

Antonija KRSTAIĆ\*

## AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA — „LOU GEHRIGS DISEASE“

**Sažetak:** Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) ili Charcotova bolest po francuskom neurologu, koji je među prvima opširnije opisao bolesti i izdvojio je ALS od drugih mišićnih atrofijsa, ili Lou Gehrigova bolest dobila je ime po američkom igraču bejzbola oboljelom od ove bolesti. Lou Gehrig je na vrhuncu svoje slave obolio i preminuo od ove bolesti 1941. ALS se karakterizira progresivnom degeneracijom i gubitkom motornih neurona sa ili bez slične lezije motornih jezgri mozga uz zamjenu izgubljenih stanica gliozom. Spada u skupinu bolesti motornog neurona te zahvaća i gornji i donji motorni neuron. Može se javiti familijarno ili sporadično. Obiteljska incidencija ALS-a opisana je u rijetkim publikacijama i u literaturi je imala ograničenu pozornost sve do izvješća Kurlanda i Muldera iz 1955, koji sugerira da ALS može biti obiteljski u gotovo 10% slučajeva. Sve veći broj dokaza iz kliničkih istraživanja sugerira da ALS ima više uzroka s važnom, iako raznolikom, genetskom komponentom. Dostupni podaci sugeriraju da genetski rizik za ALS vjerojatno predstavlja kombinirane učinke jednog ili više gena koji utvrđuju ukupnu genetsku osjetljivost osobe, djelujući u sprezi s okolišnim i slučajnim učincima, koji dovode do pojave bolesti.

**Ključne riječi:** *amiotrofična lateralna skleroza, Lou Gehrigova bolest, bolest motornih neurona*

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativna bolest, koju karakterizira progresivna mišićna slabost. Opisana je još u devetnaestom stoljeću, a poznatija je postala kada je američki igrač bejzbola Lou Gehrig obolio od nje sredinom dvadesetog stoljeća. „Amiotrofična“, navodi Charcot, termin je koji se odnosi na denervacijsku atrofijsu mišića zbog degeneracije neurona prednjeg roga medulle spinalis. Termin „lateralna skleroza“ odnosi se na sklerozu kortikospinalnog puta uslijed degeneracije motornih

---

\* Antonija Krstaić, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za traumatologiju, Zagreb

neurona u primarnog motornog korteksa i zamjene sa glija stanicama. Spada u skupinu bolesti motornog neurona te zahvaća i gornji i donji motorni neuron. Prvi znak bolesti može biti asimetrična slabost i atrofija mišića ekstremiteta ili se najprije javljaju bulbarni simptomi. Bolest je progresivna i atrofija postepeno zahvaća sve mišiće. Disfagija, fascikulacije, slabost mišića i disartrija najčešći su simptomi, a oboljeli najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije. Bulbarni oblik bolesti brže progredira i nakon 2 do 3 godine dolazi do zatajavanja disanja, dok je kod spinalnog oblika bolesti preživljavanje nešto duže, 3 do 5 godina. [1, 2]

Može se javiti obiteljno ili sporadično. Prosječna dob početka bolesti je 56 godina. Incidencija ALS-a u Evropi je 2–3/100.000 u općoj populaciji. ALS u 90% slučajeva nastaje sporadično (SALS), dok je 10% obiteljno (FALS). Današnja saznanja govore u prilog hipotezi o složenom gensko-okolišnom međudjelovanju kao uzroku degeneraciji motornih neurona. Uzrok nastanka ALS-a nije poznat, ali smatra se da, uz genetsku mutaciju, on može biti i oksidativni stres ili toksičnost glutamata, poremećaj imunoloških procesa, djelovanje neurotrofičnih čimbenika i čimbenika okoline (teški metali, pesticidi, trauma). Epidemiološka istraživanja uočila su moguću povezanost između ALS-a i pušenja, mehaničke traume, fizičke aktivnosti, izlaganja elektromagnetnom polju, ionizirajućeg zračenja, utjecaja pesticida i herbicida, utjecaja virusnih infekcija, teških metala olova, žive, aluminija, cinka, selenija. [3–9] Primjena molekularno genetskih tehnika na ALS-u, obilježena izvješćem iz 1993. godine o povezanosti gena superoksid dismutaze 1 (SOD1) u obiteljskom ALS-u, signalizirala je sve veći fokus na genetiku u ALS-u kao sredstvo za stjecanje uvida u patogenezu bolesti, identificiranje terapijskih ciljeva i olakšavanje dijagnoze. [10] Sve veći broj dokaza iz kliničkih istraživanja sugerira da ALS ima više uzroka s važnom, iako raznolikom, genetskom komponentom. Genetski čimbenici u ALS-u kreću se od visoko penetrantnih varijanti gena povezanih s ALS-om do varijanti sekvence s naizgled ograničenim utjecajem na podložnost bolesti. Fenotipovi povezani s ovim varijantama sekvence uključuju klasični ALS, primarnu lateralnu sklerozu (PLS) i progresivnu mišićnu atrofiju (PMA). Važna „ekstramotorna“ značajka, povezana s nekim varijantama gena povezanih s ALS-om, frontotemporalna je demencija (FTD), koja se može razviti uz, prije ili nakon pojave motoričkih znakova kod ALS-a, te samo kao FTD. Manje uobičajene kliničke značajke povezane s nekim varijantama gena povezanih s ALS-om uključuju ekstrapiramidne značajke i miopatiju inkluzijskih tjelešaca. Dok je obiteljski ALS uglavnom poremećaj s početkom u odraslih, nekoliko gena povezanih s ALS-om može imati fenotipove karakterizirane juvenilnim početkom. Sve se više, kao zasebni

oblik ALS-a, spominje i juvenilni ALS (JALS), a koristi se za osobe oboljele prije 25. godine života.

U 20% familijarnih oblika i u 5% sporadičnih oblika ALS-a nađena je mutacija gena koji kodira enzim Zn/Cu superoksid dizmutazu (SOD1), snažni antioksidans, poznat kao ALS1. Ostali geni koji su najčešće uključeni u ovaj oblik ALS-a su C9orf72, FUS (ALS6) i TARDBP (ALS10). ALS se u 5–10% slučajeva pojavljuje familijarno (FALS) i tada je odnos oboljelih muškaraca i žena 1:1. Najčešće se nasljeđuje autosomno dominantno, no postoje autosomno recesivni i X-vezani oblici bolesti. Cilj genetičkih istraživanja je otkrivanje gena odgovornog za nastanak bolesti. U 20% pacijenata s autosomno dominantnim oblikom FALS-a i u 2% sa sporadičnim oblikom ALS-a utvrđena je mutacija gena na 21. kromosomu (21q22.1), koji kodira enzim Cu/Zn superoksid dizmutazu (SOD1). SOD1 je snažan antioksidans, koji štiti stanicu od slobodnih radikala, koji su visoko reaktivni i štetni stanični proizvodi i mogu uzrokovati preranu smrt stanice. SOD1 gen bio je prvi opisan mutirani gen u ALS-u, otkriven 1991. godine. Mutacija gena umanjuje enzimsku aktivnost SOD1 za oko 50% i nastaje sporo propadanje neurona. Istraživanja su pokazala da je dio mutacija lokaliziran u mitohondrijima u kojima tvori proteinske agregate štetne za neurone. U kralježničnoj moždini oboljelih od ALS-a nađene su biokemijske i morfološke mitohondrijske abnormalnosti. Mitohondrijska disfunkcija ne nalazi se samo u neuronima, već i u drugim tkivima, poput skeletnih mišića. Nađeno je preko 100 mutacija SOD1 gena. [11–15] „Chromosome 9 open reading frame 72“ (C9ORF72) / Ponavljanje heksanukleotida GGGGCC u prvom intronu gena koji kodira protein nepoznate funkcije na kromosomu 9, C9ORF72, najčešća je varijanta gena povezana s FALS-om, pronađena u 40% FALS-a i oko 6–8% pacijenata sa SALS-om. Povećanje ovih ponavljanja od  $\leq 23$  kod zdravih ljudi do 1000 kod oboljelih.

Fenotipovi „C9FTD/ALS“ uključuju klasični ALS (rijetko PMA ili PLS), ALS/FTD i FTD, kao i fenotipovi Parkinsonove i Huntingtonove bolesti, koji ne reagiraju na dopu. FTD ili manje teško frontotemporalno kognitivno oštećenje u bolesnika s C9FTD/ALS-om s ALS-om može se pojaviti prije ili nakon pojave motoričkih znakova u do 50% bolesnika. Nasljeđivanje je autosomno dominantno s nepotpunom penetracijom; srednja dob početka bolesti je 58 godina, u rasponu od 4. do 9. desetljeća.

Identifikacija varijanti TARDBP-a u bolesnika s ALS-om uslijedila je nakon otkrića iz 2006. godine da su neuronske citoplazmatske inkluzije imunoreaktivne na ubikvitin, patološki znak u većini slučajeva FALS-a i SALS-a, također su imunoreaktivne na TDP-43. Oko polovice bolesnika s patološki dokazanom frontotemporalnom lobarnom degeneracijom (FTLD),

patološka osnova za klinički sindrom FTD) imaju slične TAR DNA binding protein 43 (TDP-43). TDP-43 imunoreaktivne inkluzije uspostavile su patološku vezu između ALS-a i FTD-a i dovele do koncepta da ALS, ALS-FTD i FTD predstavljaju klinički i patološki spektar, koji se naziva TDP-43 proteinopatije. Varijante gena u TARDBP-u, koji kodira 43-kD TAR DNA vezujući protein 43 (TDP-43), nalaze se u približno 4% FALS-a i 1% SALS-a, s određenim regionalnim varijacijama. TDP-43 regulira ekspresiju gena i spajanje RNA-a. Dostupni dokazi upućuju na to da se disregulacija ekspresije gena, uključujući spajanje RNA-a, pripisuje patogenim varijantama TARDBP-a, u kombinaciji s toksičnim pojačanjem funkcije mutiranog proteina TDP-43, doprinose neurodegeneraciji.

Varijante gena (FUS) povezane su s autosomno dominantnim ALS-om u oko 4% bolesnika s FALS-om i 1% pacijenata sa SALS-om. Patogene varijante FUS-a uključuju točkaste mutacije i druge strukturne defekte, a značajne su po nekoliko izvješća koja potvrđuju de novo mutacije povezane s ALS-om. Nasljeđivanje je autosomno dominantno, osim jedne obitelji s prividnim autosomno recesivnim nasljeđivanjem. Fenotipovi ALS-a uključuju ALS s početkom u odraslih, ALS/FTD i juvenilni ALS, a rijetko kao čisti FTD. Prijavljena je i jedna obitelj s FUS „ALS-plus“ sindromom s očnim, autonomnim i cerebralnim značajkama. Progresija bolesti kod juvenilnog FUS ALS-a obično je brza, bez razvoja FTD. Patološka obilježja FUS ALS-a kod odraslih u post mortem mozgu i leđnoj moždini uključuju abnormalne proteinske agregate imunoreaktivne na FUS, uglavnom u citoplazmi, ali i u jezgrama neurona i glije. Juvenilni početak FUS ALS-a pokazuje karakterističnu patologiju obilježenu neuronskim bazofilnim inkluzijama imunoreaktivnim na FUS protein; slična je patologija prijavljena u FUS FTD s početkom u odraslih.

Mutacija ubikvilina 2 (gen UBQLN2) otkrivena je kao uzrok X vezanog ALS-a i ALS-a s frontotemporalnom demencijom. Mutacija za profilin 1 (PFN) gen otkrivena je kod familijarnog oblika. Mehanizmi u patofiziologiji ALS-a i mehanizmi koji vode u patogenezu, odnosno sam početak bolesti i dalje su nepoznati, vjerojatno više od navedenih mehanizama sudjeluje u patogenezi. Pretpostavlja se da abnormalan gen ili produkt gena igra ulogu u trigeriranju početka bolesti kod nasljednog oblika i vjerojatno ima ulogu u progresiji bolesti, iako sama činjenica da postoji abnormalan gen, nije dovoljna da se razvije bolest. Dokaz tome je što neki nosioci abnormalnog gena nikad ne razviju bolest. Kao što i prisutnost normalnog gena, ne mora značiti da se ne može razviti sporadični oblik bolesti. [16–22]

Ne postoji specifični biomarker pri dijagnostici ALS-a pa se nastoje prvo isključiti sve ostale dijagnoze koje mogu imati slične ili iste simptome. Dijagnoza ALS-a temelji se na kliničkoj slici, elektrodijagnostičkom testiranju

i isključenju stanja koja mogu imitirati ALS. Progresija simptoma i znakova oštećenja gornjih i/ili donjih motornih neurona jedna je od najvažnijih značajki bolesti. Kako bolest sve više napreduje, pacijent razvija karakterističnu kliničku sliku kombinacije znakova oštećenja gornjeg i donjeg motornog neurona. Klinička slika okarakterizirana je progresivnim gubitkom mišićne mase i snage, fascikulacijama, spasticitetom, hiperrefleksijom i ekstenzornim plantarnim odgovorom (pozitivan znak Babinski refleksa), kao i razvojem dizatrije i disfagije. Konačno su zahvaćeni svi voljni mišići i pacijenti gube snagu i mogućnost micanja rukama, nogama i cijelim tijelom. Ne mogu samostalno stajati, hodati, ustati iz kreveta niti samostalno jesti. Poteškoće u žvakanju i gutanju povećavaju rizik od gušenja. Kada se razvije slabost dijafragme i interkostalnih mišića, pacijenti više ne mogu samostalno disati. U završnoj fazi bolesti, pacijentu je nužno ugraditi respirator kako bi se na potpomognut način omogućilo disanje, odnosno ugradnja PEG-a / sonde za hranjenje. Većina oboljelih na kraju umire zbog respiratorne insuficijencije, najčešće unutar 2 do 5 godina od početka simptoma, no 10% pacijenata preživi 10 ili više godina. Kada se bolest ranije pojavi, može se očekivati duži vijek preživljavanja. Početkom bolesti simptomi koji se javljaju su uglavnom neprimjetni, pa su često zanemareni. Bolest je okarakterizirana progresivnom mišićnom slabošću u rukama, nogama i mišićima odgovornim za disanje, govor i gutanje. Jedan od prvih znakova zahvaćenosti gornjeg motoneurona GMN-a je gubitak fine motorike, uz razvoj spasticiteta na mišićima. Spastičnost je stanje povišenog mišićnog tonusa. Javlja se fenomen džepnog nožića. Pojačani miotatski refleksi znak su zahvaćenosti GMN-a i posljedica su nedostatne inhibicije zbog disfunkcije GMN-a, tako da je potreban mali podražaj kako bi se izazvao refleks. Prisutni su patološki refleksi, poput Babinskog i Hoffmanova znaka. Kada je zahvaćen kortikobulbarni put, koji kontrolira mišiće za govor, žvakanje i gutanje, javlja se spastička bulbarna paraliza (pseudobulbarna paraliza) uz disfagiju i dizatriju. Česta je i slaba emocionalna kontrola karakterizirana spontananim napadajima smijeha i plača. Ovaj fenomen nastaje zbog gubitka inhibicije motornih neurona limbičkog sustava koji kontroliraju primitivnu vokalizaciju (smijanje i plakanje) i naziva se pseudobulbarni afekt. Ovisno o početnim simptomima kod otprilike 2/3 oboljelih javlja se spinalni oblik bolesti kod kojega su početni simptomi slabost, a potom atrofija malih mišića šaka; u 1/3 pacijenata javlja se bulbarni oblik bolesti, koji započinje smetnjama pri gutanju i govoru dok u oko 5% slučajeva bolest započinje izoliranom slabošću respiratornih mišića, koja se manifestira dispnejom, ortopnejom, nesanicom, jutarnjom glavoboljom, umorom, anoreksijom, slabom koncentracijom i čestim promjenama raspoloženja.

Zahvaćenost donjeg motoneurona DMN-a također se očituje mišićnom slabošću i atrofijama. Najčešće je izražena na mišićima šaka, nadlaktica i ramenog obruča te mišićima potkoljenica i stopala. Miotatski refleksi su oslabljeni ili ugašeni uz hipotonus mišića. Javljaju se fascikulacije u mišićima koje ponekad mogu biti teško uočljive. Perkusijom neurološkim čekićem mogu se izazvati kada su ruka ili noga opušteni. Smatra se da su posljedica denervacije. Ako se kliničkim pregledom ne mogu ustanoviti, utvrđuju se elektromiografijom. Grčevi mišića još su jedan od znakova zahvaćenosti DMN-a. Smatra se da nastaju hiperekscitabilnošću motornih aksona. Javljaju se na atipičnim mjestima poput bokova, ruku, šaka, abdomena, vrata, mandibule, pa čak i jezika. Neurološke simptome i znakove degeneracije motoneurona moždanog debla nazivamo bulbarna paraliza. Kod osoba s bulbarnim oblikom ALS-a dolazi do brže progresije simptoma. Mišići koji kontroliraju govor, žvakanje i gutanje inerviraju VII. moždani živac (n. facialis), IX. moždani živac (n. glossopharyngeus), X. moždani živac (n. vagus) i XII. moždani živac (n. hypoglossus), čiji su motorni neuroni smješteni u jezgrama moždanog debla, te može biti zahvaćen i motorni dio V. moždanog živca (n. trigeminus), koji kontrolira mišiće za žvakanje i pokrete mandibule. Kada su zahvaćeni bulbarni mišići, vidimo slabost mišića lica. Površina jezika često je nepravilna zbog atrofije i mogu se uočiti fascikulacije. Javljaju se dizartrijska, disfagijska, disfonijska zbog slabosti mišića uključenih u stvaranje zvuka i govora. U oboljelih se javlja otežano gutanje krute i tekuće hrane, uz mogućnost aspiracije hrane i opasnosti od razvoja aspiracijske pneumonije. Također zbog atrofije i gubitka mišića, otežanog gutanja krute i tekuće hrane, dolazi do gubitka tjelesne težine, javlja se umor i pacijenti postaju sve slabiji i sve teže pokretni. ALS je progresivna bolest i svaki izostanak pogoršanja i progresije kliničke slike dovodi u pitanje dijagnozu ALS. Dijagnostikom treba isključiti druge bolesti koje mogu uzrokovati slične ili iste simptome, pa do postavljanja konačne dijagnoze prođe i do godina i pol dana, što je vrlo poražavajuće, s obzirom na veoma progresivnu bolest i spoznaju da oboljeli u prosjeku umiru u roku 3–5 godina. Prilikom dijagnosticiranja koriste se revidirani kriteriji El Escorial. [24–26]

#### KRITERIJI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE ALS-a EL ESCORIAL

S ciljem da se postave smjernice u diagnosticiranju ALS-a, postavljeni su 1994. godine kriteriji El Escorial, koji su potom revidirani 1998. godine. Ti se kriteriji prvenstveno odnose na kliničku sliku i čine zlatni standard dijagnoze ALS-a. Revidirani kriteriji El Escorial daju značaj nalazu elektromiografije i neurografije u postavljanju dijagnoze ALS-a.

Revidirani kriteriji El Escorial:

**Klinički siguran ALS** — znakovi oštećenja GMN-a i DMN-a u tri regije.

**Klinički definitivan ALS** — laboratorijski podržan, znakovi GMN-a i/ili DMN-a u jednoj regiji i nalaz genetske obrade da je pacijent nositelj patološkog gena.

**Klinički vjerojatan ALS** — znakovi GMN-a i/ili DMN-a u dvije regije sa znakovima GMN-a rostralno od znakova DMN-a.

**Klinički vjerojatan ALS** — laboratorijski podržan, znakovi GMN-a u jednoj ili više regija i znakovi DMN-a u nalazu EMG-a u najmanje dvije regije.

**Klinički moguć ALS** — znakovi GMN-a i DMN-a u jednoj regiji ili znakovi GMN-a u dvije regije ili znakovi GMN-a i DMN-a u dvije regije bez znakova GMN-a rostralno od znakova DMN-a.

Svim pacijentima kod kojih postoji sumnja na ALS potrebno je napraviti i elektrofiziološku dijagnostiku, kako bi se dokazalo oštećenje donjih motornih neurona i isključili slični sindromi. Prve kriterije za elektrofiziološku dijagnostiku objavio je Lambert 1957. i 1969. godine. Revizija dijagnostičkih kriterija El Escorial predložila je elektrofiziološke kriterije za dijagnozu ALS-a na Awaji otoku u Japanu, 2006. godine. Elektromiografija (EMG) je neurofiziološka metoda za analizu akcijskih potencijala motornih jedinica, koju čine alfa motoneuron prednjeg roga kralježnične moždine, njegov akson i svi ogranci s pripadajućim mišićnim vlaknima. Elektromiografijom utvrđuje se disfunkcija DMN-a u barem dvije od četiri regije: moždano deblo (kranijski motorni živci), vratni, torakalni i slabinski dio (motorni neuroni prednjih rogova kralježnične moždine). Promjene koje se registriraju obuhvaćaju pojavu abnormalne spontane aktivnosti kao znak akutne denervacije i teške degeneracije DMN-a. Kod maksimalne voljne kontrakcije registrira se prorijeđeni inervacijski uzorak akcijskih potencijala visokih amplituda i produženog trajanja (gigantski potencijali). Elektroneurografskim pregledom ispituje se brzine i amplitude motornih i senzornih živaca kako bi se isključili poremećaji perifernog živca (aksonalna motorna polineuropatija, multifokalna motorna neuropatija), koji imitiraju simptome ALS-a. U ALS-u je brzina provodljivosti motornih i osjetnih živaca najčešće normalna. [27–30] Riluzol je jedini učinkoviti lijek koji produžuje vrijeme preživljavanja za prosječno 3 mjeseca, koji je FDA 1995. godine odobrila. Riluzol je antagonist glutamata koji, smanjujući razinu glutamata, reducira oštećenje motornih neurona, te je jedini lijek za koji su klinička istraživanja pokazala statistički značajno produljenje života u pacijenata s ALS-om. Osim što produljuje trajanje života za prosječno tri mjeseca, produljuje i vrijeme potrebno za ventilacijsku potporu. Riluzol je promijenio nihilistički terapijski stav

liječnika u liječenju ALS-a. Uzima se u dozi od 100 mg na dan i sastavni je dio svih smjernica za liječenje ove bolesti. Lijek je relativno dobro podnošljiv s nuspojavama kao što su astenija, mučnina i rijetko oštećenje jetre, stoga je bitno redovito pratiti jetrene probe tijekom uzimanja terapije. [30–32] Od 2017. godine odobren je i lijek edaravon, ali isključivo u SAD nakon male randomizirane kliničke studije provedene u Japanu na bolesnicima oboljelim od ALS-a u ranom stadiju bolesti. Bolesnici su primali edaravon u razdoblju od 6 mjeseci. Edaravon (MCI-186) ALS 19 studijska grupa izvijestila je o sigurnosti i djelotvornosti edaravona u fazi 3 studije na bolesnike s ranim stadijem amiotrofične lateralne skleroze. Primarna krajnja točka bila je promjena rezultata Revidirane skale funkcionalne ocjene amiotrofične lateralne skleroze (ALSFRS-R) od početne vrijednosti do 24 tjedna nakon randomizacije. Prije randomizacije, pacijenti su ušli u razdoblje promatranja od 12 tjedana, a oni pacijenti sa smanjenjem ALSFRS-R rezultata 1–4 boda nasumično su raspoređeni da primaju edaravon ili placebo. USA 2017 FDA odobrila nakon pada 33% napredovanja invaliditeta mjernih ALS FRS R score (faza 3 CT). Mehanizam djelovanja edaravon lijeka nije potpuno razjašnjen, ali smatra se da djeluje na oksidativni stres, kao jedan od mogućih okidača za razvoj amiotrofične lateralne skleroze. Za sada lijek nije u širokoj primjeni i koristi se isključivo u ranom stadiju ALS-a. [33] Ostala terapija je simptomatska. Svrha ove terapije je ublažiti komplikacije i unaprijediti kvalitet života oboljelog. Multidisciplinarni pristup iznimno je važan za oboljelog i za sve osobe koje o njemu brinu. Stručni tim čine liječnici, farmakolozi, fizioterapeuti, radni i govorni terapeuti, psiholozi, psihijatri, nutricionisti, socijalni radnici i medicinske sestre s iskustvom palijativne skrbi. Skrb o pacijentu pred kraj života, nutritivna i ventilacijska potpora tijekom posljednjeg stadija bolesti važni su aspekti liječenja.

Optimalni tretman temelji se na liječenju simptoma i održavanju kvaliteta života, osiguranih u multidisciplinarnom okruženju. [34, 35]

## LITERATURA:

- [1] Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 647–53.
- [2] Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJ. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscular Dis* 2012; 2012: 1–14.
- [3] Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3–9. 6. Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology of amiotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2009; 165: 627–40.



- 
- [4] De Jong SW, Huisman MH, Sutedja NA, Van der Kooij AJ, De Visser M, Schelhaas HJ, i sur. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2012 Aug 1. 176(3): 233–9.
  - [5] Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2003 Jul-Aug. 22(4): 217–28.
  - [6] Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain.* 2005 Mar. 128: 472–6.
  - [7] Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci.* 2007 Nov 15. 262(1–2): 45–53.
  - [8] Belli S, Vanacore N. Sports and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008 Jun 15. 269(1–2): 191; author reply 191–2.
  - [9] Peters TL, Fang F, Weibull CE, Sandler DP, Kamel F, Ye W. Severe head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 May. 14(4): 267–72.
  - [10] Armon C. Epidemiology of ALS/MND. Shaw P and Strong M, eds. *Motor Neuron Disorders.* Elsevier Sciences: 2003, 167–206.
  - [11] Fogh I, Rijdsdijk F, Andersen PM, Sham PC, Knight J, Neale B, i sur. Age at onset in sod1-mediated amyotrophic lateral sclerosis shows familiarity. *Neurogenetics.* 2007 Aug. 8(3): 235–6.
  - [12] Saeed M, Yang Y, Deng HX, et al. Age and founder effect of SOD1 A4V mutation causing ALS. *Neurology.* 2009 May 12. 72(19): 1634–9.
  - [13] Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012 Sep. 124(3): 339–52.
  - [14] Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, i sur. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol.* 2007 May. 61(5): 427–34.
  - [15] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, i sur. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2008 Mar 21. 319(5870): 1668–72. 49.
  - [16] Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, i sur. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2008. 40(5): 572–4.
  - [17] Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, i sur. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 2008 May. 7(5): 409–16.
  - [18] Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, i sur. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2009. 117(2): 125–36.
  - [19] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, i sur. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011 Oct 20. 72(2): 245–56.
  - [20] Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, i sur. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011 Oct 20. 72(2): 257–68.

- [21] Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, i sur. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS + /-FTD in Europe and has a single founder. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan. 21(1): 102–8.
- [22] Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, i sur. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature.* 2011 Aug 21. 477(7363): 211–5. 50.
- [23] Wu CH, Fallini C, Ticozzi N, Keagle PJ, Sapp PC, Piotrowska K, i sur. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2012 Aug 23. 488(7412): 499–503.
- [24] Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, i sur. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology.* 2009 Mar 24. 72(12): 1087–94.
- [25] Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, i sur. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology.* 2009 Nov 17. 73(20): 1686–92.
- [26] Mira Bučuk, Kristina Dijan, Zoran Tomić, Ivan Sonnenschein Amiotrofična lateralna skleroza, Amyotrophic lateral sclerosis medicina fluminensis 2014, Vol. 50, No. 1, p. 7–20.
- [27] Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; 1: 293–9.
- [28] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008 Mar; 119(3): 497–503.
- [29] Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial „Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis“ workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124(Suppl): 96–107.
- [30] Ervina Bilić, Dubravka Jurenić, Marija Žagar, Davorka Vranješ. Prijedlog dijagnostičkih i terapijskih smjernica u liječenju amiotrofične lateralne skleroze (ALS) [online]. Dostupno na: <http://hdnrmb.mef.hr/sites/default/files/ALS.pdf>, datum pristupa: 21. 07. 2018.
- [31] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3. 330(9): 585–91. 51.
- [32] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Riluzole Study Group II. *Lancet.* 1996 May 25. 347(9013): 1425–31.
- [33] Writing Group for the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group — Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 505–512.
- [34] Shoemaker CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 629–31.
- [35] Bilić E. Palijativna skrb za oboljele od neuromuskularnih bolesti. *Neurol Croat* 2011; 60: 155–63.

Antonija Krstačić

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS — THE LOU GEHRIG'S DISEASE

*Summary*

Amyotrophic lateral sclerosis or Charcot's disease according to the French neurologist who was among the first described the disease in more detail and distinguish ALS from other muscular atrophies, or Lou Gehrig's disease was named according the American baseball player who suffered from this disease. At the height of his fame, Lou Gehrig died in 1941. ALS is characterized by progressive degeneration and loss of motor neurons with or without similar lesions of the motor nuclei of the brain, with the replacement of lost cells by gliosis. It belongs to the group of motor neuron diseases and affects both the upper and lower motor neuron. It can occur familiarly or sporadically. The familial incidence of ALS has been described in rare publications and has received limited attention in the literature since the 1955 report by Kurland and Mulder, which suggested that ALS may be familial in nearly 10% of cases. A growing body of evidence from clinical research suggests that ALS has multiple causes with an important, albeit diverse, genetic component. Available data indicate that genetic risk for ALS likely represents the combined effects of 1 or more genes that determine a person's overall genetic susceptibility, acting in conjunction with environmental and chance effects that lead to the onset of the disease.

*Key words:* amyotrophic lateral sclerosis, Lou Gehrig's disease, motor neuron disease

