяват по различен начин, определящ и различната интерпретация. Установените хиперинтесни лезии в шийния миелон свързваме изключително с АЛС, отколкото с насложени съдови нарушения. Те могат да се съчетават с атрофия на цервикалния отдел на гръбначния мозък. Последната може да бъде и изолирана.

В торакалния отдел на гръбнака само в един случай се установява атрофия на медулата. Останалите промени не се различават от тези в другите отделни, имат дегенеративен характер и нямат съществено значение за диагнозата на заболяването. В торакалния и лумбалния отдел не се наблюдават хиперинтесни фокуси, както в шийния отдел. Това предполага по-високата вероятност, те да бъдат установени в шийните отделни на гръбначния мозък, което се предполага и от наблюденията на други автори (**Waragai 1997; Waragai et al. 1997**).

## ОБОБЩЕНИЕ

АЛС е дегенеративно заболяване на НС, характеризиращо се с увреда на ЦДН и ПДН, прогресираща клинична картина и фатален изход. Заболяването е разпространено в целия свят без определена предилекция със средна честота 2-4 / 100 000 души население. В етиопатогенетично отношение това заболяване е изключително дискутабилно, като се разкриват все нови и нови звена. В зависимост от клиничната форма се обсъждат различни етиопатогенетични механизми – за фамилната форма има значение дефицит на СОД1 в резултат на генна мутация. За останалите форми преобладава становището, че определена роля играе глутаматната екситотоксичност и свободните радикали. Ролята на имунната система все още е под въпрос.

Дисертационният труд е разработен върху голяма група от 157 болни. От тях 148 (81 мъже и 67 жени) със спорадична АЛС, 8 с фамилна и 1 с ювенилна форма. Болните са групирани въз основа на критериите El Escorial и Airlie на суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна базирайки се на прецизен клиничен анализ и други лабораторни данни. За първи път в нашата страна са използвани тези критерии за диференциране на формите, и сигурност на клиничната диагноза. За диагнозата на всеки хоспитализиран болен са използвани четири подхода: а/ много подробен клиничен анализ, б/ конвенционална ЕМГ, в/ изследване на периферна кръв (общо изследване, ензимен и белтъчен анализ), лумбален ликвор (цитологичен, биохимичен и имунологичен анализ) и г/ невроизобразяващи методи (КАТ и МРТ). Статистическата обработка на получените данни включва вариационен анализ, непараметричен тест на Mann-Whitney, нелинеен регресионен анализ, еднофакторен дисперсионен анализ и други.

Получените от нас клинични данни показват, че АЛС независимо от формата може да започне от който и да е етаж (мозъчен ствол в 20,9%, цервикален в 36,5% и лумбо-сакрален в 39,9%) на НС. Много рядко (2,7%) заболяването може да има дифузно начало. В литературата се съобщава за по-висока честота на стволното начало (**Walling 1999; Turner et al. 2000**). Много често авторите обединяват

цервикалният и лумбо-сакралният етаж, като спинално начало (**Tysnes et al.** 1994; **Turner et al.** 2000; **Dietrich et al.** 2000). Ние смятаме, че отделното разглеждане на тези два етажа, отразява по-точно началото на АЛС и спомага за по-прецизна прогноза. Установената от нас по-ранна възраст за начало на заболяването (52,82 години срещу 58,6 най-често по литературни данни) без разлика от пола, ние обясняваме с по-късата средна продължителност на живота на нашата популация. При проследяване на началото през 10 годишен интервал установяваме, че за жените заболяването по-често започва в 6-то десетилетие, а за мъжете в 5-то десетилетие (табл. 3). При двата пола наблюдаваме по-късна начало от ствола в сравнение с началото от крайниците. При оценка на възрастта с етажа от който започва заболяването демонстрираме полова разлика, съгласно която при мъжете по-често началото е от горните крайници (диаграма 3). В потвърждение на литературните данни ние също установяваме, че спорадичните форми започват с около едно десетилетие по-късно от фамилните случаи (табл. 8, диаграма 4). Първите симптоми при стволно начало са дизартрия поради булбарна и псевдобулбарна парализа, която наблюдаваме почти при всички болни, което не съвпада с литературните данни. Някои автори (**Rowland** 1994; **Walling** 1999; **Turner** и **Tjaden** 2000; **Thompson** и **Swash** 2001) не разделят дизартрията от гълтателните нарушения и с това се обяснява разминаването в резултатите. При начало от цервикалния етаж, първите симптоми са мускулна слабост (в 79,6%) и значително по-рядко хипотрофии и потрепвания. Бихме искали да подчертаем, че слабостта започва от дисталните мускулни групи, което не се съобщава в литературата (диаграма 6). Много бързо мускулната слабост преминава в изразена хипотрофия. При начало на заболяването от лумбо-сакралния етаж първият най-чест симптом, с който започва заболяването, е мускулната слабост (79,7%) и отново с дистална локализация. За разлика от горните крайници, в долните крайници след мускулната слабост най-често са появяват потрепвания и периферна пареза. Развитието на хипотрофии след мускулната слабост в долните крайници е по-рядко явление и обикновено се явява след значително по-дълъг интервал от време.

Успоредно с диагностициране на болните е посочена и тяхната категоризация съгласно критериите на El Escorial, Airlie на суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна форма. В процеса на проследяване на болните, логично следва, че част от тях са преминали от по-ниска в по-висока форма, поради което при посочване на бройката в съответните таблици се наблюдава разминаване. Опорни точки за категоризацията са подробен неврологичен статус, ЕМГ находка и комплекс от други изследвания за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата. От всички проследени болни, 102 са преминали от по-ниска форма в дефинитивна. Достигането на дефинитивната форма преди леталния изход не е задължително. Ние наблюдавахме трима болни, които бяха диагностицирани като суспектна форма, при които до леталния изход не бяха установени клинични данни за засягане на ЦДН. Чрез използваният от нас статистически анализ установихме, че времето за достигане на дефинитивния стадий е почти равно на времето от него до леталния изход (табл. 28 и 29). Подобни данни не намерихме в литературата. При 98% от нашите болни протичането на заболяването е с клинична картина на увреда на ЦДН и ПДН и само при 2,0% от болните заболяването протича със симптоми на увреда на ПДН. Първичната АЛС протича с увреда само на ЦДН на два или три етажа на НС. С появата на клинични белези на увреда на ПДН от първична АЛС, заболяването преминава в класически тип. Появата на увреда на ПДН се явява като рисков фактор за преживяемостта на болните.

За оценка на белодробната функция ние за първи път използвахме FVC при нашите болни. Макар FVC да се влияе от различни фактори, ние смятаме, че този показател е добър прогностичен маркер за определяне скоростта на прогресията на заболяването. Данните получени от нас показват, че в хода на заболяването стойностите на FVC намаляват с 10% средно за 4 месеца. Скоростта на намаляване на FVC е значително по-ниска при начало от ствола в сравнение с крайниците.

При АЛС ние установяваме наличието на симптоми извън характерните за увреда на коровомускулния път. Това са така наречените АЛС варианти. В литературата има спорове доколко те могат да бъдат наблюдавани при това заболяване. Ние наблюдавахме общо 14 болни.

По-важните симптоми са дементни или когнитивни прояви. Типична и разгърната деменция при АЛС вариантите ние не сме установили. Противоположни са данните от литературата, където деменцията често се отчита като съпътстващо нарушение при АЛС. Ние наблюдавахме наличието на по-често срещания когнитивен дефицит по типа на т.н. дисфункция на челния дял на главния мозък, обяснявани със засягане на префронталната мозъчна кора и фронтостриарни невронални кръгове. Освен посочените симптоми, ние установихме и други нарушения. Това са очедвигателни нарушения, изразени с вертикална погледна пареза при начало на заболяването от ствола. Считаме за важно да отбележим, че при 9 болни установихме тазоворезервоарни нарушения с микционни или дефекационни прояви, каквито не намерихме в литературата. Началото на заболяването при тези болни е изключително от лумбо-сакралния етаж на НС. Честотата на тези нарушения е най-висока сред болните с АЛС вариантите. В литературата не намерихме данни за обективизиране на уринарните нарушения с уродинамично изследване. Вероятната патофизиологична основа на уринарните нарушения са супрапотнини лезии, при които се загубва способността за волевото им подтискане. Засегнати са пътищата между понса и медиалния фронтален кортекс, включително и тези към базалните ганглии.

Преживяемостта се дефинира като времето от поява на заболяването до леталния изход. Според някои литературни данни като еквивалент на леталния изход се приема включването на болния на апаратна вентилация. От всички 148 болни със спорадична форма, 108 са достигнали до летален изход до октомври 2002г включително. Преживяемостта варира от половин година до повече от 10 години (табл.33 и диаграма 15). Най-често срещаната преживяемост е до 3-та и 5-та година (87,3%). Повече от 5 години преживяват 13,01% от болните. Основни фактори, които влияят на преживяемостта са възрастта на началото на заболяването, етажа на начало на заболяването, формата (класическа, първична и суспектна) на заболяването и в по-малка степен пола и проведената терапия (графика 1а и 1б). При начало от ствола преживяемостта е по-кратка, в сравнение с началото от горните или долните крайници (графика 2а и 2б). При начало до 6-то десетилетие

преживяемостта е значимо по-дълга в сравнение с по-късното начало (табл.36 и диаграма 16). Базирайки се на подробен клъстеров анализ ние установихме, че за целия наш контингент граничната възраст от 53,67 години е рискова. Рискът от по-кратка преживяемост е по-висок при начало на заболяването след тази възраст и по-малък при начало преди нея (диаграма 17, графика 3а и 3б). При клинична картина с изява само на увреда на ПДН преживяемостта е най-кратка. При първичната АЛС, при която е налице увреда само на ЦДН, преживяемостта е най-висока. При класическия тип, протичащ с белези на увреда на ЦДН и ПДН, преживяемостта е между тази на първите две клинични форми (графика 4а и 4б).

ЕМГ изследване е основен метод за диагностициране на предногоговата увреда. Използвали сме конвенционална ЕМГ от мускулите на горни и долни крайници и по-рядко от мускулатурата на езика. В половината от всички проведените ЕМГ изследвания (50%) са установени ЕМГ промени за дефинитивна предногогова увреда. Последните са по-изразени за горните, отколкото за долните крайници и се развиват след по-кратък интервал от време. Вероятни предногогови увреди са регистрирани в 39,7% от общия брой изследвания. При първото проведено ЕМГ изследване на горните крайници се демонстрират по-често промени за дефинитивна предногогова увреда (табл.54, диаграма 21). При първото проведено ЕМГ изследване за долните крайници дефинитивните и вероятните промени са по равен брой (табл.54, диаграма 22). В долните крайници по-често се наблюдават предногогови промени с по-ниска степен на категоричност, за разлика от горните крайници. Възможни за предногогова увреда промени се установяват значително по-рядко (табл. 52). Ние смятаме, че случаите на установяване на предногогова увреда с по-ниска категоричност (възможна и вероятна), също подкрепят диагнозата, но когато са установени в повече от един етаж. Много рядко, ЕМГ промени за предногогова увреда в определен район не се съпътствуват с такива в другите райони (табл. 55). Ние установяваме, че ЕМГ предногогови промени се отчитат средно с 10 месеца по-рано от клинично дефинитивната форма на заболяването (табл. 56). Така чрез ЕМГ

изследването ние можем да поставим диагнозата по-рано с по-голяма сигурност.

При изследването на СКО при част от нашите болни, по категоричен начин се установяват промени в параметрите на този показател. Тези данни показват, че при АЛС са засегнати и структури на ВНС. Промените в долните крайници са по-тежко изразени в сравнение с горните. Полученият от нас математически модел за някои от показателите на СКО (графика 7) дава възможност да установим, че СКО е променен още в началото на заболяването.

През последните години се разкриват все повече етиопатогенетични звена на АЛС. Непрекъснато се натрупат нови данни относно протеома и генома на това заболяване. Много от маркерите за сега остават в границите на научните лаборатории. При рутинното изследване на периферната кръв не се установяват диагностично значими промени. Една голяма част от изследванията на периферната кръв служат по-скоро за отхвърляне на това заболяване отколкото за неговото потвърждаване. Хиперензимемията и особено хиперкреатинкиназемията се движи в умерени граници и има мускулен произход. Вторичното засягане на скелетната мускулатура води преди всичко до освобождаване на цитоплазмено локализираната креатинкиназа. Ние потвърждаваме наличните литературни данни за увеличението на КК, което се движи в рамките от 3 до 5 пъти над нормата. Проучванията на изоензимите на КК ясно потвърждават, че хиперензимемията има мускулен произход. С послаба информативна стойност са останалите изследвани ензими – ЛДХ, АСАТ и АЛАТ. Хиперензимемията (табл. 64) намалява с прогресията на заболяването. Както може да се очаква изследването на ликвора е много по-информативно не само за приемане и отхвърляне на диагнозата АЛС, но и за разкриване на някои патогенетични звена. В литературата изследването на ликвора е провеждано или на малък брой болни или с много ограничен брой изследвания. Повечето от авторите се задоволяват с изследване само на общ белтък. Проведеният от нас цитологичен анализ показва, че само при отделни болни е налице нормоцитоза с наличие на активирани лимфоцити (табл. 67). Белтъчният анализ разкрива хиперпротеинрахия до 1,1 g/l, при 20% (табл. 70). Много по-



често е налице диспротеинрагия, включително и при нормопротеинрагия. Проведеният белтъчен анализ вкл. общ белтък, албумин, имуноглобулини, алфа-2-макроглобулин бе с цел установяване състоянието на КЛБ и произхода на тези белтъчни компоненти (хематогенен или интратекален). При използван относително висок cutoff за всеки от индивидуалните белтъци и (табл. 69) при изчисляване на съответните коефициенти, индекси и интратекална синтеза, ние за първи път установихме по категоричен начин, че при част от болните е налице повишен пермеабилитет на КЛБ. Увреждането на КЛБ е по селективен и неселективен тип. В подкрепа на това е преди всичко високият албуминов индекс и добре известната негова изключително интрахепатална синтеза. Увеличението на някои от имуноглобулините говори за предимно хематогенният им произход, в подкрепа на което е високият корелационен индекс с албумина. При една, макар и по-малка част, не може да се изключи и интратекална синтеза, особено на ИгГ и ИгА. Едва през 2003 **Zetl et al.**, съобщават за промени на бариерната функция при болни с АЛС. За оценка на евентуална мозъчна исхемия изследвахме концентрацията на лактата в периферната кръв и лумбален ликвор. Получените резултати показват, че при 5 болни в различен стадий на заболяването е налице хиперлактатрагия. Последната може да е резултат на повишена анаеробна гликолиза в НС.

От проведеното КАТ изследване на главен мозък не се установяват специфични промени. Чрез КАТ изследване на различни отдели на гръбнака най-демонстративни промени се установяват на нивото на цервикалния отдел. Установените при болните с АЛС промени в главния мозък и шийния отдел на гръбначния стълб вероятно са резултат на съдова генеза.

МРТ изследването демонстрира типичните за АЛС хиперинтенсни участъци по хода на кортикомускулния път (приложение 8). Тези участъци са разположени изключително в главния мозък и шийния отдел на гръбначния мозък. Установяваните при част от болните атрофия на главния мозък и рядко на шийния отдел на гръбначния мозък, също свързваме със заболяването.

Терапията на АЛС продължава да бъде проблем в световен мащаб. Дълги години терапията бе палиативна. Продължава интензивно проучване на нови терапевтични подходи включително антиоксиданти, инхибитори на апоптозата, растежни фактори, глутаматни антагонисти и други. Първият въведен медикамент с патогенетично действие е Riluzole. Опитът с него в развитите страни е от около 5 години. Терапевтичната ефективност продължава да се уточнява, макар това да е първият медикамент, за който отделни автори съобщават добри резултати. За първи път у нас ние проучихме ефективността на Riluzole (Rilutek). Приема се, че последният инхибира пресинаптичното освобождаване на глутамата, както и блокира постсинаптичната интернализация на лиганда (рецептор-субстрат). При 24 болни (10 мъже и 14 жени) със спорадична АЛС ние проведохме терапевтичен курс с продължителност от 6 до 21 месеца в доза 2x50 mg, средно 11,6 месеца. Известно е, че този медикамент следва да се прилага в рамките на 12 месеца, за да се очаква известна ефективност. Средният интервал от време между началото на заболяването и започване на терапията е 26,4 месеца с вариации от 0 до 80 месеца (табл. 40, графика 6а и 6б). Получените данни ясно демонстрират, че средната преживяемост на болни, приемащи Riluzole, е по-висока в сравнение с тези без терапия. Поради разбираеми причини, броят на болните е относително малък и продължителността на лечението кратка. Естествено е да се очаква, че ефектът на Riluzole не е изолиран, а се комбинира с посочените други фактори за преживяемостта.

## ПРИНОСИ

Амиотрофичната латерална склероза е заболяване с непрекъснато уточняваща се етиопатогенеза и терапия. Целта на това проучване е чрез използване на съвременни критерии за отделните форми и налични лабораторни и инструментални изследвания да се осъществи всеобхватна клинична, параклинична и инструментална характеристика на това заболяване.

1. В продължение на 5 години е подбрана група от 157 болни, чиято диагноза е базирана на много подробно клинично изследване. Чрез използване на съвременните El Escorial и Airlie критерии, болните са разделени на суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна форма.

2. При спорадичната форма, която е основната група на АЛС установяваме, че първия симптом е мускулната слабост когато заболяването започва от крайниците и дизартрията когато началото е от ствола, факт който често се игнорира.

3. Болните със спорадична форма закономерно демонстрират поява на определен втори симптом след първи симптом мускулна слабост. За разлика от мускулната слабост, която е субективен симптом, вторият симптом се регистрира обективно. Вторият симптом най-често е хипотрофия или периферна пареза.

4. За първи път у нас е представено родословното дърво на две фамилии с 8 случая с фамилна форма на АЛС. Характерно за тези случаи е преобладаването на мъжете (6 мъже и 2 жени), начало от долните крайници, по-кратка преживяемост и ефект на подмладяване на началото във всяко следващо поколение.

5. Електромиографското изследване е задължително за диагнозата на АЛС и за предсказване на бъдещото развитие на клиничните прояви в

райони, където са регистрирани ЕМГ промени за дефинитивна преднорогова увреда.

6. При всички болни е проведено изследване на периферна кръв и ликвор с цитологичен, биохимичен и имунологичен анализ. Получените данни категорично показват, че за сега се регистрират по-скоро негативни, отколкото позитивни специфични диагностични маркери. Повечето от наблюдаваните промени в тези показатели са случайни или израз на съпътстващи промени. Изследването на показателите от протеома в кръв и ликвор ясно демонстрират повишен пермеабилитет на КЛБ по селективен и неселективен тип. Хиперимуноглобулинемията често има хематогенен и рядко интратекален произход.

7. Изследването на МРТ поне при част от болните демонстрира специфични, симетрични хиперинтенсни лезии по хода на пирамидния път, които служат като допълнение към общата характеристика на даден болен.

8. При група от 24 болни за първи път е проведена патогенетична терапия на АЛС с Riluzole, благодарение на която е регистрирано увеличение на преживяемостта на болните без да се елиминира влиянието и на останалите фактори.

## ИЗВОДИ

1. За първи път у нас се извършва комплексно клинично и лабораторно проучване на АЛС въз основа на 157 хоспитализирани пациенти, като са въведени световно приетите El Escorial и Airlie критерии за диагностициране на отделните форми на АЛС: суспектна, възможна, вероятна и дефинитивна.
2. За първи път у нас се диагностицират фамилни случаи на заболяването, групирани в две фамилии, както и единствен случай на ювенилна форма.
3. Най-характерното за АЛС е начало в 5-6-то десетилетие, широка възрастовата граница (27 - 77 години), сравнително еднаква честота за горни и долни крайници и по-рядко за ствола и средната преживяемост 3 – 5 години.
4. ЕМГ изследването е важен диагностичен критерии за категоризиране на заболяването по форма (възможна, вероятна и дефинитивна АЛС). Ние установихме, че чрез ЕМГ анализ е възможно около 10 месеца по-рано регистриране на дефинитивна преднорогова увреда в сравнение с клинично дефинитивната АЛС.
5. За първи път по категоричен начин бе установено увреждане на КЛБ по селективен и неселективен тип чрез едновременно изследване в периферна кръв и лумбален ликвор на абсолютните концентрации на индивидуални белтъци, имуноглобулини и изчисляване на съответните коефициенти и индекси.
6. На болни с АЛС независимо от формата се установява повишена интратекална синтеза на някои белтъци, без наличие на повишен интратекален имунен отговор срещу непознат антиген. Увеличението на имуноглобулините и алфа-2-макроглобулина което се регистрира при част от болните има определено хематогенен произход.

7. МРТ демонстрира промени в главния мозък и цервикалния отдел на миелона, изразяващи се в хиперинтесни лезии при част от болните.

8. За първи път в нашата страна се използва лечение с Riluzole (Rilutek) в продължение на 11,6 месеца. Получените резултати ясно демонстрират, че този медикамент удължава преживяемостта на болните.

## БИБЛИОГРАФИЯ

### Кирилица

1. Георгиев И. Амиотрофична латерална склероза. София, 1963г. Издателство на българската академия на науките.
2. Димитрова В. Електрофоретично разделяне на белтъци в нативен ликвор. Седми национален конгрес по клинична лаборатория, 7-8 юни, София 2002г
3. Завалишин И.А., В.М.Ройхель, Г.И.Фокина, А.Д.Козловский, В.В. Погодина. Антитела к структурным элементам нейрона у больных боковым амиотрофическим склерозом и их здоровых родственников. Журнал невропатологии и психиатрии (имени С.С. Корсакова). 1991; 91(3): 12-15. □
4. Ишпекова Б., С.Велева, Р.Рашев, Ст.Байкушев. Клинико-електромиографски изследвания при болни с латерална амиотрофична склероза. Неврология, психиатрия и неврохирургия. София. 1991; XXX, 1: 7-13.
5. Манчев И., Л.Цонева-Пенчева, В.Вълчева. Случай на диссеминирана склероза, съчетана с амиотрофична латерална склероза. Из опыта на здравнит заведения. 1994; 1-2: 45-48.
6. Петрова Ю. Сравнителни клинични, електромиографски, вегетологични и доплер сонографски проучвания при някой полиневропатии. Дисертация. София, 1994: 39-40.
7. Попов Б.Н., И.М.Лефтеров, В.С.Вълчева, В.В.Иванов. Честота на сестринските хроматидни обмени в лимфоцитни култури на болни с латерална амиотрофична склероза. Годишник на Висшия медицински институт - Стара Загора. 1996; 4: 15-16.
8. Станоева Т, Титянова Е. Късни неврологични последици при случай с електрокуцио. Неврология, психиатрия и неврохирургия. София. 1998; XXVII, 2: 20-31.

9. Чанков И.А., П.С.Цанев. Имунохимични изследвания на ликвор при болни от латерална амиотрофична склероза. Годишник на Висшия медицински институт - Стара Загора. 1996; 4: 31-32

Латиница

10. Abe K., H.Fujimura, K.Toyooka, S.Sakoda, S.Yorifuji, T.Yanagihara. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1997; 148(1): 95-100 [abstract]
11. Abe K., M.Aoki, M.Ikeda, M.Watanabe, S.Hirai, Y.Itoyama. Clinical characteristics of familial amyotrophic lateral sclerosis with Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations. *J.Neurol.Sci.* 1996; 136(1-2): 108-116 [abstract]
12. Abe K., S.Yorifuji, Y.Nishikawa. Reduced isotope uptake restricted to the motor area in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology.* 1993; 35(6): 410-411 [abstract]
13. Abrahams S., L.H.Goldstein, A.Al-Chalabi, A.Pickering, R.G.Morris, R.E.Passingham, D.J.Brooks, P.N.Leigh. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1997; 62(5): 464-472
14. Abrahams S., P.N.Leigh, J.J.Kew, L.H.Goldstein, C.M.Lloyd, D.J.Brooks. A positron emission tomography study of frontal lobe function (verbal fluency) in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1995; 129 (Suppl): 44-46
15. Abrahams S., P.N. Leigh, A.Harvey, G.N.Vythelingum, D.Grise, L.H.Goldstein. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia.* 2000; 38: 734-747.
16. Aggarwal A., G.Nicholson. Normal complement of motor units in asymptomatic familial (SOD1 mutation) amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71(4): 478-481.
17. Aggarwal A., G.Nicholson. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor units number estimation. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73(2): 199-201.



18. Almer G., S.Vukosavic, N.Romero, S.Przedborski. Inducible nitric oxide synthase up-regulation in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurochem.* 1999; 72(6): 2415-2425
19. Andersen Peter M. Genetics of sporadic ALS. *ALS Other Motor Neuron Disorders.* 2001; 2 (Suppl.1): S37-S41.
20. Andreadou E., P.Sgouropoulos, P.Varelas, A.Gouliamos, C.Papageorgiou. Subcortical frontal lesions on MRI in patients with motor neurone disease. *Neuroradiology.* 1998; 40(5): 298-302
21. Annunziata P., D. Maimone, G.C.Guazzi. Association of polyclonal anti-GM1 IgM and anti-neurofilament antibodies with CSF oligoclonal bands in a young with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta.Neurol.Scand.* 1995; 92(5): 387-393
22. Aoki M., M.Ogasawara, Y.Matsubara, K.Narisawa, S.Nakamura, Y.Itoyama, K.Abe. Familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan associated with H46R mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene: a possible new subtype of familial ALS. *J.Neurol.Sci.* 1994; 126(1): 77-83 [abstract]
23. Apostolsky S., J.Nicolic, C. Bugarski-Prokopljevic, V.Miletic, S.Pavlovic, S. Filipovic. Serum and CSF immunological findings in ALS. *Acta Neurol.Scand.* 1991; 83(2):96-98 [abstract]
24. Appel Stanley H., David Beers, Laszlo Siklos, Joseph I. Engelhardt, Dennis R. Mosier. Calcium: the Darth Vader of ALS. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2001; 2 (Suppl.1): S47-S54.
25. Appel S.H., L.V.Appel. Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Neurodegenerative disease.* 1<sup>st</sup> Edition, /Ed.D.B.Calve/, Pliladelphia, Saunders, 1994, 523-542.
26. Appel S.H, R.G.Smith, J.I.Engelhardt, E.Stefani. Evidence for autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1994; 124 (Suppl): 14-19
27. Armon C., D.Moses. Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J.Neurol.Sci.* 1998; 160 (Suppl 1): S37-S41 [abstract]

28. Armon C., M.C.Graves, D.Moses, D.K.Forte, L.Sepulveda, S.M.Darby, R.A.Smith. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve*. 2000; 23(6): 874-882
29. Armon C., M.E.Brandstater. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle.Nerve*. 1999; 22(11): 1571-1575
30. Askmark H., S.M.Aquilonius, P.G.Gillberg, L.J.Liedholm, E.Stalberg, R.Wuopio. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 1993; 56(2): 197-200
31. Bajaj N.P.S., N.G.Irving, P.N.Leigh, C.C.J.Miller. Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and transgenic mice. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64: 711-715.
32. Ball L.J, A.Willis, D.R.Beukelman, G.L.Pattee. A protocol for identification of early bulbar signs in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci*. 2001; 191(1-2): 43-53
33. Banati R.B., J.Gehrmann, M.Kellner, F.Holsboer. Antibodies against microglia/brain macrophages in the cerebrospinal fluid of a patient with acute amyotrophic lateral sclerosis and presenile dementia. *Clin.Neuropathol*. 1995; 14(4): 197-200
34. Bar Sela S., S.Reingold, E.D.Richter. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. *Int.J.Occup.Environ.Health*. 2001; 7(2): 109-112
35. Barnett, J.L., S.E.Raper. Anorectal diseases. In: *Textbook of Gastroenterology*. Ed.: T.Yamada. Philadelphia: J.B.Lippincott Company; 1991: 1824-1825
36. Beck Marcus, Christoph Karch, Stefan Wiese, Michael Sendtner. Motoneuron cell death and neurotrophic factors: Basic models for development of new therapeutic strategies in ALS. *ALS other Motor Neuron Disord*. 2001; 2 (Suppl.1): S55-S68.

37. Bellerocche J., R.W.Orrell, L.Virgo. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Recent Advances in Understanding Disease Mechanisms. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 1996; 55(7):747-757.
38. Bello-Haas Vanina Dal, Anne D.Kloos, Hiroshi Mitsumoto. Physical therapy for a patient through six stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Physical therapy.* 1998; 78(12): 1312-1324.
39. Bensimon G., L.Lacomblez, V.Meininger, and the ALS/Riluzole study group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *NEJM.* 1994; 330: 589-591.
40. Berg van den L.H., H.Franssen, P.A. van Doorn, J.H.J.Wokke. Intravenous immunoglobulin treatment in lower motor neuron disease associated with highly raised anti GM-1 antibodies. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 63: 674-677.
41. Bergeron C. Oxidative stress; its role in the patogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1999; 129 (Supl.): 81-84.
42. Bergmann M., M.Volpel, K.Kuchelmeister. Onuf's nucleus is frequently involved in motor neuron disease. *J. Neurol. Sci.* 1995; 129(2): 141-146
43. Bergomi Margherita, Marco Vinceti, Grazia Nacci, Vladimiro Pietrini, Peter Bratter, Dorothea Alber, Angela Ferrari, Luciano Vescovi, Donata Guidetti, Patrizia Sola, Susanna Malagu, Chiara Aramini, Gianfranco Vivoli. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ.Res.* 2002; 89(2): 116-23
44. Bernadette Lutz-Bucher, Jose-Luis Gonzalez de Aguilar, Frederique Rene, Violaine See et al. Oxidative stress and a murine superoxide dismutase-1 mutation promoting amyotrophic lateral sclerosis alter neurosecretion in the hypothalamo-neurohypophyseal axis. *Neuroendocrinology.* 1999; 69(5): 377-384

45. Bilak Masako M., Andrea M Corse, Stephan R Bilak, Mohamed Lehar et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) protects motor neurons from chronic glutamate-mediated neurodegeneration. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 1999; 58(7): 719-728
46. Block Wolfgang, Jochen Karitzky, Frank Traber, Christoph Pohl et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: Subgroup analysis and follow-up measurements. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 931-936
47. Borasio G.D., R.Linke, J.Schwarz, V.Schlamp et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT single photon emission computed tomography. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1998; 65(2): 263-265.
48. Borrás Blasco J., Macías I.Plaza; Ruiz A.Navarro, Martí J.Peris Cano A.Anton. Riluzol como tratamiento de la esclerosis lateral amiotrofica. [Riluzole as a treatment for amyotrophic lateral sclerosis] *Rev.Neurol.* 1998; 27(160): 1021-1027 [abstract]
49. Bowen B.C., P.M.Pattany, W.G.Bradley, J.B.Murdoch, F.Rotta, A.A.Younis, R.C.Duncan, R.M.Quencer. MR imaging and localized proton spectroscopy of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR. Am.J.Neuroradiol.* 2000 ; 21(4): 647-658
50. Bowen Brian C., Walter G.Bradley. Amyotrophic lateral sclerosis: The search for a spectroscopic marker of upper motoneuron involvement. *Arch. Neurol.* 2002; 58(5): 714-716.
51. Brooks B.R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for 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.

52. Brooks B.R. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1999; 165 (Suppl 1): S1-S9
53. Brooks B.R., K.Bushara, A.Khan, J.Hershberger, J.O.Wheat, D.Belden, H.Henningsen. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) clinical studies in ALS paradigms, problems and promises. *ALS other Motor Neuron.Disord.* 2000; 1(Suppl 2): S23-32
54. Bruyn R.P.M., J.H.T.M.Koelman, D.Troost, J.M.B.V de Jong. Motor Neuron Disease /amyotrophic lateral sclerosis/ arising from longstanding primary lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1995; 58: 742-744.
55. Brown Robert H., Jr. DPhil. Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 1246-1250.
56. Calleja J., E.Valle, J.L.Fernandez, C.de-Pablos. Aportacion del EMG convencional al diagnostico de la esclerosi lateral amiotrofica con sintomas bulbares. [The contribution of conventional EMG to the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis with bulbar symptoms] *Rev.Neurol.* 1997; 25(146): 1505-1510 [abstract]
57. Camu W., J.Khoris, B.Moulard, F.Salachas, V.Briolotti, G.A. Rouleau, V.Meininger on behalf of the French ALS research group. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. *J.Neurol.Sci.* 1999; 165 (Suppl.1): S21-S26.
58. Cappellari A., A.Brioschi, S.Barbieri, M.Braga, G.Scarlato, V.Silani. A tentative interpretation of electromyographic regional differences in bulbar- and limb-onset ALS. *Neurology.* 1999; 52(3): 644-646
59. Carvalho M., M.Swash. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle.Nerve.* 1998; 21(3): 336-344
60. Carvalho M., M.Swash Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve.* 2000; 23(3): 344-352
61. Carvalho M., M.S. Schwartz, M.Swash. Involvement of the external anal sphincter in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve.* 1995; 18(8): 848-853

62. Cavalleri F., E.De-Renzi. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta.Neurol.Scand.* 1994; 89(5): 391-394
63. Chan S., D.C.Shungu, Akinwande A. Douglas, D.J.Lange, L.P.Rowland. Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain. *Radiology.* 1999 ; 212(3): 763-769
64. Chancellor A.M., J.M. Slattery, H.Fraser, C.P.Warlow for the Scottish Motor Neuron Disease Research Grup. Risk factors for motor neuron disease: a case control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J.Neurol.Neurosurg.□Psychiatry.* 1993; 56: 1200-1206.
65. Chankov I.A., P.S.Tsanev. Immunological studies of the cerebrospinal fluid in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Zh.Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 1991; 91(2): 29
66. Chen Robert, François Grand'Maison, Michael J.Strong, David A. Ramsay, Charles Bolton. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1996; 60: 455-458.
67. Cheung G., M.J.Gawel, P.W.Cooper, R.I.Farb, L.C.Ang, M.J.Gawal [corrected-to-Gawel-MJ] Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings [published erratum appears in *Radiology* 1995; 196(3):800]. *Radiology.* 1995; 194(1): 263-270
68. Chin Gilbert. Glutamate applies the brakes. *Science.* 2000; 289(5478): 361.
69. Chio A., G.Mora, M.Leone, L.Mazzini, D.Cocito, M.T.Giordana, E.Bottacchi, R.Mutani R. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology.* 2002, 59(1): 99-103
70. Christensen, J. The motor function of the colon. In: *Textbook of Gastroenterology.* Ed.: T.Yamada. Philadelphia: J.B.Lippincott Company; 1991: 193
71. Christova I., E.Tasseva, B.Stamenov, K.Sabev. Neuroborreliosis in Bulgaria: detection of borrelia burgdorferi – specific intrathecal antibody production. *Inter.J.Immunopath.and Pharmac.* 2000; 13, 2: 99-106.

72. Congia S., S.Tronci, M.Ledda, A.Porcella, G.Coppola. Low doses of TRH in amyotrophic lateral sclerosis and in other neurological diseases. *Ital.J.Neurol.Sci.* 1991; 12(2): 193-198
73. Cornblath D.R., R.W.Kuncl, E.D.Mellits, S.A.Quaskey, L.Clawson, A.Pestronk, D.B.Drachman. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve.* 1992; 15(10): 1111-1115
74. Couratier P., F.H.Yi, J.L.Preud'homme, P.Clavelou, A.White, P.Sindou, J.M.Vallat, M.O.Jauberteau. Serum autoantibodies to neurofilament proteins in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1998; 154(2): 137-145
75. Couratier P., J.Hugon, P.Sindou, J.M.Vallat, M.Dumas. Cell culture evidence for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis being linked to glutamate AMPA/kainate receptors. *Lancet.* 1993; 341(8840): 265-268
76. Cudkovicz M.E., L.Warren, J.W.Francis, K.J.Lloyd, R.M.Friedlander, L.F.Borges, N.Kassem, T.L.Munsat, R.H.Brown. Intrathecal administration of recombinant human superoxide dismutase 1 in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary safety and pharmacokinetic study. *Neurology.* 1997; 49: 213-222.
77. De Jonghe P., Grumbach M. Auer, J.Irobi, K.Wagner, B.Plecko, M.Kennerson, D.Zhu, E. De Vriendt, V.Van Gerwen, G.Nicholson, H.P.Hartung, V.Timmerman. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain.* 2002; 125(Pt 6): 1320-1325
78. Deng Han-Xiang, Teepu Siddique. Transgenic mouse models and human neurodegenerative disorders. *Arch. Neurol.* 2000; 57(12): 1695-1702
79. Delanty Norman, Marc A. Dichter. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57(9): 1265-1270.
80. Desai J., Swash M. IgM paraproteinemia in a patient with primary lateral sclerosis. *Neuromuscul. Disord.* 1999; 9(1): 38-40
81. Dettmers C., D.Fatepour, H.Faust, F. Jerusalem. Sympathetic skin response abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve.* 1993, 16(9): 930-934

82. Dietrich-Neto F., D.Callegaro, Tosta E.Dias, H.A.Silva, M.E.Ferraz, J.M.Lima, A.S.Oliveira. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2000, 58(3A): 607-615
83. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology.* 1996; 47(6 Suppl 4): S233-S241
84. Dubowitz V. *Neuromuscular disorders.* 1997; 7(6,7): 369-480
85. Eisen A. *Clinical Electrophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis.* In: *Neurodegenerative disease, 1<sup>st</sup> Edition, /Ed.D.B.Calve/, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994: 489-505.*
86. Eisen A., M.Schulzer, M.MacNeil, B.Pant, E.Mak. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle.Nerve.* 1993; 16(1): 27-32
87. Elliott Jeffrey L. A clearer view of upper motor neuron dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis *Arch. Neurol.* 1998; 55(7): 910-912.
88. Ellis C.M., A.Simmons, C.Andrews, J.M.Dawson, S.C.Williams, P.N.Leigh. A proton magnetic resonance spectroscopic study in ALS: correlation with clinical findings. *Neurology.* 1998; 51(4): 1104-1109
89. Ellis C.M., A.Simmons, D.K.Jones, J.Bland, J.M.Dawson, M.A.Horsfield, S.C.Williams, P.N.Leigh. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology.* 1999; 53(5): 1051-1058
90. Emeryk-Szajewska B., A.Kostera-Pruszczyk, K.Rowinska-Marcinska, A.Karwanska. Ocena elektrofizjologiczna nerwu obwodowego w stwardnieniu zanikowym bocznym. [Median nerve electrophysiological assessment in amyotrophic lateral sclerosis] *Neurol.Neurochir.Pol.* 1998; 32(1): 39-49 [abstract]
91. Estevez Alvaro G., John P.Crow, Jacinda B. Sampson, Christopher Reiter et al. Induction of nitric oxide--dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase. *Science.* 1999; 286: 2498-2500
92. Evangelista T., M.Carvalho, A.Pinto, M.de L.Luis. Phrenic nerve conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1995; 129 (Supl.): 35-37
93. Fallat Robert J. Vital capacity as an efficacy measure: *Pro. ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Supl.1): S55-S57.



94. Felice K.J., W.A.North. Creatine kinase values in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1998; 160 (Suppl 1): S30-S32
95. Finsterer J., A.Fuglsang-Frederiksen, B.Mamoli. Needle EMG of the tongue: motor unit action potential versus peak ratio analysis in limb and bulbar onset amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1997; 63(2): 175-180.
96. Finsterer J., B.Mamoli. Cerebrospinal fluid filtration in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur.J.Neurol.* 1999; 6(5): 597-600
97. Finsterer J., M.Erdorf, B.Mamoli, A.Fuglsang-Frederiksen. Needle electromyography of bulbar muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: evidence of subclinical involvement. *Neurology.* 1998; 51(5): 1417-1422
98. Fishman R.A. *Cerebrospinal fluid in Diseases of The Nervous System.* 2nd edn.Philadelphia: WB Saunders Co., 1992: 207.
99. Frank B., J.Haas, H.J.Heinze, E.Stark, T.F.Munte. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 1997; 99(2): 79-86
100. Friedlander Robert M. Role of Caspase 1 in neurologic disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57(9): 1273-1276.
101. Gascon G.G., P.Chavis, A.Yaghmour, B.Stigsby, A.Shums, P.Ozand, T.Siddique. Familial childhood primary lateral sclerosis with associated gaze paresis. *Neuropediatrics.* 1995; 26(6): 313-319
102. Gelinas Deborah. Vital capacity as an efficacy measure: Summary. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Suppl.1): S61-S62.
103. Gellera Cincia. Genetics of ALS in Italian families. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2001;2 (Suppl.1): S43-S46.
104. Giagheddu M., V.Mascia, A.Cannas, M.I.Pirastru, F.Sanna, M.G.Rachele, A.Brundu, B.Murgia. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy: an epidemiologic study. *Acta.Neurol.Scand.* 1993; 87(6): 446-454
105. Gooch Clifton L. Motor Unit Number Estimation: Pro. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Suppl.1): S93-S95.

106. Gossel C., L.Fahrmeir, B.Putz, L.M.Auer, D.P.Auer. Fiber tracking from DTI using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. *Neuroimage*. 2002; 16(2): 378-388
107. Gracham A.J., A.M.Macdonald, C.H.Hawkes. British motor neuron disease twin study. *J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry*. 1997; 62: 562-569.
108. Gredal O., M.R.Witt, K.Dekermendjian, S.E.Moller, M.Nielsen. Cerebrospinal fluid from amyotrophic lateral sclerosis has no effect on intracellular free calcium in cultured cortical neurons. *Mol.Chem.Neuropathol*. 1996; 29(2-3): 141-152
109. Grohme K., M.V.Maravic, T.Gasser, G.D.Borasio. A case of amyotrophic lateral sclerosis with a very slow progression over 44 years. *Neuromuscul. Disord*. 2001; 11(4): 414-416
110. Guilloff, R.J., B.McGregor, E.Thompson, W.Blackwood, and E.Paul. Motor neuron disease with elevated cerebrospinal fluid protein. *J.Neurol., Neurosurg. & Psychiatry*. 1980; 43: 390-396
111. Gurney Mark E., Frank B.Cutting, Ping Zhai, Adam Doble, Charles P.Taylor, Paula K.Andrus, Edward D.Hall. Benefit of Vitamin E, Riluzole, and Gabapentin in a Transgenic Model of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann. Neurol*. 1996; 39(2): 147-156.
112. Halliwell Barry. *Nutrition Reviews*. Free radicals and antioxidants: A personal view. Washington. 1994; 52(8): 253
113. Harris Edward D. Amyotrophic lateral sclerosis: A lesson in deficiency diseases. *Nutrition Reviews*. 1998; 56(3): 81-84.
114. Haslett Chris, John Savill. Why is apoptosis important to clinicians? *BJM*. 2001; 322: 1499-500.
115. Hayashi H., S.Kato, A.Kawada. Amyotrophic lateral sclerosis patients living beyond respiratory failure. *J.Neurol.Sci*. 1991; 105(1): 73-78
116. Hecht M.J., F.Fellner, C.Fellner, M.J.Hilz, D.Heuss, B.Neundorfer. MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images. *J.Neurol.Sci*. 2001; 186(1-2): 37-44

117. Hecht Martin J., F.Fellner, C.Fellner, M.J.Hilz, B.Neundorfer, D.Heuss. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J.Neurol.Sci.* 2002; 199(1-2): 59-65
118. Heintz N., H.Y.Zoghbi. Insights from mouse models into the molecular basis of neurodegeneration. *Ann.Rev.Physiol.* 2000; 62(779): 779-802
119. Hemmer B., F.X. Glocker, R.Kaiser, C.H. Lucking. G.Deuschl. Generalised motor neuron disease as an unusual manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 63: 257-258
120. Hobbs Adrian J., Annie Higgsp Salvador Moncada. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology; Palo Alto;* 1999; 39: 191-220
121. Hofmann E., G.Ochs, A.Pelzl, Metz M.Warmuth. The corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis: an MRI study. *Neuroradiology.* 1998; 40(2): 71-75
122. Hosler Betsy A., Teepu Siddique, Peter C.Sapp, Wen Sailor et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA.* 2000; 284(13): 1664-1669
123. Househam E., M.Swash. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: what scope for improvement? *J.Neurol.Sci.* 2000, 1; 180(1-2): 76-81
124. Hu M.T.M., C.M.Ellis, A.Al-Chalabi, P.N.Leigh, C.E.Shaw. Flial arm syndrome: A distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998; 65(6): 950-951
125. Hurko O., F.S.Walsh. Novel drug development for amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2000; 180(1-2): 21-28
126. Ince Paul G., Janine Tomkins, Janet Y. Slade, Nicola Thatcher, Pamela J Shaw. 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. *J.Neuropath.Exp.Neurol. Lawrence.* 1998; 57(10): 895-994

127. Ishpekova B., I.Milanov. Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and similar syndromes. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* 2000; 40: 145-149.
128. Ishpekova B., N.Klisurski, S.Novachkova, M.Dascalov. Clinical and electromyographic studies in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Acta med. Bul.*, XXVII, 2000: 12-17.
129. Iwai K., M.Yamamoto, T.Yoshihara, G.Sobue. Anticipation in amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation. *J. Neurol., Neurosurg, Psych.* 2002; 72(6): 819.
130. Iwasaki Y., K.Ikeda, M.Kinoshita. The diagnostic pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS other Motor.Neuron.Disord.* 2001; 2(3): 123-126
131. Iwasaki Y., M.Kinoshita, K.Ikeda, K.Takamiya, T.Shiojima. MRI in patients with amyotrophic lateral sclerosis: correlation with clinical features. *Int.J.Neurosci.* 1991; 59(4): 253-258
132. Iwasaki Yasuo, Ken Ikeda, Yasumitsu Ichikawa, Osamu Igarashi, Masao Kinoshita. The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2002; 104(2): 87-89
133. Jackson C.E., A.A.Amato, W.W.Bryan, G.I.Wolfe, K.Sakhaee, R.J.Barohn. Primary hyperparathyroidism and ALS: is there a relation? *Neurology.* 1998; 50(6): 1795-1799
134. Jafari H., P.Couratier, W. Camu. Motor neuron disease after electric injury. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71(2): 265-267.
135. Jost W.H., J.Osterhage, K.Schimrigh. Electromyogram of the external anal sphincter in ALS. *Europ.J.Neurol.* 1996; 3; 1: 85-86
136. Kalra S., N.R.Cashman, A.Genge, D.L.Arnold. Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy. *Neuroreport.* 1998; 9(8): 1757-1761
137. Kaniyas G.D., E.Kapaki. Trace elements, age, and sex in amyotrophic lateral sclerosis disease. *Biol.Trace.Elem.Res.* 1997; 56(2): 187-201 [abstract]

138. Kapaki E., C.Zournas, G.Kanias, T.Zambelis, A.Kakami, C.Papageorgiou  
Essential trace element alterations in amyotrophic lateral sclerosis.  
J.Neurol.Sci. 1997; 147(2): 171-175
139. Kasarskis E.J., L.Tandon, M.A.Lovell, W.D.Ehmann Aluminum, calcium,  
and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral  
sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study.  
J.Neurol.Sci. 1995; 130(2): 203-208
140. Kato S., H.Hayashi, A.Yagishita. Involvement of the frontotemporal lobe  
and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial  
computed tomography and magnetic resonance imaging. J.Neurol.Sci. 1993;  
116(1): 52-58
141. Kato S., M.Oda, H.Hayashi, A.Kawata, T.Shimizu. Participation of the  
limbic system and its associated areas in the dementia of amyotrophic lateral  
sclerosis. J.Neurol.Sci. 1994; 126(1): 62-69
142. Keep M. E.Elmer, K.S.Fong, K.Csiszar. Intrathecal cyclosporin prolongs  
survival of late-stage ALS mice. Brain.Res. 2001; 894(2): 327-331
143. Kent-Braun J.A, C.H.Walker, M.W.Weiner, R.G.Miller. Functional  
significance of upper and lower motor neuron impairment in amyotrophic  
lateral sclerosis. Muscle.Nerve. 1998, 21(6): 762-768
144. Kent-Braun J.A, R.G. Miller. Central fatigue during isometric exercise in  
amyotrophic lateral sclerosis. Muscle.Nerve. 2000, 23(6): 909-914
145. Khabazian I., J.S.Bains, D.E.Williams, J.Cheung, J.M.B.Wilson,  
B.A.Pasqualotto, S.L.Pelech, R.J.Andersen, Y.T.Wang, L.Liu, A.Nagai,  
S.U.Kim, U.K.Craig, C.A.Shaw. Isolation of various forms of sterol beta-D-  
glucoside from the seed of *Cycas circinalis*: neurotoxicity and implications for  
ALS-parkinsonism dementia complex. J.Neurochem. 2002; 82(3): 516-528
146. Kimura F., R.G.Smith, O.Delbono, O.Nyormoi, T.Schneider,  
W.Nastainczyk, F.Hofmann, E.Stefani, S.H.Appel. Amyotrophic lateral  
sclerosis patient antibodies label Ca<sup>2+</sup> channel alpha 1 subunit [see  
comments] Comment in: Ann Neurol 994; 35(2): 131-132. Ann.Neurol.  
1994; 35(2): 164-171 [abstract]

147. Kobayashi Masako, Ken Ikeda, Masao Kinoshita, Yasuo Iwasaki. Amyotrophic lateral sclerosis with supranuclear opthalmoplegia and rigidity. *Neurol.Res.* 1999; 21(7): 661-665.
148. Kokontis Lisa, Ludwig Gutmann. Current treatment of neuromuscular disease *Arch. Neurol.* 2000; 57(7): 939-943
149. Kong J., Z.Xu. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J.Neurosci.* 1998; 18(9): 3241-3250
150. Kostera-Pruszczyk A., I.Niebroj-Dobosz, B.Emeryk-Szajewska, A.Karwanska, K.Rowinska-Marcinska. Motor unit hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis vs amino acids acting as neurotransmitters. *Acta.Neurol.Scand.* 2002; 106(1): 34-38
151. Kuipers-Upmeijer J., A.E.J. de Jager , J.M. Hem, J.W. Snoek, T.W. van Weerden. Primary lateral sclerosis: Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance findings. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71(5): 615-620
152. Lacomblez L., G. Bensimon, P.N. Leigh, C. Debove, R.Bejuit, P.Triffinet, V. Meininger and ALS Study Groups I and II. ALS other Motor Neuron Disord. 2002; 3(1): 23-29.
153. Lacomblez Lucette, Gilbert Bensimon, P.Nigel Leigh, Philippe Guillet, Vincent Meininger. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1996; 347(9013): 1425-1431.
154. Lai E.C., K.J.Felice, B.W.Festoff, M.J.Gawel, D.F.Gelinas, R.Kratz, M.F.Murphy, H.M.Natter, F.H.Norris, S.A.Rudnicki. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. *Neurology.* 1997; 49(6): 1621-1630
155. Lange Dale J., Peregrine L.Murphy, Beverly Diamond, Vicki Appel, Eugene C.Lai, David S.Younger, Stanley H. Appel. Selegiline is ineffective in a collaborative double-blind, placebo-controlled trial for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 93-96.

156. Lavrnic D. A.Vidakovic, V.Miletic, R.Trikic, Z.Marinkovic, V.Rakocevic, J.Nikolic, I.Wirguin, S.A.Sadiq, S.Apostolski. Motor neuron disease and monoclonal gammopathy. *Eur.Neurol.* 1995; 35(2): 104-107
157. Lechtzin Noah, Jeffery Rothstein, Lora Clawson, Gregory B.Diette, Charles M.Wiener. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1): S5-S13.
158. Lee J.Martin. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: Possible contribution of a programmed cell death mechanism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1999; 58(5): 459-471.
159. Leigh P.N. Pathogenic Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Disorders.In: *Neurodegenerative disease, 1<sup>st</sup>Edition,* /Ed.D.B.Calve/, Philadelphia, Saunders Company, 1994: 473-488.
160. Leigh P.Nigel, Andrew Simmons, Steve Williams, Vicky Williams, Martin Turner, David Brooks. Imaging: MRS / MRI / PET / SPECT: Summary. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Suppl.1): S75-S80.
161. Li Jun, Jack Petajan, Gordon Smith, Mark Bromberg. Electromyography of sternocleidomastoid muscle in ALS: a prospective study. *Muscle.Nerve.* 2002; 25(5): 725-728
162. Li Mingwei, Victor O. Ona, Christelle Guegan, Minghua Chen et al. Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science.*2000; 288(5464): 335-339
163. Longstretch Jr W.T., V. McGuire, T. D. Koepsell, Y. Wang, G van Belle. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: A population-based case-controlled study. *Arch. Neurol.* 1998; 55(2): 201-206
164. Losy J. and M.Wender. IgG subclasses and their intrathecal synthesis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Europ.J.Neurol.* 1996; 3: 241-244
165. Louwse E.S., C.E.Visser, P.M.Bossuyt, G.J.Weverling. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS. Consortium. *J.Neurol.Sci.* 1997, 152 (Suppl 1): S10-S17

166. Ludolph A.C. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis-what is the next step? *J.Neurol.* 2000; 247: 13-18
167. Magnus T., M.Beck, R.Giess, I.Puls, M.Naumann, K.V.Toyka. Clinical Research Group for Motor Neuron Disorders, Department of Neurology, University of Wuerzburg, Germany. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle.Nerve.* 2002; 25(5): 709-714
168. Maragakis Nicholas J., Jeffrey F. Rothstein. Glutamate transporter in neurologic disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58(3): 365-370.
169. Mase G., S.Ros, A.Gemma, L.Bonfigli, N.Carraro, G.Cazzato, M.Rolfo, F.Zanconati, J. Sepcic, A.Jurjevic, D.Pirulli, M.Boniotto, S.Zezlina, S.Crovella, A.Amoroso. ALS with variable phenotypes in a six-generation family caused by leu144phe mutation in the SOD1 gene. *J.Neurol.Sci.* 2001; 191(1-2): 11-18
170. Massman Paul J., Jamie Sims, Norma Cooke, Lanny J. Haverkamp, Vicki Appel, Stanley H.Appel. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits on amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1996; 61: 450-455.
171. Masur H., U.Schulte-Oversohl, K.Papke, C.Oberwittler, J.Vollmer. Sympathetic skin response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Funct. Neurol.* 1995, 10(3): 131-135
172. Mazzini L., D.Testa, C.Balzarini, G.Mora. An open-randomized clinical trial of selegiline in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.* 1994; 241(4): 223-227
173. Mazzini L., G.Mora, C.Balzarini, M.Brigatti, I.Pirali, F.Comazzi, E.Pastore. The natural history and the effects of gabapentin in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1998; 160 (Suppl 1): S57-S63
174. Messori A., S.Trippoli, P.Becagli, G.Zaccara. Cost effectiveness of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Italian Cooperative Group for the Study of Meta-Analysis and the Osservatorio SIFO sui Farmaci. *Pharmacoeconomics.* 1999; 16(2): 153-163



175. Meyer Thomas, Christoph Munch, Stefan Liebau, Andrea Fromm et al. Splicing of the glutamate transporter EAAT2: A candidate gene of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 1998; 65(6): 954.
176. Meucci, G., G.Rossi, R.Bettini, D.Montanaro, L.Fironelli, L.Voci and F.Bianchi. Laser nephelometric evaluation of albumin, IgG and  $\alpha$ -2-macroglobulin: application to the study of alteration of the blood-brain barrier. *J. Neurol. Sci.*, 1993; 118:73-78
177. Militello Alessandra, Gaetano Vitello, Christian Lunetta, Antonio Toscano, Gianni Maiorana, Tommaso Piccoli, Vincenzo La Bella. The serum level of free testosterone is reduced in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci*. 2002; 195(1): 67-70
178. Miller Robert G. Carrell-Krusen Symposium invited lecture: Clinical trials in motor neuron diseases. *J. Child Neurol*. 1999; 14:173-179.
179. Miller R.G., D.H.Moore, D.F.Gelinas, V.Dronsky, M.Mendoza, R.J.Barohn, W.Bryan, J.Ravits, E.Yuen, H.Neville, S.Ringel, M.Bromberg, J. Petajan, A.A.Amato, C.Jackson, W.Johnson, R.Mandler, P.Bosch, B.Smith, M. Graves, M.Ross, E.J.Sorenson, P.Kelkar, G.Parry, R.Olney. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2001; 56(7): 843-848
180. Miller R.G., F.A.Jr. Anderson, W.G.Bradley, B.R.Brooks, H. Mitsumoto, T.L.Munsat, S.P. Ringel. The ALS patient care database: goals, design, and early results. ALS C.A.R.E. Study Group. *Neurology*. 2000; 54(1): 53-57
181. \*Miller R.G., J.D. Mitchell, D.H.Moore. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2001; (2): CD001447
182. Miller R.G., J.D. Mitchell, M.Lyon, D.H. Moore. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2002; (2): CD001447
183. Miscio G., F.Pisano. Sympathetic skin response in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta. Neurol.Scand*. 1998, 98(4): 276-279

184. Mitchell J.D., A.C.Gatrell, A.Al-Hamad, R.B.Davies, G. Batterby. Geographical epidemiology of residence of patients with motor neuron disease in Lancashire and south Cumbria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 1998; 65 (6):842-847.
185. Mitsumoto Hiroshi. Clinical trials: present and future. *ALS other Motor Neuron Disord*. 2001; 2 (Suppl. 1): S10-S14.
186. Miyoshi K., Y.Ohyagi, T.Amano, I.Inoue, S.Miyoshi, S.Tsuji, T.Yamada, J.Kira. [A patient with motor neuron syndrome clinically similar to amyotrophic lateral sclerosis, presenting spontaneous recovery] *Rinsho Shinkeigaku*. 2000; 40(11): 1090-1095 [abstract]
187. Mizutani T., S.Sakamaki, N.Tsuchiya, S.Kamei, H.Kohzu, R.Horiuchi, M.Ida, R.Shiozawa, T.Takasu. Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators. *Acta.Neuropathol.Berl*. 1992; 84(4): 372-377[abstract]
188. Moretti Rita, Paola Torre, Rodolfo M. Antonello, Nicola Carraro, Giuseppe Cazzato, Antonio Bava. Complex cognitive disruption in motor neuron disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2002; 14(3): 141-151.
189. Moriwaka F., K.Tashiro. [The advance in the research and therapeutic trials of amyotrophic lateral sclerosis] *Rinsho.Shinkeigaku*. 2000; 40(12): 1258-1260 [abstract]
190. Munsat T.L., J.Taft, I.M.D.Jackson, P.L.Andres, D.Hollander, L.Skerry, M.Ordman, D.Kasdon, L.Finison. Intrathecal thyrotropin-releasing hormone does not alter the progressive course of ALS: Experience with an intrathecal drug delivery system. *Neurology*. 1992; 42: 1049-1053.
191. Nagao Masahiro, Hidemi Misawa, Shuichi Kato, Shunsaku Hirai. Loss of cholinergic synapses on the spinal motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neuropath.Exp.Neurol*. 1998; 57(4): 329-333.
192. Neary D., J.S.Snowden, D.M.Mann. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J.Neurol.Sci*. 2000; 180(1-2): 15-20

193. \*Neilson S., I.Robinson, A.Alperovitch. Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J.Neurol.* 1994; 241(7): 448-455
194. Neilson.S., I.Robinson, E.H.Nymoer. Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway, 1966-1989: evidence for a susceptible subpopulation. *J.Neurol.Sci.* 1994; 122(2): 148-154
195. Nemoto H., M.Yoshimura, T.Kurihara, M.Kinoshita. A case of amyotrophic lateral sclerosis with disturbance of vertical ocular movement responding to thyrotropin releasing hormone (TRH). *Rinsho.Shinkeigaku.* 1991; 31(1): 84-86 [abstract]
196. Niebroj-Dobosz I., P.Janik, H.Kwiecinski. Effect of Riluzole on serum amino acids in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta.Neurol.Scand.* 2002; 106(1): 39-43
197. Nobile-Orazio Eduardo, Marinella Carpo, Nicoletta Meucci. Are there immunologically treatable motor neuron diseases? *ALS other Motor Neuron Disord.* 2001; 2 (Suppl.1): S23-S30.
198. Norris, F.H., W.Burns, K.S.U., E.Mukai, H.Norris. Spinal fluid cells and protein in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch.Neurol.* 1993; 50(5): 489-491
199. Oey P.Liam., Pieter E. Vos, George H. Wieneke, John H.J. Wokke, Peter J. Blankestijn, John.M. Karemaker. Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle.Nerve.* 2002, 25(3): 402-408
200. Okamoto K., S.Hirai, M.Amari, T.Iizuka, M.Watanabe, N.Murakami, M.Takatama. Oculomotor nuclear pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta.Neuropathol.Berl.* 1993; 85(5): 458-462 [abstract]
201. Olanow C.W., G.W.Arendash. Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr.Opin.Neurol.* 1994; 7(6): 548-558 [abstract]
202. Olney Richard K. Motor Unit Number Estimation (MUNE): Pro. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Suppl.1): S91-S92.

203. Onitsuka Meiko, Satoshi Mihara, Satoshi Yamamoto, Minoru Shigemori, Hideho Higashi. Nitric oxide contributes to irreversible membrane dysfunction caused by experimental ischemia in rat hippocampal CA 1 neurons. *Neurosci.Res.* 1998; 30: 7-12
204. Ono Seiitsu, Takashi Imai, Natsue Shimizu, Hachiro Nakagawa, Jianguo Hu. Ciliary neurotropic factor in skin biopsies of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1998; 352(9132): 958-959
205. Orrell Richard W. Amyotrophic lateral sclerosis & copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) gene mutations. *Neuromusc.disord.* 2000; 10: 63-68
206. Orrell Richard W., Andrew W.King, David A.Hilton, Malcolm J. Campbell, Russell J.M.Lane, Jacqueline S de Belleruche. Familial amyotrophic lateral saclerosis with a point mutation of SOD1-1: intrafamilial heterogeneity of disease duration associated with neurofibrollary tangles. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995; 59: 266-270.
207. Orrell, Richard W., Russell J.M.Lane, Roberto J.Guiloff. Recent developments in the drug treatment of motor neurone disease. *BMJ.* 1994; 309(6948): 140
208. Otero-Siliceo E., N.Arriada-Mendicoa, J.Balderrama. Juvenile familial amyotrophic lateral sclerosis: four cases with long survival. *Dev.Med.Child.Neurol.* 1998, 40(6): 425-428
209. \*Palmowski A., W.H. Jost, J. Osterhage, J.Prudlo, B.Kasmann, K.Schimrigk, K.W. Ruprecht. [Disorders of eye movement in amyotrophic lateral sclerosis-report of 2 patients]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1995, 206(3): 170-172 [abstract]
210. Palmowski, A. , W.H. Jost, J.Prudlo, J.Osterhage, B.Kasmann, K. Schimrigk, K.W. Ruprecht. Eye movement in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Ger.J.Ophthalmol.* 1995; 4(6): 355-362 [abstract]
211. Pamphlet Roger, Patricia Waley. Motor neuron uptake of low dose inorganic mercury. *J.Neurol.Sci.* 1996; 135: 63-67
212. Pioro Erik P. Imaging: MRS / MRI / PET / SPECT: Pro. ALS other Motor Neuron Dosord. 2002; 3 (Suppl.1): S71.

213. Pioro E.P., A.W.Majors, H.Mitsumoto, D.R.Nelson, T.C.Ng. 1H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate + glutamine in ALS medulla. *Neurology*. 1999; 53(1): 71-79
214. Poduslo J.F. S.L.Whelan, G.L.Curran, T.M.Wengenack. Therapeutic benefit of polyamine-modified catalase as a scavenger of hydrogen peroxide and nitric oxide in familial amyotrophic lateral sclerosis transgenics. *Ann.Neurol*. 2000; 48(6): 943-947
215. Pohl Christoph, Wolfgang Block, Jochen Karitzky, Frank Traber et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol*. 2001; 58(5): 729-735.
216. Pongratz D. The diagnostic process in ALS. *J.Neurol. Sci*. 1999; 165 (Suppl 1): S10-S13
217. Price Donald L., Sangram S. Sisodia, David R. Borchelt. Genetic neurodegenerative diseases: The human illness and transgenic models. *Science*. 1998; 282 (5391): 1079-1083
218. Pringle C.E., A.J.Hudson, D.G.Munoz, J.A.Kiernan, W.F.Brown, G.C.Ebers. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain*. 1992; 115 ( Pt 2): 495-520
219. Qureshi A., George Wilmot, Bhupesh Dihenia, Julie A.Schneider, David A. Krendel. Motor neuron disease with parkinsonism. *Arch. Neurol*. 1996; 53: 987-991.
220. Radunovic A., P.N.Leigh. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 61: 565-572.
221. Reinholz M.M., C.M.Merkle, J.F.Poduslo. Therapeutic benefits of putrescine-modified catalase in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Exp.Neurol*. 1999; 159(1): 204-216
222. Riggs Jack E. Amyotrophic lateral sclerosis, heterogeneous susceptibility, trauma, and epidemiology. *Arch.Neurol*. 1996; 53: 225-227.

223. Riggs Jack E. The latency between traumatic axonal injury and the onset of amyotrophic lateral sclerosis in young adult men. *Military medicine*. 2001; 166(8): 731-732
224. Ringel S.P., J.R.Murphy, M.K.Alderson, W.Bryan, J,D.England, R.G.Miller, J.H.Petajan, S.A.Smith, R.I.Roelofs, F.Ziter et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1993; 43(7): 1316-1322
225. Riviere Marc, Vincent Meininger, Phillippe Zeisser, Theodore Munsat. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch. Neurol*. 1998; 55(4): 526-528.
226. Rooney W.D., R.G.Miller, D.Gelinas, N.Schuff, A.A.Maudsley, M.W.Weiner. Decreased N-acetylaspartate in motor cortex and corticospinal tract in ALS. *Neurology*. 1998; 50(6): 1800-1805
227. Roman G.C. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J.Neurol.,Neurosurg.,Psych*. 1996; 61: 131-137.
228. Rowland L.P. Natural History and Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Related Motor Neuron Diseases. In: *Neurodegenerative disease*. 1<sup>st</sup> Edition, /Ed.D.B.Calve/, Philadelphia, Saunders, 1994: 507-521.
229. Rowland Lewis P. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: The clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch. Neurol*. 2001; 58(3): 512-515.
230. Rowland Lewis P., Neil A.Shneider. Amyotrophic lateral sclerosis. *N.E.J. M*. 2001; 344(22): 1688-1700
231. Rowland, L.P., R.B. Layzep. Muscular dystrophies, Atrophies and related diseases. In: *Clinical Neurology*. Vol.4, Ed.: A.B.Baker, Revised Edition. Philadelphia: Harper & Row Publisher; 1986: 12.
232. Rudkin Teresa M., L Arnold Douglas. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders *Arch. Neurol*. 1999; 56(8): 919-926.

233. Sarchielli P., G.P.Pelliccioli, R.Tarducci, P.Chiarini, O.Presciutti, G.Gobbi, V.Gallai. Magnetic resonance imaging and <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology*. 2001; 43(3): 189-197
234. Sasaki Shoichi, Hitoshi Warita, Koji Abe, Makato Iwata. Inducible nitric oxid syntetase (INOS) and nitrotyrosine immunoreactivity in the spinal cord of transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *J.Neuropath. Exp. Neurol*. 2001; 60(9): 839-846.
235. Sasaki Shoichi, Makato Iwata. Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66(5): 581-585.
236. Segawa F. [MR findings of the pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis]. *Rinsho.Shinkeigaku*. 1993; 33(8): 835-844 [abstract]
237. Segovia-Silvestre Toni, Antonio L.Andreu, Cristofol Vives-Bauza, Elena Garlia-Arumi, Carlos Cervera, Josep Gamez. A novel exon 3mutation (D76V) in the SOD1 gene associated with slowly progressive ALS. *ALS other Motor Neuron Disord*. 2002; 3(2): 69-74.
238. Shahani N, A.Nalini, Devi M.Gourie, T.R.Raju. Reactive astrogliosis in neonatal rat spinal cord after exposure to cerebrospinal fluid from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp.Neurol*. 1998; 149(1): 295-298
239. Shaw Pamela J. Science, medicine, and the future: Motor neurone disease. *BMJ*. 1999; 318(7191): 1118-1121
240. Shaw P.J., R.Williams. Serum and cerebrospinal fluid biochemical markers of ALS. *ALS other.Motor.Neuron.Disord*. 2000; 1 (Suppl 2): S61-S67
241. Shiga Y., H.Onodera, H.Shimizu, I.Kimura, A.Ohnuma, Y.Itoyama. Two consecutive fasciculation potentials having different motor unit origins are an electromyographically pathognomonic finding of ALS. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*. 2000; 40(4): 237-241
242. Shimizu T., A.Kawata, S.Kato, M.Hayashi, K.Takamoto, H.Hayashi, S.Hirai, S.Yamaguchi, T.Komori, M.Oda. Autonomic failure in ALS with novel SOD1 gene mutation. *Neurology*. 2000; 54(7): 1534-1537

243. Shy Michael E., Lewis P.Rowland, Torben Smith, Werner Trojaborg, Norman Latov, William Sherman, Michael A.Pesce, Robert E.Lovelace, E.F.Osserman. Motor neuron disease and plasma cell dyscrasia. *Neurology*. 1986; 36: 1429-1436.
244. Siciliano G., E.Pastorini, L.Pasquali, M.L.Manca, A.Iudice, L.Murri. Impaired oxidative metabolism in exercising muscle from ALS patients. *J.Neurol.Sci*. 2001, 191(1-2): 61-65
245. Siciliano Gabriele, Carla D'Avino, Alberto Del Corona, Renata Barsacchi, Claudia Kusmic, Anna Rocchi, Elena Pastorini, Luigi .Murri. Impaired oxidative metabolism and lipid peroxidation in exercising muscle from ALS patients. *ALS other Motor Neuron Disord*. 2002; 3(2): 57-62
246. Siddique T., A.Hentati. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Clin.Neurosci*. 1995-96; 3(6): 338-347
247. Siklos Laszlo, Jozsef I. Engelhardt, Maria E. Alexianu, Mark E. Gurney et al. Intracellular calcium parallels motoneuron degeneration in SOD-1 mutant mice *J.Neuropath.Exp.Neurol*. 1998; 57(6): 571-587
248. Silani V., M.Braga, V.Cardin, G.Scarlato. The pathogenesis of ALS: implications for treatment strategies. *Neurol.Neurochir.Pol*. 2001; 35 (Suppl.1): 25-39
249. Sirdofsky M.D., R.J.Hawley, H.Manz. Progressive motor neuron disease associated with electrical injury. *Muscle.Nerve*. 1991; 14(10): 977-980
250. Smith R.A., F.M.Balis, K.H.Ott, D.D.Elsberry, M.R.Sherman, M.G.Saifer. Pharmacokinetics and tolerability of ventricularly administered superoxide dismutase in monkeys and preliminary clinical observations in familial ALS. *J.Neurol.Sci*. 1995; 129 (Suppl): 13-18
251. Smith R.G., J.I.Engelhardt, J.Tajti, S.H.Appel. Experimental immune-mediated motor neuron diseases: models for human ALS. *Brain Res.Bull*. 1993; 30(3-4): 373-380



252. Smith R.G., S.Hamilton, F.Hofmann, T.Schneider, W.Nastainczyk, L.Birnbaumer, E. Stefani, S.H.Appel. Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N.E.J.M.* 1992; 327(24): 1721-1728 [abstract]
253. Snyder Solomon H., Christopher D.Ferris. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am.J.Psychiatry.* 2000; 157(11): 1738-1751
254. Sojka P., P.M.Andersen, L.Morgren. Effects of riluzole on symptom progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1997; 349(9046): 176
255. Sola Patrizia, Roberta Bedin, Federica Casoni, Patrizia Barrozi, Jessica Mandrioli, Elisa Merelli. New insights into the viral theory of amyotrophic lateral sclerosis: Study on the possible role of Kaposi's sarcoma-associated virus/human herpesvirus 8. *Europ.Neurol.* 2002; 47(2): 108-112.
256. Sood.K, D.Nag, S.V.Chandra. Role of aluminium in sporadic motor neuron disease. *Indian J.Med.Res.* 1990; 92: 9-12
257. Sorenson Eric J., Andrew P. Stalker, Leonard T. Kurland, Anthony J. Windebank. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology.* 2002; 59(2): 280-282
258. Spreux-Varoquaux Odile, Gilbert Bensimon, Lucette Lacomblez, Francois Salachas, Pierre Francois Pradat, Nadine Le Forestier, Abdellatif Marouan, Michel Dib, Vincent Meininger. 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. *J.Neurol.Sci.* 2002; 193(2): 73-78
259. Stambler N., M.Charatan, J.M.Cedarbaum. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology.* 1998; 50(1): 66-72
260. Staskin, D.R. Classification of Voiding Dysfunction. *Clinical Neurourology.* Ed.: R.J. Krane, Mike B.Siroky. 2<sup>nd</sup> Edition. Boston: Little, Brown and Company; 1991: 412, 417-420

261. Stewart H., A.Eisen, J.Road, M.Mezei, M.Weber. Electromyography of respiratory muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2001; 191(1-2): 67-73
262. Strickland Daniel, Stephen A.Smith, Gail Dolliff, Linda Goldman, Robert I.Roelofs. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 730-733.
263. Strong Michael. Biochemical markers: Summary. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3 (Suppl.1): S85-S90.
264. Strong M.J., A.J.Hudson, W.G.Alvord. Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature. *Can.J.Neurol.Sci.* 1991; 18(1): 45-58
265. Suhy J., R.G.Miller, R.Rule, N.Schuff, J.Licht, V.Dronsky, D.Gelinas, A.A.Maudsley, M.W. Weiner. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology.* 2002; 58(5): 773-779
266. Susset, J.G. Cystometry. In: *Clinical Neuro-urology.* Eds.: R.J. Krane, M.B.Siroky. 2<sup>nd</sup> Edition. Boston: Little, Brown and Company; 1991: 172 – 175.
267. Swash Michael. Pharmacoeconomics and Motor neuron disease. *J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry.* 2000; 68(4): 401-403.
268. Swerdlow Russell H. Mitochondrial DNA-related mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126(3): 271-280.
269. Takahashi H., T.Makifuchi, R.Nakano, S.Sato, T.Inuzuka, K.Sakimura, M.Mishina, Y.Honma, S.Tsuji, F.Ikuta. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Acta. Neuropathol. Berl.* 1994; 88(2): 185-188 [abstract]
270. Takehisa Yasushi, Hiroshi Ujike, Hideki Ishizu, Seishi Terada, Takashi Haraguchi et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel Leu126Ser mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene showing mild clinical features and lewy body-like inclusions. *Arch. Neurol.* 2001; 58(5): 736-740.

271. Talbot Kevin. Motor neuron disease. *Postgrad.Med.J.* 2002; 78(923): 513-519.
272. Tallon Barranco A.,Peralta L.Ayusota, F.J.Jimenez-Jimenez, J.Flores, Mezquita M. Vazquez, B.Barcelona, M.Zurdo. Forma de comienzo respiratorio de la enfermedad de motoneurona. [Respiratory form of onset of motor neuron disease] *Rev.Neurol.* 2000; 30(1): 51-53 [abstract]
273. Tanaka M., S.Kondo, S.Hirai, X.Sun, T.Yamagishi, K.Okamoto. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in progressive dementia associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1993; 120(1): 22-28
274. Tandan P. Disorders of The Upper and Lower Motor Neurons. In: *Neurology in Clinical Practice*, 2<sup>nd</sup> Edition, /Eds.:W.G.Bradly, R.B.Daroff, G.M.Fenichel, C.D.Marsden/, Boston, Butterworth-Heineman, 1996: 1843-1852.
275. Terao S., G.Sobue, T.Yasuda, T.Kachi, T.Mitsuma. [The corticospinal tract lesion of amyotrophic lateral sclerosis--magnetic resonance imaging of the spinal cord] *Rinsho.Shinkeigaku.* 1994; 34(9): 865-869 [abstract]
276. Terao S., G.Sobue, T.Yasuda, T.Kachi, M.Takahashi, T.Mitsuma. Magnetic resonance imaging of the corticospinal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 1995; 133(1-2): 66-72
277. Theys P.A., E.Peeters, W.Robberecht. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J.Neurol.* 1999; 246(6): 438-442
278. Thiel A., M.E.Pilichowska, B.Hemmerlein, H.J.Kunert, I.Lange. Kretschmar-HA; Ruther-E. [Dementia and psychotic symptoms in amyotrophic lateral sclerosis] *Nervenarzt.* 1993; 64(9): 618-622 [abstract]
279. Thijs V., E.Peeters, P.Theys, G.Matthijs, W.Robberecht. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta. Neurol. Belg.* 2000; 100(2): 84-90
280. Thompson Charles, Michael Swash. Amyotrophic lateral sclerosis: Current understanding. *J.Neurosci.Nursing.* 2001; 33(5): 245-253.

281. Thorpe J.W., I.F.Moseley, C.H.Hawkes et al. Brain and spinal cord MRI in motor neuron disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 1996; 61: 314-317.
282. Tjaden Kris, Greg S. Turner. Spectral properties of fricatives in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Speech, Language, Hearing Research*. 1997; 40(6): 1358-1372.
283. Tjaden Kris, Greg Turner. Segmental timing in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Speech, Language, Hearing Research*. 2000; 43(3): 683-696
284. Tomik B., D.Adamek, A.Lechwacka, M. Orlowiejska-Gillert, M.Bala-Slodowska, L.Glodzik-Sobanska, M.Kusiak, A.Szczudlik. ALS-Plus syndrome. A clinical and neuropathological case study. *Pol.J.Pathol*. 2000; 51(4): 191-196 [abstract]
285. Tomik B., J.Krupinski, L.Glodzik-Sobanska, M.Bala-Slodowska, W.Wszolek, M.Kusiak, A.Lechwacka. Acoustic analysis of dysarthria profile in ALS patients. *J.Neurol.Sci*. 1999; 169(1-2): 35-42 [abstract]
286. \*Traynor B.J., M.B.Codd, B.Corr, C.Forde; et al; Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes *Arch. Neurol*. 2000; 57 (1): 109-113.
287. Traynor Bryan J., Mary B.Codd, Bernadette Corr, Colm .Forde, Eithne FRost, Orla M. Hardiman. Clinical Features of Amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch. Neurol*. 2000; 57: 1171-1176
288. Turner Greg S., Kris Tjaden. Acoustic differences between content and functional words in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Speech, Language, Hearing Research*. 2000; 43(3):769-781.
289. Turner M.R., M.Bakker, P.Sham, C.E.Shaw, P.N.Leigh, Al-Chalabi. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS other Motor Neuron Disord*. 2002; 3(1): 15-21.
290. Tyagi A., B.J.Sweeney, S.Connolly. Amyotrophic lateral sclerosis associated with pregnancy. *Neurol.India*. 2001; 49(4): 413-414 [abstract]
291. Tysnes O.B., S.E.Vollset, J.A.Aarli. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta.Neurol.Scand*. 1991; 83(5): 280-285

292. Tysnes O.B., S.E.Vollset, J.P.Larsen, J.A.Aarli. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1994; 13(5): 226-235
293. Udaka F., H.Sawada, N.Seriu, K.Shindou, N.Nishitani, M.Kameyama. MRI and SPECT findings in amyotrophic lateral sclerosis. Demonstration of upper motor neurone involvement by clinical neuroimaging. *Neuroradiology*. 1992; 34(5):389-393
294. Vercelletto M., C.Delchoque, C.Magne, M.Huvet, S.Lanier, J.R.Feve. Analyse des troubles neuropsychologiques couplee a la tomographie a emission monophonique au HMPAO Tc99 m dans la sclerose laterale amyotrophique. Etude prospective de 16 cas. [Analysis of neuropsychological disorders coupled with 99m Tc-HMPAO Spect in amyotrophic lateral sclerosis. Prospective study of 16 cases] *Rev.Neurol.(Paris)*. 1999; 155(2): 141-147 [abstract]
295. Vercelletto M., C.Bertout, J.Geffriaud, J.J.Labat, C.Magne, J.R.Feve. [Frontal type dementia and amyotrophic lateral sclerosis. 3 cases with (HmPAO Tc99m) single-photon emission tomography study] *Rev.Neurol.Paris*. 1995; 151(11): 640-647
296. Vercelletto M., M.Ronin, M.Huvet, C.Magne, J.R.Feve. Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases. *Eur.J.Neurol*. 1999; 6(3): 295-299
297. Vielhaber S., D.Kunz, K.Winkler, F.R.Wiedemann, E.Kirches, H.Feistner, H.J.Heinze, C.E.Elger, W.Schubert, W.S.Kunz. Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2000; 123 (Pt 7): 1339-1348
298. Vielhaber S., K.Winkler, E.Kirches, D.Kunz, M.Buchner, H.Feistner, C.E.Elger, A.C.Ludolph, M.W.Riepe, W.S.Kunz. Visualization of defective mitochondrial function in skeletal muscle fibers of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci*. 1999; 169(1-2): 133-139
299. Vincent O., D. Rodriguez-Ithurralde. Amyotrophic lateral sclerosis and pregnancy. *J.Neurol.Sci*. 1995; 129 (Suppl.): 42-43

300. Vleminckx Vicky, Philip van Damme, Karolien Goffin, Hans Delye, Lodo van den Bosch, Wim Robberecht. Upregulation of HSP27 in a transgenic model of ALS. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 2002; 61(11): 968-974.
301. Waldemar G., S.Vorstrup, T.S.Jensen, A.Johnsen, G.Boysen. Focal reductions of cerebral blood flow in amyotrophic lateral sclerosis: a [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HMPAO SPECT study. *J.Neurol.Sci.* 1992; 107(1): 19-28
302. Walling Anne D. Amyotrophic lateral sclerosis: Lou Gehrig's disease. *Am. Family Physician.* 1999; 59(6): 1489-1496
303. Wang F.C., O.Bouquiaux, V. De Pasqua. P.J.Delwaide. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple point stimulation method. *ALS other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1): 31-38.
304. Waragai M. MRI and clinical features in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology.* 1997; 39(12): 847-851
305. Waragai Masaaki, Hitoshi Shinotoh, masataka Hayashi, Takamichi Hattori. High signal intensity on T1 weighted MRI of the anterolateral column of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 62(1): 88-91.
306. Watanabe S., K.Arasaki, H.Nagata, S.Shouji. Analysis of dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis--MRI of the tongue and formant analysis of vowels. *Rinsho.Shinkeigaku.* 1994; 34(3): 217-223 [abstract]
307. Welty D.F., G.P.Schielke, J.D.Rothstein. Potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis with gabapentin: a hypothesis. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29(11): 1164-1167
308. Westarp, M.E., H.Schreiber, M.P.Westarp, K.P.Westphal, E.Mauch, H.H.Kornhuber. Cerebral magnetic resonance imaging pathology and cerebrospinal fluid protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Clin. Neuropathol.* 1995,14(4):228-232
309. Whetsell William O. Current Concepts of Exitotoxicity. *J.Neuropath. and Exp. Neurol.* 1996; 55(1): 1-13.

310. Wiedau-Pazos Martina, Joy J. Goto, Shahrooz Rabizadeh, Edith B. Gralla et al. Altered reactivity of superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 1996; 271(5248): 515-518
311. Wiedemann F.R, K.Winkler, A.V.Kuznetsov, C.Bartels, S.Vielhaber, H.Feistner, W.S.Kunz. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci*. 1998; 156(1): 65-72
312. Williams D.B., A.J.Windebank. Motor Neuron Diseases. In: *Peripheral Neuropathy*, 3rd.Edition, /Eds.P.J.Dyck and P.K.Thomas/, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994: 1028-1050.
313. Wokke John H.J. Disease that masquerade as motor neuron disease. *Lancet*. 1996; 347(9012): 1347-1348
314. Woodall, C.J., M.H.Riding, D.I.Graham, G.B.Clements. Sequences specific for enterovirus detected in spinal cord from patients with motor neurone disease. *BMJ*. 1994; 308(6943): 1541.
315. Word Federation of Neurology / Amyotrophic Lateral Sclerosis [editorial]. Available from [www.wfnals.org](http://www.wfnals.org) [serial online] 2000-2003.
316. Yamauchi H., H.Fukuyama, Y.Ouchi, Y.Nagahama, J.Kimura,R.Asato, J. Konishi. Corpus callosum atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.Sci*. 1995; 134(1-2): 189-196
317. Younger D.S., L.P.Rowland, N.Latov, A.P.Hays, D.J.Lange, W.Sherman, G.Inghirami, M.A.Pesce, D.M.Knowles, J.Powers et al. Lymphoma, motor neuron diseases, and amyotrophic lateral sclerosis [see comments] Comment in: *Ann Neurol* 1991 Sep;30(3):431-3. *Ann.Neurol*. 1991; 29(1): 78-86 [abstract]
318. Younger D.S., L.P.Rowland, N.Latov, W.Sherman, M.Pesce, D.J.Lange, W.Trojaborg, J.R.Miller, R.E.Lovelace, A.P.Hays, T.S.Kim. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: Relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. *Neurology*. 1990; 40: 595-599.

319. Yoshida S., K.Mitani, I.Wakayama, T.Kihira, Y.Yase Bunina body formation in amyotrophic lateral sclerosis: a morphometric-statistical and trace element study featuring aluminum. *J.Neurol.Sci.* 1995; 130(1): 88-94
320. Zettl Uwe K., Reinhard Lehmitz, Eilhard Mix. *Klinische Liquordiagnostik.* Walter de Gruyter. Berlin · New York 2003.