

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

др Светлана И. Костић Дедић

**ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ
И ЊИХОВА КОРЕЛАЦИЈА СА
ПРЕЖИВЉАВАЊЕМ БОЛЕСНИКА СА
АМИОТРОФИЧНОМ ЛАТЕРАЛНОМ
СКЛЕРОЗОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2013.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

др Светлана И. Костић Дедић

**ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ
И ЊИХОВА КОРЕЛАЦИЈА СА
ПРЕЖИВЉАВАЊЕМ БОЛЕСНИКА СА
АМИОТРОФИЧНОМ ЛАТЕРАЛНОМ
СКЛЕРОЗОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

dr Svetlana I. Kostić Dedić

**PROGNOSTICAL FACTORS AND
CORELATION WITH THE SURVIVAL OF
PATIENTS WITH
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Ментор за израду докторске дисертације је

Проф. др. Зорица Стевић, Медицински факултет, Универзитета у Београду,

Комисија за одбрану докторске дисертације је у саставу:

1. Проф. др. Драгана Лаврнић, Медицински факултет, Универзитета у Београду,

2. Проф. др. Видосава Стојановић Ракочевић, Медицински факултет, Универзитета у Београду,

3. Проф. др. Милан Цвијановић, Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду.

Датум одбране:

Захвалност

Пре свих, мом ментору, Проф.др. Зорици Стевић, захваљујем на стручној помоћи у осмишљавању и руковођењу овим истраживањем. Без њене несебичне помоћи, преданости и доступности, овај рад не би био доведен до краја.

Захваљујем на помоћи у прикупљању података колегама:

Проф. др. Ранку Раичевићу и Доц. др. Весни Мартић са Војномедицинске академије,

др. Весни Вулетин-Лекић и др. Милошу Вучинићу из Клиничко-болничког центра „Земун“ и

Др. сци мед. Драгани Кулић Обрадовић и Др.сци мед. Сањи Медић из Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић“.

Захвална сам драгом Проф. др. Велимиру Дедићу на драгоценим сугестијама и статистичкој обради података.

Хвала мојим колегама са посла, клиничког одељења неурологије Клиничко-болничког центра „Звездара“ а нарочито Проф. др. Вери Цвијановић.

На крају, бескрајно сам захвална својим родитељима на непрестаној подршци и инспирацији.

“nauka se izgrađuje sabiranjem činjenica,
kao što se kuća gradi iz kamena,
ali jednostavno gomilanje činjenica nije nauka,
kao što ni hrpa kamenja nije kuća“

Poincaré

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ И ЊИХОВА КОРЕЛАЦИЈА

СА ПРЕЖИВЉАВАЊЕМ БОЛЕСНИКА СА

АМИОТРОФИЧНОМ ЛАТЕРАЛНОМ СКЛЕРОЗОМ

РЕЗИМЕ

УВОД: Амиотрофична латерална склероза (ALS) је прогресивно неуродегенеративно оболење са просечним средњим временом преживљавања од 3 године. Код појединих болесника је, међутим, преживљавање дуже. С обзиром на брз и фаталан ток болести, значајно је идентификовати прогностичке факторе преживљавања у циљу оптималне употребе медицинских и друштвених ресурса.

ЦИЉ РАДА: установити могуће факторе дужег преживљавања болесника са ALS у тренутку постављања дијагнозе, током 17 –огодишњег праћења на територији Београда.

МЕТОДЕ РАДА: испитивано је 325 болесника са пребивалиштем у Београду који су дијагностиковани у периоду од јануара 1992. до децембра 2009. године. Преживљавање је процењивано Карпан-Мејег-овом методом. Прогностичке факторе смо издвојили применом Сох-ог пропорционалног регресионог модела.

РЕЗУЛТАТИ: До краја децембра 2009.г. укупно је 267 болесника са ALS умрло (82.2%). Медиана времена преживљавања је 3 године (95%CI 2.86-3.14). Средње време трајања болести од почетка првих симптома је 4.35 ± 0.20 година. Средње животно доба на почетку болести је 57.74 ± 11.46 година док је средње животно доба приликом постављања дијагнозе 59.21 ± 11.26 година. Булбарни почетак је регистрован код 84 (25.8%) болесника, спинални почетак код 241 (74.1%). Код болесника са спиналним почетком је средње време трајања ALS 4.5 ± 0.2 година, било значајно дуже у односу на болеснике са булбарним почетком (3.7 ± 0.4 година, $p=0.016$). Иако је дуже средње време трајања болести код мушкараца (4.40 ± 0.3 година) у односу на жене (4.2 ± 0.3 година), пол нема утицаја на преживљавање у нашој кохорти ($p>0.05$). Сох-овом поцедуром је утврђено да су: млађе животно доба на почетку болести, дуже дијагностичко кашњење, виши ALSFRS скор приликом дијагностиковања и рана примена рилузола у статистички значајној корелацији са дужим преживљавањем.

ЗАКЉУЧАК: Млађе животно доба на почетку болести и дуже дијагностичко кашњење су прогностички фактори дужег преживљавања болесника са ALS који су регистровани и у студијама других аутора. Већа вредност ALSFRS скорa у моменту постављања дијагнозе и рана примена рилузола су додатни прогностички фактори дужег преживљавања. Старије животно доба на почетку болести и булбарни почетак болести су фактори лошије прогнозе у нашој кохорти болесника.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: амиотрофична латерална склероза, преживљавање, прогностички фактори.

НАУЧНА ОБЛАСТ: НЕУРОЛОГИЈА

УЖА НАУЧНА ОБЛАСТ: неуродегенеративне болести

УДК број

**PROGNOSTICAL FACTORS AND CORELATION
WITH THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

SUMMARY

BACKGROUND: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder. Median survival from symptom onset is 3 years, but some patients live longer. Identification of prognostic factors will facilitate optimal use of medical and social resources.

OBJECTIVE: In order to define the prognostic factor for survival, at the first visit, we investigated our ALS database of patients residents in Belgrade, the last 17 years.

MATERIAL AND METHODS: In the period 1992.-2009. 325 patients with the diagnosis of definite or probable ALS were discovered in the Belgrade district. The survival were assessed with the Kaplan-Meier method. The prognostic value of each factor was estimated using Cox proportional hazard analyses.

RESULTS: As of December 2009. 267 ALS patients (82.2%) ALS have died. The median survival time was 3 years, (95%CI: 2.86-3.14). Mean survival time from symptoms onset was 4.35 ± 0.20 years. The mean age at onset was 57.74 ± 11.46 years and the mean age at diagnosis was 59.21 ± 11.26 years. Eighty four patients (25.8%) had a bulbar onset and 241 (74.1%) had spinal onset of the disease. Mean survival time from onset for patients with spinal onset was 4.5 ± 0.2 years and 3.7 ± 0.4 years for patients with bulbar onset ($p=0.016$). Mean survival time for men was 4.40 ± 0.3 years and 4.2 ± 0.3 years for women ($p>0.05$). In the Cox multivariable model, the factors independently related to a longer survival were younger age, longer diagnostic delay, higher ALSFRS score at first examination and early riluzole treatment.

CONCLUSIONS: The identification of younger age, longer diagnostic delay as predictors of prolonged survival in ALS clinic population supports the findings of several, earlier studies. Several additional variables assessed at the first examination predict longer survival: higher ALSFRS score and early riluzole treatment. Gender had no effect on survival. Advanced age and bulbar signs at onset indicated poorer prognosis in our population.

KEY WORDS: amyotrophic lateral sclerosis, survival, prognostic factors

ACADEMIC EXPERTISE: Neurology

SPECIAL TOPICS: neurodegenerative disease

UDK number

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. ИСТОРИЈАТ	1
1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	3
1.3. ЕТИОПАТОГЕНЕЗА	5
1.4. ПАТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ	12
1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА ALS	13
1.6. ДИЈАГНОЗА	20
1.7. ТЕРАПИЈА	23
1.8. ПРОГНОЗА	26
2.ЦИЉ	29
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	30
4. РЕЗУЛТАТИ	35
5. ДИСКУСИЈА	68
6. ЗАКЉУЧЦИ	89
7. ЛИТЕРАТУРА	93
8. ПРИЛОЗИ	120

СКРАЋЕНИЦЕ

ALS амиотрофична латерална склероза (amyotrophic lateral sclerosis)

ANA антинуклеарна антитела

АПОЕ аполипопротеин Е

АТФ аденозин трифосфат (adenosine triphosphate)

BDNF мождани неуротропни фактор (brain derived neurotropic factor)

СРК креатин фосфокиназа (creatine phosphokinase)

CNTF цилијарни неуротропни фактор (cilliar neurotrophic factor)

ДНК дезоксирибонуклеинска киселина

FVC форсирани витални капацитет (forced vital capacity)

FALS фамилијарна ALS

GDNF глијални неуротропни фактор (glia derived neurotrophic factor)

IGF-1 инсулину сличан фактор раста 1 (insuline like growth factor 1)

MND болест моторног неурона (motor neuron disease)

NIV неинвазивна механичка вентилација (non-invasive mechanical ventilation)

NF неурофиламенти

PMA прогресивна мишићна атрофија (progressive muscular atrophy)

PBP прогресивна булбарна парализа (progressive bulbar palsy)

PEG перкутана гастростома (percutaneous endoscopic gastrostomy)

PLS примарна латерална склероза (primary lateral sclerosis)

PPP прогресивна псеудобулбарна парализа (progressive pseudobulbar palsy)

РНК рибонуклеинска киселина

SALS спорадична ALS

SOD1 ген за Cu/Zn супероксид дисмутаза (Cu/Zn superoxide dismutase gene)

VEGF васкуларни ендотелни фактор раста (vascular endothelial growth factor)

1. УВОД

Амиотрофична латерална склероза (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*) је фатална неуродегенеративна болест која најчешће почиње у шестој и седмој деценији живота и манифестује се клинички знацима удружене лезије горњег и доњег моторног неурона, са презентујућом прогресивном слабошћу екстремитета и сметњама гутања, говора и дисања. Смрт настаје у просеку код 50 % болесника у периоду од 2.5 до 3 године од настанка првих симптома, најчешће због парализе респираторне и булбарне мускулатуре. Спорадична ALS (*sporadic ALS, SALS*) присутна је код 90% болесника, а фамилијарна ALS (*familiar ALS, FALS*) у преосталих 10% болесника.

ALS је описана још средином 19. века али су етиопатогенеза и тиме каузална терапија и даље непознати (1, 2, 3). С обзиром на брзи прогресивни ток и летални исход у просеку до три године, веома је важно уочити и пратити болеснике који живе дуже. У последње две деценије, бројне студије су рађене у циљу идентификације прогностичких фактора ове болести (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Према су резултати ових студија контрадикторни, најчешће се помињу: пол, старост на почетку болести, локализација првих симптома и дужина трајања болести до постављања дијагнозе.

Студија пред вама је наш допринос проучавању прогностичких фактора преживљавања болесника са ALS. Оваква процена има за циљ да омогући сваком поједином болеснику да адекватније планира свој живот у будућности као и оптималну употребу медицинских и друштвених ресурса.

1.1. ИСТОРИЈАТ

Duchenne 1849. године и Aran 1850. године су први, описали синдром прогресивне мишићне атрофије (*progressive muscular atrophy, PMA* сматрајући да се ради о примарном оштећењу мишића (17, 18). Само неколико година касније Cruveilhier (1853). је запазио атрофију предњих спиналних коренова и на тај начин указао да се ради о примарној неурогеној лезији (19). Коначна потврда овом становишту стигла је од Luysa 1860. године који је код болесника са ALS, уочио дегенерацију ћелија сиве масе предњих рогова кичмене мождине (20).

Исте године Duchenne описује синдром прогресивне дисфагије и дизартрије и уводи термин прогресивна булбарна парализа, *progressive bulbar palsy, PBP* (21).

Циклус открића крунисан је резултатима истраживања Charcota i Joffroya који су

1869. године открили и знаке лезије кортикоспиналног тракта (22). Само пет година касније (1874.), исти истраживачи први пут доводе у везу лезије кортикоспиналног тракта и предњих рогова кичмене мождине са доминантним клиничким тријасом болести, слабошћу, атрофијом мишића и спастичношћу и уводе термин амиотрофичне латералне склерозе, *amyotrophic lateral sclerosis, ALS* (23). Појам амиотрофија одговара налазу губитка моторних неурона у предњим роговима кичмене мождине са последичном атрофијом мишића, док палпабилна очврснућа латералних колумни кичмене мождине на цервикалном и лумбалном нивоу, услед глиозе, одговарају термину латералне склерозе.

Поред класичне форме ALS и PMA, приказана је 1900. године западнопацифичка ALS удружена са паркинсонизмом и деменцијом у домородаца Chamorro са острва Guama и Rote, која се локално означава *lytico, bodig* а потом и Spiller (1904). описује примарну латералну склерозу, *primary lateral sclerosis, PLS* (24, 25, 26).

Након периода затишја од више деценија, уследила су бројна патохистолошка истраживања и у складу са овим резултатима и нове клиничке класификације. Rowland (1982) истиче да термин болести мотонеурона, BMN (*motor neuron diseases, MND*) у плуралу обухвата хетерогену групу прогресивних, неуродегенеративних болести различите етиологије (наследних и стечених) и клиничке слике са заједничким именитељем: губитком горњег и/или доњег моторног неурона (23). BMN у сингулару се одржава у англосаксонском подручју и користи се као синоним за класичну Charcot-ову ALS (23). У Сједињеним Америчким Државама (САД) се ова болест означава епонимом Lou Gehrig-ова болест према чувеном играчу бејзбола који је у својој 37-ој години оболео и умро две године касније (23).

Данас се ALS сматра мултифакторијалним клиничким синдромом, који може бити (23, 27):

1. идиопатски (примарни) ALS и обухвата:

-спорадичну ALS (SALS),

-фамилијарну ALS (FALS),

-спорадичну ALS удружену са другим различитим неуродегенеративним болестима (ALS плус синдроми) као што су: SALS у оквиру различитих географских фокуса тзв. ендемске ALS варијанте: ALS-паркинсонизам – деменција комплекс – Гуам (западни Пацифик), SALS са деменцијом и/или паркинсонизмом и/или церебеларном дисфункцијом, Мадрас варијанта болести моторног неурона (Индија), мономеличка амиотрофија (Јапан).

-спорадичну ALS удружену са различитим другим лабораторијским поремећајима (ALS синдроми удружени са лабораторијским поремећајима непознате значајности) као што су:

SALS удружена са порастом титра различитих аутоантитела (GM1, MAG), SALS удружена са лимфомима, SALS удружена са различитим инфективним обољењима (AIDS, неуроборелиоза, бруцелоза).

2. симптоматски ALS код које се знаци болести моторног неурона јављају у склопу различитих других болести (ALS–у слични синдроми) као што су: моторне неуропатије (мултифокална моторна неуропатија са или без блокова провођења), прогресивна постполиомијелитична мишићна атрофија, ендокринолошка оболења (хиперпаратиреоидизам, хипертиреоза), тровања различитим металима (алуминијум, жива, олово), паранеопластични синдроми.

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

ALS је ретка болест и јавља се у 1:50 000 особа (28) и при томе, је најчешћа из групе болести моторног неурона (1). Око 120 000 нових болесника се дијагностикује широм света сваке године (2), односно 328 нових болесника сваки дан (29). У САД се 5.600 нових болесника дијагностикује годишње и процењује се да има укупно 30 000 оболелих (29).

ALS се јавља једнако често као мултипла склероза (МС), двапут чешће од мишићних дистрофија, трипут чешће од мијастеније гравис и пет пута чешће од Хантингтонове болести (ХБ) међутим, више људи умире годишње од ALS него од МС и ХБ заједно (30).

Према резултатима већине ретроспективних студија у свету, годишња инциденција болести је 0.5-2.4/100 000 према (31, 32, 33). Дистрибуција ALS је униформна широм света осим, у високо ендемичним областима Западног Пацифика (24). На острву Гуам у Западном пацифику и полуострву Ки у Јапану, у периоду од 1945. -1960. г. је регистрована врло висока инциденција (24, 25) која је у последњих двадесет година у регресији.

Последњих деценија се региструје повећање инциденције ALS 1-3 /100 000 (34, 35, 36). Преваљенција ALS је 4-10/100 000, у већини студија 6/100 000 (35, 37). Инциденција ALS расте са старашћу и достиже свој врх између 60. и 70. године живота (38, 39). Томе доприносе продужење животне доби, адекватније дијагностичке могућности, ажурнија обрада статистичких података, побољшање здравствене неге и чињеница да смањен морталитет због кардиocerebroваскуларних болести омогућава испољавање ретких обољења у старијој животној доби попут ALS, у развијеним земљама света (40, 41).

Инциденција ALS је нижа међу народима жуте и црне расе у поређењу са белом

расом. У САД је однос белаца и припадника друге расе 1.6:1 (42). Новији подаци показују да болесници жуте расе имају ранији почетак болести и дуже преживљавање него белци (43).

Мушкарци 1.5 пута чешће обољевају. У старијој доби, у постменопаузној фази жена, нема разлике између полова (44). Ова разлика у стопи оболевања између полова је приписивана различитим протективним хормонским факторима код жена и факторима ризика којима су мушкарци чешће изложени (45).

Морталитет ALS је 1.5-2.6/ 100 000 (31, 37, 44). Повећање морталитета прати повећање инциденције; већи је морталитет у болесника старијих од 75 година. Стопа морталитета је већа у жена (31, 46). Шпанска студија (47) је регистровала повећање морталитета у периоду од 1990.-2005. г. у односу на ранији период од 1951. -1990. г. Ово повећање морталитета регистровано је код мушкараца и жена старијих од шездесет година а нарочито у доби од 70 до 79 година. Упркос евидентно побољшаној палијативној терапији ових болесника, регистровани тренд повећања морталитета је сличан ономе у другим земљама као у Норвешкој, Финској, Великој Британији и САД (47).

У последњих десетак година је описано постојање више фактора ризика за настанак ALS-а. Наводе се: тежак физички рад (45, 48), интензивно бављење спортом (професионални фудбалери и маратонци), пушење, траума, излагање тешким металима, олову и живи (49, 50, 51). Регистрована је повећана учесталост механичке трауме у болесника са ALS у поређењу са контролном групом (32, 52, 53, 54). Описан је двоструко већи број оболелих међу ветеранима Заливског рата 1991. г. (55), као и у београдској студији (56) у току грађанског рата 1992.-1995. г. на територији бивше Југославије. Код болесника са ALS и верификованом дискус хернијом вратне и лумбалне кичме са компресивном радикулопатијом/мијелопатијом који су оперативно лечени, ток болести је прогресивнији (56). Показано је да је већи ризик за обољевање од ALS у пушача као и у особа које конзумирају алкохол у већој количини (24, 57, 58, 59).

Још увек нема правог објашњења за екстремни скок инциденције у периоду 1950.-1970. г. од 100/100 000 током 1950. г. и драматичног смањења деведесетих година прошлог века на 25/100 000, комплекса ALS- паркинсонизам - деменција на Гуаму. Поред генских фактора, не могу се искључити фактори спољашње средине, као што су фактори земљишта и воде, који садрже мању концентрацију магнезијума и калцијума и вишак алуминијума (37) или исхране у којој се користи сирово месо и семе биљке *Cycas circinalis*, једне врсте палме из које је изолована *BMAA*, β -*N-methylamino-L-alanine*, аминокиселина са ексцитотоксичним дејством (61).

Синдром сличан ALS је описан након прекомерне инхалације фунгицида који су садржали живу или након дуготрајног излагања пестицидима, олову и алуминијума (62, 63). Описан је и налаз високих концентрација алуминијума и мангана а снижен садржај калцијума и магнезијума у земљишту и пијаћој води у областима у којима је ALS удружен са паркинсонизмом (64). За особе изложене пестицидима је три пута већи ризик обољевања од ALS, слично и за особе изложене металима (65).

Регистрован је и већи број болесника са ALS код радника са пластиком и електричара а Gawel и сар. (1983) описују обољевање непосредно након акцеденталног електричног шока (66).

Већина болесника са ALS потиче из руралних области и обавља тежак физички посао (62, 67). Италијанска група аутора је регистровала пораст инциденције, преваленције и морталитета ALS код мушкараца и пољопривредних радника старости 50-70 година са Сардиније, у периоду 1964.-1982. г. (68). Longstreth и сар. (1998) нису потврдили утицај професије у болесника са ALS (70).

Вирусне инфекције са дуготрајном латенцом су такође раније маркиране од стране извесног броја аутора као могући етиолошки фактор, међутим ова претпоставка као и постојање ДНК ентеровируса у ткиву кичмене мождине болесника са спорадичном ALS, нису потврђени у студијама новијег датума (62).

Како егзогени фактор ризика није конзистентно регистрован у болесника са ALS, претпоставља се да овај фактор не узрокује ALS али да болест може бити последица комплексне интеракције неколико егзогених фактора и специфичне генске предиспозиције због чега се генски фактори врло детаљно испитују последњих деценија (39). Извесно је да дужи животни век и присуство оболелих чланова породице са ALS представљају факторе ризика за појаву ALS (44). Као могући фактори ризика, наводе се и паркинсонизам и деменција у породици (71, 72).

1.3. ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Данас, на прагу 21. века, још нема одговара на питање шта узрокује селективни губитак моторних неурона у ALS. Истраживања током последњих двадесетак година су показала да је ALS узрокована низом патофизиолошких поремећаја функције моторних неурона који доводе до њихове смрти (73). Кључни моменат у покушају разјашњења

етиопатогенезе је откриће мутације у гену SOD1 код болесника са фамилијарном ALS 1993. године (72). Претпостављено је да измењен ензим CuZnSOD губи антиоксидативну функцију неутралисања слободних радикала и доводи до акумулације и повећања реактивности бројних молекула унутар ћелије, оштећења ДНК и превремене смрти мотонеурона.

Двадесет година касније, и даље се трага за узроком примарног селективног губитка моторних неурона. У оквиру бројних хипотеза, најчешће се помињу: (28, 36, 74, 75, 76):

- оксидативни стрес и прекомерно стварање слободних радикала,
- повећање екстраћелијских концентрација глутамата и ексцитотоксичност,
- поремећај функције неурофиламената и њихова акумулација,
- поремећај аксоналног транспорта,
- аберантни процеси синтезе и разградње протеина и њихова агрегација,
- поремећај функције неуротрофичких фактора и сигналних путева,
- поремећај метаболизма РНК.

Сваки од наведених претпостављених механизма учесник је у процесу оштећења моторних неурона, при чему се не искључује заједничко учешће у пропагацији болести. Међутим, још увек је проблем издвојити који је од ових процеса иницијалан (77, 78, 79, 80, 81, 82). Према резултатима експерименталних истраживања, сматра се да су оксидативни механизми удружени са иницијацијом болести док су ексцитотоксичност и апоптоични механизми удружени са пропагацијом болести и смрћу моторних неурона (83).

1.3.1. ГЕНСКИ ФАКТОРИ

Подаци у последњих петнаестак година указују да је ALS генски хетерогено оболење. Идентификован је већи број гена који су јасно асоцирани са појавом ALS-а или представљају гене који повећавају предиспозицију за ALS. Међутим, досадашњи налази указују да је учешће генске основе присутно код само 15 до 20% болесника са ALS.

1.3.1.1.1. ALS-SOD1

Rosen и сар. су 1993. године регистровали мутацију гена SOD1, на хромозому 21, који кодира ензим бакар/цинк супероксид-дисмутазу (CuZnSOD, SOD) што је најзначајније откриће досадашњег проучавања ове болести (72). То је уједно био и први корак у правцу

молекуларног разјашњења патогенезе ALS. Мутација у гену SOD1 је регистрована код 20% болесника са фамилијарном ALS (84) и код 3-7% болесника са спорадичном ALS (39).

Ензим CuZnSOD, SOD се налази у цитозолу и у митохондријама, садржи атом бакра, неопходан за ензимску активност и атом цинка који учествује у одржавању структуре молекула (88). Као главни ензим антиоксидативне одбране, CuZnSOD нормално одржава врло низак ниво супероксидних радикала, али када је његова активност значајно редукована, супероксидни радикали се могу акумулирати и отпочиње стварање реактивних молекула као што су: супероксидни анион (O_2^-), азотмоксид (NO), пероксинитрит ($ONOO^-$) и хидроксирадикал (OH). Откриће мутације SOD1 гена у ALS (96) је била основа претпостављене улоге оксидативног стреса у настанку ове болести.

Ген SOD1 је дужине 12 kb, садржи пет ексона и четири интрона, лоциран је на дугом краку 21q21 хромозома. Присутан је у појединачној копији тако да је само једна ДНК копија мутираног SOD1 гена довољна да узрокује болест (91, 92, 93). До данас је установљено преко 150 врста мутација SOD1 (94). Већина мутација у гену SOD1 су тачкасте мутације у којима је један нуклеотид замењен другим што доводи до инкорпорације погрешне аминокиселине у протеин. Најчешће су мутације D90A у Европи, A4V у Северној Америци, потом I113T и L144F (86, 87, 91, 92). Описане мутације ремете стабилност ензима (95). Код највећег броја мутација доказана је акумулација великих количина нестабилне, мутиране CuZnSOD, која постаје токсична, с обзиром да превазилази ендogene механизме за протеинску реутилизацију (105).

С обзиром да моторни неурони експримирају висок ниво SOD, то их чини пријемчивим на цитотоксични ефекат мутираног ензима (106).

1.3.1.2. Други гени и ALS

Молекуларно генетичка испитивања, последњих пет година, указују на присуство додатних гена, чије мутације могу условити настанак ALS -а или фенотип сличан ALS –у (Табела бр. 1.). Осим *linkage* анализе, којом је мапиран SOD1 у FALS, коришћени су и други приступи ради идентификације гена: студије једног гена (monogenic association studies, MASs) које су идентификовале додатне гене укључене у заједнички механизам дегенерације мотонеурона у ALS и студије целог генома (whole-genome association studies, WGASs).

На тај начин су идентификоване мутације у генима одговорним за:

-оксидативни стрес (гену за васкуларни ендотелни фактор раста VEGF, гену за

параоксоназе: PON1, PON2, гену за програнулин GRN, гену TARDBP),
 -цитоскелетну структуру (гену за тешку субјединицу неурофиламената, динактин),
 -преживљавање моторних неурона (SMN, LIF),
 -неуродегенерацији (хемохроматоza, аполипопротеин E4 алел).

Претпоставља се да наведени генски поремећаји доприносе предиспозицији за ALS (107, 108).

Табела бр. 1. Приказ мутација удружених са клиничком сликом ALS

Ознака	Протеин	Ген, локус
ALS1	Бакар/цинк супероксид дисмутаза	SOD1, 21q22.1
ALS2.	Алсин	ALS2, 2q33.
ALS3		18q21
ALS4	Сентаксин	SETX, 9q34
ALS5	Спатасцин	SPG11,15q15.1-21.1
ALS6	FUS	FUS/TLS, 16q12
ALS7	Динактин 1	DCTN1 2p13
ALS8	VAMP	VAPB, 20q13.33
ALS9	ангиогенин	ANG, 14q11
ALS10	TDP-43	TARDBP, 1p36.2
ALS11	Оптинеурин	OPTN, 10p15
FTD-ALS	Тау микротубуларни протеин	MART, 17q21.1()
	тешка субјединица неурофиламената	22q12-q13.1
	EAAT2 (GLT-1) протеин	EAAT2
	Хексозаминидаза А	15q23.-q24.
		делеција гена који кодира субјединицу citohrom c oksidaze
		SMN (Survival of Motor Neuron)
		Lif (Leucemia inhibitor factor)
		NAIP (Neuronal Apoptois inhibitory polypeptide
ALS-FTD1		C9orf72, 9p21

1.3.2. ЕКСЦИТОТОКСИЧНОСТ

На присутну ексцитотоксичност у патогенези ALS упућују резултати досадашњих испитивања као што су: значајно смањен ниво глутамата у ткиву кичмене мождине и моторног кортекса болесника са ALS (112), повишена концентрација глутамата у серуму и

ликвору болесника са ALS у односу на здраве особе (113), промене у броју и функцији глутаматних рецептора централног нервног система (114), селективни губитак глутаматног транспортера EAAT2 у моторном кортексу и предњим роговима кичмене мождине (104, 106, 112). Термин ексцитотоксичност представља феномен којим се означава дегенерација постсинаптичких неурона до које долази услед прекомерне стимулације рецептора за ексцитаторне аминокиселине (109). Ексцитотоксичност може бити индукована повећањем екстрацелуларне концентрације глутамата или повећаном сензитивношћу постсинаптичких неурона на присуство нормалних синаптичких нивоа глутамата.

Настала ексцитотоксичност може индуковати прекомерно стварање слободних радикала и узроковати оксидативни стрес моторног неурона као што и примарни оксидативни стрес ствара услове за прекомерну активацију ексцитаторних аминокиселина (119).

У оба случаја настаје повећана интрацелуларна концентрација калцијума која појачава продукцију слободних радикала и ослобађање глутамата и на тај начин се одвијају самопропагирајући стадијуми у процесу оштећења моторних неурона.

На моделу трансгеног миша је доказано да мутирана SOD1, посредством пероксинитрита и водоник пероксида селективно инаktivира EAAT-2, доводећи до пораста екстрацелуларне концентрације глутамата (116). Промењена активност калцијум пермеабилних постсинаптичких AMPA рецептора, за које се глутамат везује, је још један фактор селективне вулнерабилности моторних неурона. AMPA рецептори који немају субјединицу GluR2 су пермеабилни за калцијум (118). Евидентно је смањење експресије GluR2 у моторним неуронима болесника са ALS (111).

1.3.3. АГРЕГАЦИЈА НЕУРОФИЛАМЕНАТА И ПОРЕМЕЋАЈ АКСОНАЛНОГ ТРАНСПОРТА

Неурофиламенти (NF) су главна компонента аксоналног цитоскелета и имају улогу у одржању аксонске структуре и калибра. Абнормална организација и акумулација неурофиламената присутна је у разним неуродегенеративним обољењима, укључујући и ALS (120). Код 1% болесника са ALS пронађене су мутације у гену који кодира неурофиламент тешког ланца IV групе интермедијарних неурофиламената (121). Мутације су уочене и у гену за периферин (122) који носи код протеина III групе интермедијарних неурофиламената, раније детектованог у аксонским агрегатима мотонейрона ALS болесника (123). Дугачки аксони великих мотонейрона су богати

неурофиламентима који се састоје из тешких и средњих субјединица. За преживљавање мотонеурона веома је значајан ефикасан унутарћелијски транспорт (антероградни, брз и спори и ретроградни). Молекуларни мотор антероградног транспорта је кинезински комплекс док се ретроградни комплекс заснива на динактину (124). У аксонима мутантног SOD1 миша успорена су оба типа аксоналног транспорта (125). Тачкасте мутације гена за динактин регистроване су код појединих породица са клиничком сликом лезије доњег моторног неурона (203).

Иако још увек нису потпуно јасни механизми којима аксонски транспорт може да утиче на смрт неурона, претпоставља се да значајну улогу могу имати неефикасно отклањање или достављање дисталних митохондрија, као и неефикасан ретроградни транспорт периферно излучених трофичких фактора (117).

1.3.4. ИМУНОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И ИНФЛАМАЦИЈА

Код болесника са ALS су регистровани значајно повишен ниво серумских имуноглобулина Г и имуних комплекса (126). Показано је да имуноглобулини Г болесника са ALS могу оштетити провођење калцијумових канала неурона и индуковати повећано отпуштање глутамата из нервних завршетака (127). Код мањег броја болесника са SALS регистрована су антитела на калцијумске канале пресинаптичког завршетка моторних неурона (127). Мали проценат болесника са ALS има и моноклонску гамапатију и још ређе лимфопролиферативну болест (129). Досадашње имунотерапијске методе (кортикостероиди, терапијске измене плазме, интравенски имуноглобулини, циклофосфамид) нису утицали на ток болести, па аутоимуна хипотеза патогенезе ALS није прихваћена, али се прихвата да проинфламаторни молекули могу допринети прогресији обољења (129).

На моделу трансгеног SOD1 мутираног миша установљена је значајно већа продукција ензима циклооксигеназе и већа продукција простагландина (130). Ензим циклооксигеназа поспешује ћелијску смрт с обзиром да повећава ослобађање глутамата из астроцита. Примена селективних инхибитора циклооксигеназе било појединачно или са антагонистима глутамата, код болесника са ALS, нажалост, није утицала на прогресивни ток болести.

1.3.5. НЕДОСТАТАК ТРОФИЧНИХ ФАКТОРА

Међу хипотезама етиопатогенезе је и претпоставка да ALS настаје због измењеног одговора на хипоксију, с обзиром на смањени неуротрофички утицај васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF). У прилог томе се помињу неуропатолошке промене изазване делецијом гена за VEGF на експерименталном моделу трансгеног миша (110). VEGF је цитокин који стимулише раст и преживљавање у култури неурона и глијалних ћелија. Он има директни трофички утицај на моторне неуроне повећавајући доток крви и штитећи их на тај начин од хипоксијом индуковане ћелијске смрти (83). Показано је да је код болесника са ALS, ниво VEGF значајно повећан у ликвору (133).

Цилијарни неуротрофички фактор (CNTF) има позитиван ефекат на преживљавање ембрионалних моторних неурона у експерименталном моделу (131).

Инсулину сличан фактора раста (IGF-I) има неуротрофичан ефекат на моторну јединицу и потенцира преживљавање моторних неурона у ексцитотоксичном моделу неуродегенерације (132).

Код болесника са ALS је утврђено смањење трофичних фактора: CNTF и IGF-1 у серуму (132).

На основу досадашњих истраживања извесно је да недостатак трофичних фактора из мишићних и глијалних ћелија или поремећај функције рецептора за неуротрофичне факторе на мишићима или нервима, може објаснити пропадање моторних неурона и представља основу за њихову терапијску примену код болесника са ALS. Нажалост појединачна примена IGF и његових аналога као и CTNF није имала позитиван терапијски ефекат. Примена трофичних фактора са векторима и начин апликације су смернице у врло скорашњим покушајима лечења болесника са ALS (60, 131, 134).

1.3.6. ПОРЕМЕЋАЈ МЕТАБОЛИЗМА НУКЛЕИНСКИХ КИСЕЛИНА

Раније се на основу налаза повећаног нивоа оксидативно оштећене ДНК и открићу мутације апуринске/апирамидне ендонуклеазе (главни ензим за репарацију оксидативно оштећене ДНК) сматрало да оштећење ДНК има удела у патогенези ALS (135).

Захваљујући открићу мутација у генима за FUS и TARDBP који учествују у метаболизму РНК и њихове удружености са појавом ALS, сматра се да је поремећај метаболизма РНК у основи дегенерације моторних неурона (60, 76).

1.3.7. АПОПТОЗА

Резултати многобројних истраживања су показала да механизми апоптозе имају важну улогу у патогенези ALS-а. Апоптоза је начин смрти ћелије у којој ћелија активно учествује у сопственој деструкцији, активирајући програмирану интрацелуларну суицидалну машинерију. Други термин за апоптозу је програмирана ћелијска смрт, с обзиром да је генски контролисана. Неуронална смрт у ALS има све карактеристике апоптозе, према знацима типичне хроматолизе у кичменој моздини болесника са ALS и смањењу експресије Bcl-2 протеина у митохондријалној мембрани вулнерабилних региона (136).

На моделу трансгеног миша који експримира мутирану SOD1 доказана је проапоптотична улога мутиране SOD према налазу хронично активираних каспазе-1 што представља спору предиспозицију ћелије ка смрти (137, 138).

Митохондрије имају централну улогу с обзиром да у њима започиње интрацелуларни апоптотични пут. На аутопсији болесника са ALS доказане су биохемијске и морфолошке промене митохондрија у ткиву кичмене моздине (90, 138). Дефект у активности митохондријалног респираторног комплекса је регистрован и у мишићима и кичменој моздини болесника са SALS, што указује на лезију респираторног ланца у патогенези ALS (140). Како су моторни неурони велике ћелије са дугим аксонима, као такви су веома осетљиви на митохондријалне промене и дефицит енергије (106), што може бити узрок њихове селективне вулнерабилности.

1.4. ПАТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ

У основи ALS су дегенерација и нестанак моторних неурона у кори мозга, можданом стаблу и кичменој моздини. У периферном нервном систему је изражена редукција великих мијелинизованих влакана у предњим цервикалним и лумбалним кореновима. У мишићима је денервациона атрофија. Дегенерација централног и периферног моторног неурона се одвија изгледа независно (143, 144).

На аутопсији болесника са ALS се региструје атрофија моторних и премоторних фронталних региона, можданог стабла и једара V, VII, IX, X и XII кранијалног нерва и кичмене моздине са губитком моторних неурона и израженом глиозом (6, 18).

Најуочљивија је дегенерација предњих и бочних снопова кичмене мождине док су задњи снопови очувани. Дегенерација пирамидног тракта је најизраженија у цервикалној и торакалној кичменој мождини. Видљива је асиметрија ових лезија која се и клинички испољава у асиметричности симптома и знакова. У ALS су дуго очувани моторни неурони екстраокуларних мишића (III, IV i VI кранијалног нерва) и неурони парасимпатичког једра који инервишу сфинктере ануса и уретре па је њихова функција дуго очувана. Ипак, код болесника чији је живот продужен механичком вентилацијом са клиничком сликом *locked-in syndrom*-а се, приликом аутопсије, виде оштећења овог једра и једра окуломоториуса, као и захваћеност спиноцеребеларних путева и дегенерација субкортикалне беле масе (87). Могућа је не само дегенерација неурона у фронталним лобусима већ и темпоралних лобуса и чак делова сензорног кортекса.

Имунохистохемијске студије су показале присуство различитих интрацитоплазматских инклузија у ALS (145):

1. *Убиквитинске инклузије* се налазе у телима моторних неурона и дендрита, предњих рогова кичмене мождине, можданог стабла и кортекса. Не садрже цитоскелетне протеине.
2. *Сфероиди* су велике (пречника 20 микрометара) ирегуларне еозинофилне инклузије, које садрже неурофиламенте и мало убиквитина и налазе се у доњим моторним неуронима.
3. *Bunina* телашца су мале (пречника 2-6 микрометара), еозинофилне, гранулиране акумулације липофусцина које се налазе у доњим моторним неуронима.
4. *Lewy body like inkluzije* су еозинофилне акумулације убиквитина, које садрже у мањој количини и неурофиламентозне протеине и налазе се у телу моторних неурона.

Ове интрацитоплазматске протеинске агрегације су најзначајнија неуропатолошка одлика ALS и могу садржати један или више интермедијарних филаментних протеина, бакар/цинк супероксид дисмутаза, TAR-43, FUS/TLS (145).

Најчешћа патохистолошка диференцијација између SALS и FALS која се наводи је, да се код FALS-а чешће евидентира дегенерација задњих фуникула и спиноцеребеларних путева, присуство сфероида и *Lewy body like inkluzija* као и да само у 1/3 болесника нису захваћени кортикоспинални путеви (146).

У досадашњим студијама на моделу трансгеног миша је потврђено да редукција експресије мутације SOD1 у моторним неуронима може да утиче на почетак болести и прогресију у раној фази ALS (147) али и да редукција експресије мутације SOD1 у микроглији и астроцитима значајно успорава прогресију болести у каснијој фази ALS

(148), што објашњава зашто ALS често почиње фокално рефлектујући оштећење локалне групе неурона и потом се шири попут „ватре“ активирањем микроглије и/или астроцита до следеће групе моторних неурона (149).

1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА ALS

Најчешћа форма болести коју срећемо у 90% болесника, је класична идиопатска ALS која може почети знацима лезије горњег или доњег моторног неурона али се убрзо развија пуна клиничка слика коју карактерише истовремено присуство знакова лезије и горњег и доњег моторног неурона (23).

Типично ALS почиње у шестој и седмој деценији живота, док код 10% болесника почиње пре 40 године а код 10% болесника после 70 године (96, 140, 150). Претпоставља се да је 40-50% периферних моторних неурона већ изгубљено у тренутку када се клинички евидентирају моторни поремећаји. Клиничкој слици дакле, претходи дуга преклиничка асимптоматска фаза (151). Почетак симптома је постепен и неспецифичан. Период од почетка болести односно првих симптома до потврде дијагнозе варира најчешће од 3 до 18 месеци (46). Слабост и хипотрофије мишића екстремитета су три пута чешћа манифестација болести на почетку него булбарна симптоматологија па отуда и разликујемо спинални и булбарни почетак ALS.

Код 70% болесника са ALS, болест почиње знацима лезије горњег и доњег моторног неурона у више региона. Код 10% болесника са ALS клиничка слика се у почетку презентује само знацима лезије доњег моторног неурона а код 2-5% болесника само знацима лезије горњег моторног неурона (152). Почетак болести је чешћи на горњим екстремитетима (27).

Иницијални дефицит јесте ограничен али захваћена територија је већа од оне инервисане једним нервом или кореном. Образац захваћености је често асиметричан и фокалан, са првим симптомима као што су безболна слабост и хипотрофија дисталних група мишића екстремитета (шака или стопала). Отежано је извођење извесних покрета попут писања или подизања предмета, пењање или ходање. Почетак на доњим екстремитетима (тзв. крурална форма ALS) обично има асцендантан ток са коначним захватањем трункалне мускулатуре, мишића горњих екстремитета а затим булбарне и респираторне мускулатуре. Слабост интеркосталних мишића, дијафрагме и помоћних мишића врата као примарна манифестација се јавља врло ретко, код мање од 1% болесника, али је незаобилазна касније, након захватања удова или булбарних мишића а повремено може бити

доминантна слика ALS.

Код једне трећине болесника, постоји булбарни почетак болести када су дизартрија и дисфагија прве манифестације болести, праћене слабошћу, хипотрофијом и фасцикулацијама језика и хиперсаливацијом (153). Болесници са булбарним почетком ALS обично развијају слабост врата, горњих удова и респираторних мишића пре значајније захваћености доњих удова.

Мишићна слабост најпре почиње у једној групи мишића и постепено се шири на друге групе мишића. Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона се шире од ростралних ка каудалним регионима и док је ширење знакова доњег моторног неурона најпре на ипсилатералној страни, ширење знакова горњег моторног неурона је најпре на контралатералној страни, што је у складу са соматотопском анатомијом. Присуство знакова лезије горњег и доњег моторног неурона варира широко и независно један од другог. Болесници са највећом брзином прогресије болести имају процентуални однос 50/50 знакова лезије горњег/доњег моторног неурона. Типично болесник има комбинацију знакова лезије горњег и доњег моторног неурона ограничену на регију где су знаци доњег моторног неурона доминантни (151). Постоји релативно карактеристичан образац ширења болести да када почне на једној руци, болест се прво шири на другу руку, потом на истострану ногу па контралатералну ногу и најзад булбарни регион. Са напредовањем болести долази до испољавања клиничке слике удружене лезије горњег и доњег моторног неурона са присуством изражене слабости екстремитета, асиметричне хипотрофије првенствено дисталних мишића горњих екстремитета и бројних фасцикулација у оштећеним мишићима. Болесници описују фасцикулације као титраје мишића или поигравање меса испод коже. Присутна је и хиперрефлексија, клонус и спастичност нарочито на доњим удовима. Поред фасцикулација јављају се и грчеви, крампи у мишићима задње ложе потколеница, надлактица и у мастикаторној мускулатури.

Знаци лезије доњег моторног неурона су израженији на горњим екстремитетима (атрофија малих мишића шака, нарочито тенара и хипотенара, дорзалних интересеалних простора, спонтане или провоциране фасцикулације, слабости) док су знаци лезије горњег моторног неурона израженији на доњим екстремитетима (спастична хипертонија, глобална слабост, нем табан, појачани мишићни рефлекси).

Описан је тријас: атрофија и слабост шака и подлактица, спастичност ногу и генерализована хиперрефлексија као патогномоничан за ALS (61).

Раније се сматрало да за ALS није уобичајено присуство знакова лезије аутономног нервног система, екстраокуларних мишића, сфинктера, сензибилитета и интелигенције.

Међутим, новији подаци региструју захваћеност и немоторног система (154, 155).

Поремећаји аутономног нервног система се јављају у каснијој фази ALS и могу узроковати изненадну смрт током ноћи због кардиолошког застоја или друге сметње као што су: смањена сензитивност барорефлекса, продужено време пражњења желуца и црева, варијације у крвном притиску и фреквенци срца у миру. Код 20% болесника је регистрована напрасна смрт (155).

Сфинктери нису директно захваћени и инконтиненција није уобичајена слика у ALS.

Опстипација се може јавити због мање покретљивости или дисфагичних сметњи.

Код 35% болесника постоје блажи когнитивни поремећаји који су одраз поремећаја фронталног режња (156, 157). Когнитивно оштећење је најчешће присутно код болесника са булбарним почетком ALS (158). Док су код болесника са спиналним почетком ALS присутни благи поремећаји у продукцији речи, номинацији и визуелној перцепцији, код болесника са булбарним почетком ALS су регистровани тежи поремећаји рекогниције речи и лица и визуелне перцепције (157). Код 5-8% болесника са ALS је регистрована прогресивна фронтотемпорална деменција (ALS-FTD), са симптомима заборавности, оштећења вербалне флуентности, променом личности и понашања, дезинхибицијом и социјално неадекватним понашањем (31, 159). Деменција је честа код првостепених рођака болесника са ALS (158).

Пулмоналне компликације и респираторна слабост су одговорне за морталитет код 84% болесника са ALS (27). Болесници се не жале на било какве респираторне сметње у почетку развоја слабости респираторне мускулатуре. Ипак, чланови породице могу приметити краткотрајне епизоде отежаног или плитког дисања током спавања. У даљем току почиње појава јутарњих главобоља, поспаности. Уколико се тада болеснику не провери плућна функција и процени степен слабости респираторне мускулатуре, долази до даљег развоја сада већ јасних знакова диспнеје и ортопнеје који захтевају примену неинвазивне механичке вентилације. Аспирациона пнеумонија, хипоксија и срчана аритмија су најчешћи узрок смрти у болесника са ALS док је то плућна инфекција у болесника који су на вентилаторној потпори.

У врло ретке клиничке варијанте SALS сврставају се примарна латерална склероза код које постоје знаци лезије горњег моторног неурона, прогресивна булбарна парализа у којој постоје знаци булбарне и псеудобулбарне парализе и прогресивна мишићна атрофија у којој су присутни знаци лезије доњег моторног неурона.

Примарна латерална склероза (*primary lateral sclerosis, PLS*) је најређи облик

болести моторног неурона, у 2% свих случајева се јавља и манифестује се знацима лезије горњег моторног неурона у одсуству знакова лезије доњег моторног неурона, што се може и потврдити неурофизиолошким студијама у току најмање три године од појаве иницијалних симптома (160). Испољава се симетричном споро прогресивном спастичном парапарезом или квадрипарезом удруженом са псеудобулбарном парализом (161). Ови болесници имају бољу прогнозу него болесници са класичном ALS (162).

Прогресивна мишићна атрофија (*progressive muscular atrophy*, РМА) се јавља код 5% болесника са болешћу моторног неурона, чешће код мушкараца и испољава се знацима лезије доњег моторног неурона, у одсуству знакова лезије горњег моторног неурона у периоду најмање три године (151). Почиње фокалном асиметричном слабошћу са хипотрофијом дисталног распореда руку и ногу. Потом настају дизартрија и дисфагија. Код 70% болесника се касније, за пар година, развију патолошке промене дегенерације горњег моторног неурона и слика ALS (153). Код осталих 30% болесника код којих се неуролошким прегледом не откривају знаци горњег моторног неурона, на аутопсији се ипак налазе знаци дегенерације кортикоспиналних путева и убиквитинске инклузије у моторним неуронима типичне за ALS (163). Ови болесници имају бољу прогнозу него болесници са класичном ALS (162).

Прогресивна булбарна парализа (*progressive bulbar palsy*, РВР) се испољава булбарним сметњама, дизартријом и дисфагијом, атрофијом језичне мускулатуре и фасцикулацијама због лезије доњег моторног неурона. Код 20% болесника се касније развије ALS (23).

Прогресивна псеудобулбарна парализа (*progressive pseudobulbar palsy*, РРР) се испољава булбарним сметњама, дизартријом и дисфагијом уз знаке дегенерације горњег моторног неурона. Брзи је напредак у генерализовану слику ALS-а (23).

Синдром брахијалне диплегије (синдром „лепршаве“ руке, „flail arm“, „man in a barrel syndrome“, Vulpian–Bernhardt syndrome, брахијална амиотрофична диплегија) и „лепршаве“ ноге („flail leg“, синдром псеудополинеуритичне форме ALS) су локализоване форме са знацима доминантне лезије доњег моторног неурона (46). Јављају се код 10% болесника са болешћу моторног неурона и имају бољу прогнозу него болесници са ALS (46). Код болесника са синдромом „лепршаве руке“ слабост и хипотрофија се испољава у проксималној мускулатури горњих удова а после 6 до 8 година се јављају знаци булбарне и респираторне слабости и знаци удружене лезије горњег моторног неурона (164). Код болесника са синдромом „лепршаве ноге“ се слабост и хипотрофија се најпре јавља у дисталној мускулатури доњих екстремитета (46). Код 50–70% ових болесника се знаци

лезије горњег моторног неурона јављају још касније, у поређењу са болесницима са синдромом брахијалне амиотрофичне диплегије (46).

1.5.1. Клиничка слика FALS

Фамилијарна ALS (FALS) је генетски хетерогена болест која се среће код 10% ALS болесника (84, 165). За сада, најмање 16 генских локуса се везује са FALS (84, 166).

Најчешће се FALS наслеђује аутозомно доминантно са високом пенетрацијом, врло ретко аутозомно рецесивно а изузетно ретко је везано за X хромозом (72, 167).

Дуго се сматрало да су клиничке слике SALS и FALS идентичне, међутим временом су евидентирани разлике које се огледају у ранијем почетку, могућем атипичном фенотипу и дужем трајању (168, 169).

Мутације које имају ранији почетак болести (G37R и L38V) нису исте оне мутације које имају краће трајање болести (A4V), што указује да се фактори који модулирају време почетка болести разликују од оних укључених у брзину прогресије болести (Табела бр. 2.).

Код већине FALS породица преживљавање је преко 5 година (146, 170).

У Србији, најчешће SOD1 мутације идентификоване до сада, су тачкасте мутације L144P и A145G у ексону 5 (171, 172).

FALS са SOD1 мутацијом L144P одликује споро прогресивни ток, примарна лезија доњег моторног неурона која се дуго испољава само на доњим екстремитетима и честим присуством атипичних знакова као што су сензитивни симптоми и знаци, аутономни и когнитивни поремећаји (173, 174).

Болесници са A145G мутацијом имају краће преживљавање и не испољавају атипичне симптоме (171). Код две фамилије утврђена је рецесивна мутација D90A (110).

Табела бр. 2. Приказ карактеристика фамилијарне ALS (FALS)

Мутација	Насле- Ђивање	Пенетра- нтност	Антиципа- ција	Почетак болести	Ток болести	Моторни неурон	Фенотип у породици	Атипични клинички знаци
G37R	Ад	Ниска	нема	ранији	брзи	горњи	варијабилан	нема
L38V	Ад	висока	нема	ранији	дуже	горњи	варијабилан	нема
A4V	Ад	висока	нема	касни	брзи	доњи	хомоген	нема
G41D	Ад	ниска	нема	касни	брзи	горњи	варијабилан	нема
G93C	Ад	ниска	нема	касни	брзи	доњи	варијабилан	нема
I113T	Ад	висока	нема	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
H46R	Ад	ниска	нема	касни	спор	горњи	хомоген	нема
D90A	Ар	ниска	нема	касни	спор	горњи	варијабилан	има
E100G	Ад	висока	нема	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
A4T	Ад	ниска	нема	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
L84F	Ад	ниска	присутна	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
L84V	ад	ниска	присутна	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
G93S	Ад	ниска	присутна	касни	спор	горњи	варијабилан	нема
L144P	Ад	ниска	нема	касни	спор	доњи	варијабилан	има
A145G	Ад	ниска	нема	касни	брзи	горњи	варијабилан	нема

1.6. ДИЈАГНОЗА

Дијагноза ALS је фундаментално клиничка са електрофизиолошком потврдом. Критеријуме за дијагнозу ALS је 1998. године поставила светска неуролошка федерација ревизијом критеријума постављених из 1990. г. (175).

Постављене су категорије дијагнозе ALS означавајући степен ограниченост болести а не степен тежине болести (Табела бр. 3).

Табела бр.3. Ревидирани *El Escorial* критеријуми за дијагнозу ALS-а (175)

ALS дијагностичка категорија	Услови
Дефинитивна	Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона у три региона
Дефинитивна фамилијарна	Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона у једном региону и лабораторијска идентификација генске мутације удружене са ALS
Вероватна	Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона у два региона; знаци лезије горњег моторног неурона се налазе рострално у односу на знаке лезије доњег моторног неурона
Вероватна Лабораторијски подржана	Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона у два региона или лабораторијски подржана лезија горњег моторног неурона у најмање једном региону уз електромиографске знаке актуелне денервације у два или више мишића два или више екстремитета
Могућа	Знаци лезије горњег и доњег моторног неурона у једном региону

Значајан је налаз у најмање два од четири региона: булбарни, цервикални, торакални и лумбосакрални (Табела бр. 4).

Табела бр. 4. Топографска локализација знакова лезије доњег и горњег моторног неурона по регионима

	Булбарни регион	Цервикални регион	Торакални регион	Лумбосакрални регион
Знаци лезије ДОЊЕГ моторног неурона: слабост, атрофија, фасцикулација мишића	Вилица, лице, меко непце, језик, ларинкс	Врат, рука, шака, дијафрагма	Леђа, трбух,	Леђа, трбух, нога, стопало
Знаци лезије ГОРЊЕГ моторног неурона: слабост, хиперрефлексија, спастичност, патолошки рефлекси	Рефлекс масетера, рефлекс пућења, псеудобулбарни знаци	Поликинетични рефлекси, Хофманов (Hoffman) знак	Губитак кожних трбушних рефлекса	Поликинетични рефлекси, клонус пателе, клонус стопала, рефлекс Бабинског

У циљу дијагностиковања болесника са раном ALS, децембра 2006. г. су у Јапану на острву Аваји, додати нови критеријуми за постављање дијагнозе ALS (Аваји критеријуми), према којима су фасцикулације кључан електромиографски налаз у ALS (176), односно еквивалентно се вреднују клинички и електрофизиолошки параметри у детектовању хроничних неуролошких промена.

У постављању дијагнозе ALS је важно искључити друге болести и због тога је неопходно је да се сваком болеснику код сумње на ALS уради низ додатних испитивања: лабораторијско, електрофизиолошко и неурорадиолошко (Табеле бр 5. и 6.).

Табела бр. 5. Неопходни дијагностички тестови за постављање дијагнозе ALS

1. Крв: Хемограм, седиментације еритроцита, Гликемија, Трансаминазе, протеини, билирубин, уреја, креатинин, електролити (Na, K, Ca, HPO ₄ , CL), креатин фосфокиназа, LDH, Ц реактивни протеин, тиреоидни статус, ниво паратиреоидног хормона, серолошки тестови серума на вирус хумане имунодефицијенције, борелиозу, антитела на ганглиозид, електрофореза и имуноелектрофореза протеина серума, ниво витамина B12 у серуму	3. Ликвор: Протеинорахија, гликорахија, цитологија, изоелектрично фокусирање, борелиа, ганглиозиди
	4. Неврофизиолошки тестови: електромиографија, транскранијална магнетна стимулација
	5. Радиолошки тестови: МР ендокранијума/вратне кичме/ торакалне и лумбосакралне кичме, радиографија плућа, Мамографија
2. Урин: Имуноелектрофореза, Тешки метали (жива, олово, кадмијум, манган)	6. Биопсија: нерва, мишића

Табела бр. 6. Диференцијална дијагноза ALS

Знаци лезије		
доњег моторног неурона	горњег моторног неурона	горњег и доњег моторног неурона
Примарни хиперпаратиреодизам	Мождани удар	Сирингомјелија
CIDP	Мултипла склероза	Тиреотоксикоза
Периферна неуропатија	Адренолеукодистрофија	Цервикална спондилоза
Мононеуропатија мултиплекс	Дефицит витамина B12	HIV инфекција
Полирадикулопатија	Токсична спастична парепареза	Дефицит хексозаминидазе А
Плексопатије	HIV/HTLV-1 мијелопатија	Мултисистемска дегенерација
Миастенични синдроми	Херeditарна спастична парепареза	Спинална дурална фистула
Миопатија		Болест моторног неурона Са парапротеинемиијом /лимфом
Кенедијева болест		Тешки метали (олово, жива, органофосфати)
Спинална мишићна атрофија		Тумор кичмене мождине или предела форамена магнума
Мултифокална моторна неуропатија са кондукциони блоком		

1.7. ТЕРАПИЈА

Примена неуропротективне и палијативне терапије је основни принцип ради ублажавања симптома и одржавање најбољег могућег функционисања сваког болесника (177). Укључивање мултидисциплинарног тима, одмах након постављања дијагнозе ALS, кога поред неуролога чине и пулмолог, гастроентеролог, оториноларинголог, психолог, физијатар, социјални радник, радни терапеут, логопед, дијететичар и остало здравствено особље је битан предуслов за побољшање квалитета живота ових болесника.

Мултидисциплинарни палијативни приступ, установљен је, тек у последње три деценије (178, 179).

Неуропротективна терапија има за циљ покушај заштите неоштећених моторних неурона ради успорења прогресије болести. Рилузол (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole, Rilutek) је за сада, једини лек прихваћен од стране америчке агенције за лекове 1996. г. који успорава прогресију болести (180) а делује као антагонист пресинаптичке глутаматергичке трансмисије и инактивше јонске канале за натријум. Брзо се ресорбује после пероралног давања и метаболише се директном глукуронизацијом под дејством ензима јетре (цитохром P450 1A, CYP1A2). Полуживот елиминације је 12 сати. Везује се за протеине плазме у 96%. После мултиплих доза стабилна концентрација рилузола у плазми се постиже петог дана примене. Примењује се у дози 50 мг двапут дневно, један сат пре оброка. Нежељени ефекти су ретки и најчешће пролазни осим повећања трансaminaза а контраиндикације су неутропенија, трудноћа, лактација, оболење јетре.

Болесници са ALS имају многобројне симптоме као што су слабост, фасцикулације, грчеви (крампе), спастичност, тешкоће у комуникацији због дизартрије, сметње гутања и дисања, прекомерно лучење пљувачке, емоционална лабилност, депресија, анксиозност, несаница, замор, затвор, непријатне сензације зглобова и удова, који ремете и смањују квалитет живота. Одмах по откривању, ове симптоме треба лечити применом медикамената и нефармаколошких средстава (Табеле бр. 6. и 7.).

Малнутриција се јавља код 16 -55% болесника а њени узроци су смањен калоријски унос због дисфагије и мишићне слабости, повећана потрошња енергије због респираторне слабости и хиперметаболизам за који се верује да постоји али за сада нејасног порекла (9, 154). Клинички знаци који упућују да је неопходна примена назогастричке сонде или PEG-а су: губитак телесне тежине већи од 10% од преморбидне телесне тежине, податак за ранију аспирацију, индекс телесне масе < 18.5% (20%), FVC > 50% (179).

Табела бр. 7. Остали лекови у терапији ALS

Лек	Састав и дејство
Алсамет	комбинација аминокиселина
Габапентин	Блокира синтезу глутамата
Амантадин	антагонист NMDA рецептора и антиглутаматно дејство
Мемантин	антагонист NMDA рецептора и антиглутаматно дејство
Оксандролон	Анаболички стероид
антиоксидантна средства	Витамин Е и Ц могу одложити почетак болести и прогресију анималних модела ALS
Коензим Q10	есенцијални фактор митохондријалног респираторног ланца
Креатин	повећава глутаматно преузимање у синаптичке везикуле и стабилизује митохондријалну креатин киназу чиме побољшава митохондријалну функцију
Миноциклин	тетрациклин друге генерације, делује неуропротективно, антиинфламаторно и инхибира микроглијалну активацију
Литијум	Противуречни ставови по питању одлагања прогресије болести

Имплантацију PEG треба препоручити што раније болеснику (181). Радиолошко пласирање гастростоме (*radiologic-inserted gastrostomy*, RIG, *percutaneous radiologic gastrostomy* PRG) се препоручује болесницима код којих је FVC <50%. Није показана значајна разлика у преживљавању болесника између ових процедура (181).

Дизартрија је последица слабости и сметњи координације усана, језика и фарингеалних мишића. Неопходна је помоћ логопеда. У свим фазама болести се мора инсистирати на остваривању било каквог вида комуникације јер је болесник у потпуности свестан.

У лечењу респираторних сметњи користе се медикаменти, постурална

дренажа и механичка вентилација. За црвену заставицу сматра се немогућност лежања на равном (ортопнеја), која се олакшава лежањем на боку. Код дисајних сметњи, у фази развоја респираторне инсуфицијенције ($PCO_2 > 6kPa$, $FVC < 50\%$) потребна је респираторна подршка у виду примене неинвазивне, механичке вентилације са позитивним притиском (*non-invasive ventilation*, NIV) где је конвенционални интерфејс ендотрахеални тубус, замењен маском за лице или нос, чиме су избегнуте бројне компликације, омогућена лакша примена механичке вентилације уз знатно бољи комфор болесника и економску ефикасност. Најчешће се примењује на почетку хиповентилације односно пре појаве акутне респираторне инсуфицијенције и то најпре ноћу.

Критеријуми за примену NIV су : $FVC < 50\%$, $PaCO_2$ јутарњи $> 6.5 kPa$, ноћна $SaO_2 < 88\%$ за $> 5 min$, $MIP < 60cmH_2O$. Показано је да рана примена NIV значајно продужава преживљавање (183).

Табела бр.8. Симптоматска терапија болесника са ALS

1. Хиперсаливација	3. Крампи
адекватна хидрација	kinin
муколитици	gabapentin
Amitriptilin	karbapin
scopolamine (Scopoderm) 1.5 мг	Магнезијум
ботулински токсин	леветирацетам
Зрачење плувачних жлезда једнократно	4. Депресија
2. Спастицитет	amitriptilin
Vaklofen	fluoksetin
диазепам	sertralin
Tizanidin	5. Опстипација
Gabapentin	адекватна исхрана, лактулоза
ботулински токсин	6. Дисфагија
3. Респираторне сметње	Неостигмин
Аминофилин	назогастричка сонда
NIV	PEG
трахеостомија	PRG

Контраиндикације за примену NIV су: булбарни знаци са евидентном секрецијом, фацијални деформитет и кома. Инвазивна вентилација захтева трахеостомију и користи се код изражене респираторне слабости када више није могуће постићи оптималну респирацију код болесника са NIV-ом. Ризик од аспирације је мањи у овом случају. Недостаци ове методе су високи финансијски трошкови, потреба двадесетчетиричасовне болничке неге и значајни утицај на квалитет живота и болесника и неговатеља. У највећем броју земаља о инвазивној вентилацији одлучују болесници и чланови њихове најуже породице који су у потпуности упознати са проблемима које носи, пре свега продужење живота са максималним ограничењем квалитета живота у терминалној фази болести (16). За лечење у последњим данима и сатима примењују се неуролептици, бензодиазепини, кисеоник и морфин (184).

Будући правци развоја терапијске стратегије болесника са ALS захтевају боље познавање патофизиологије обољења и коришћење нанотехнологије за усмерено дејство лекова на циљана жаришта односно типове ћелија, коришћење вакцина против епитопа протеина са грешком у конформацији или имунских посредника болести и развој терапије матичним ћелијама. Током 2000. године матичне ћелије су први пут системски примењене на моделу трансгеног миша са мутацијом SOD1 и евидентирано је дуже преживљавање (184). Показано је да је дегенерација SOD1 моторних неурона била значајно успорена уколико се у њиховом окружењу налазе глијалне ћелије које не експримирају мутацију SOD1, пошто матичне ћелије имају способност да индукују промене у локалном окружењу, стимулишући неуропротективно деловање и/или диференцирајући се као ћелијама глије (185, 186). На анималном моделу је показано да хумане матичне ћелије из пупчане врпце након интравенске апликације мигрирају као оштећеним моторним неуронима (105). Први покушај лечења помоћу интратекалне апликације матичних ћелија пореклом из коштане сржи код три болесника са ALS није показао позитивни клинички ефекат нити након 12 месеци али није било нежељених ефеката (187). Још увек је терапија матичним ћелијама експериментална, управо због великих ограничења њихове примене. Мали је број болесника укључен у ове студије, недовољно су

дефинисани терапијски протоколи и кратак је период праћења ових болесника. Поред матичних ћелија као будуће терапијске могућности се наводе и Канабиноиди који су биоактивни састојак марихуане (*Cannabis sativa*) и генска терапија која подразумева коришћење вирусног вектора за унос гена за ЕААТ2 .

1.8. ПРОГНОЗА

ALS има брзи прогресивни ток и завршава смрћу због одузетости респираторне и булбарне мускулатуре, за просечно три године код 50% болесника. Поједини болесници живе дуже, 30% болесника преживи пет година, 20% болесника живи до десет година а 10% болесника преживи десет година (8).

Посматрајући поједине болеснике са ALS, не може се предвидети трајање болести (8). Верује се да болесници који живе дуже од три године имају неки протективни фактор. Ретко су описани болесници са споро прогресивном ALS и трајањем болести дуже од 20 година. Најистакнутији је пример познатог физичара Stephen Hawking-а. Бенигни ток болести је описан и у спорадичне и у фамилијарне ALS (174).

Бројне студије су покушале да идентификују прогностичке факторе прогресије ALS и најчешће су проучавани следећи параметри: пол, старост на почетку болести, локализација првих симптома, трајање болести до постављања дијагнозе и респираторни статус. Показано је да су старији узраст на почетку болести, женски пол и булбарни почетак ALS у корелацији са лошом прогнозом (7, 8, 189, 190). Снижени параметри: форсирани витални капацитет, индекс телесне масе и хлорид у серуму, као последица узраста до стадијума болести су у корелацији са лошом прогнозом (15).

Присутне су међутим контрадикторности у резултатима истраживања прогностичких фактора ALS: на пример, описано краће преживљавање жена у једној студији није потврђено у другој студији док је у трећој студији оповргнут значај пола болесника са ALS на преживљавање (8, 27, 191). Слично, одсуство знакова лезије горњег моторног неурона при првом прегледу је у корелацији са бољом прогнозом (130), док друга студија истиче да болесници са доминантним знацима лезије горњег моторног неурона и спастичношћу имају дуже

преживљавање (10). Присуство неуродегенеративне болести у породици према појединим ауторима може бити фактор ризика за појаву ALS (192) што су други аутори демантовали (193).

Краће време од почетка симптома болести до постављања дијагнозе је у корелацији са лошом прогнозом (9, 10, 130). Брзина прогресије ALS је већа у болесника са булбарним почетком болести и почетком болести на горњим екстремитетима него у болесника са трункарним, респираторним или почетком болести на доњим екстремитетима. Forbes и сар. (2004) током деценијског праћења 1226 болесника са ALS су регистровали предикторе лоше прогнозе: старије животно доба на почетку болести и булбарни почетак ALS (182).

Показано је да болесници који у време постављања дијагнозе имају дефинитивну ALS имају и лошију прогнозу него болесници са вероватном или могућом ALS (13). Према функционалној скали ALSFRS која мери активности свакодневног живљења, виши скор је у корелацији са лошијом прогнозом (12). Друга функционална Appel -ова скала (AALS) није показала корелацију са преживљавањем (140).

Техника квантитативне електромиографије (*motor unit number estimation*, MUNE) омогућава процену броја моторних јединица и на тај начин брзину прогресије болести идентификовањем броја и просечне величине моторних јединица присутних у испитиваном мишићу (194). У болесника са ALS се број моторних јединица брже смањује него снага мишића. Са познавањем датума почетка симптома и једне евалуације броја моторних јединица, може се предвидети трајање болести. У болесника са бржим смањењем броја моторних јединица је краће преживљавање (195). На анималном трансгеном моделу је констатован губитак моторних јединица још пре почетка клиничких знакова (157).

Од одобравања примене рилузола у терапији болесника са ALS, 1996. године, преживљавање је главни индикатор исхода који се користи у клиничким студијама где се време до смрти или трахеостомије уобичајено користи за дефинисање преживљавања (11). Регистрована је боља прогноза у болесника који су били на терапији рилузолом (193, 196).

Kimura и сар. 2006. године истичу да су старост, булбарни почетак, респираторна функција и нутриционо стање болесника, фактори који утичу на

прогнозу ALS (197). Дуже преживљавање је регистровано у болесника са имплантацијом перкутане ендоскопске гастростоме и респираторне асистенције (198, 199). Смањена респираторна функција, која се одражава у смањеном форсираном виталном капацитету је у корелацији са лошом прогнозом (14, 16, 24). Регистровано је да примена неинвазивне вентилације најмање 4 сата ноћу, током три месеца значајно продужава преживљавање и побољшава квалитет живота (190, 200). На преживљавање могу утицати и други фактори као што су стандард неге који је различит у различитим земљама (179).

2. ЦИЉЕВИ

1. Утврђивање прогностичких фактора важних за преживљавање болесника са амиотрофичном латералном склерозом, базирајући се на хипотези да су значајни: социодемографски фактори, клинички фактори, лабораторијски фактори, коморбидитет, примена и врста терапије и присуство других болести у породици.
2. Утврђивање корелације постојећих фактора важних за преживљавање са дужином трајања болести

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживањем је обухваћено 325 болесника са пребивалиштем на територији Београда који су лечени на одељењу за неуромишићне болести Клинике за неурологију, Клиничког Центра Србије, неуролошког одељења Клиничко-болничких Центара: „Звездара“, „Др. Драгиша Мишовић“ и Војномедицинске академије у Београду током седамнаестогодишњег периода праћења од 1. јануара 1992. године до 31. децембра 2009. године. Болесници су укључивани у студију уколико су испунили ревидиране El Escorial критеријуме (175):

- присуство знакова прогресивног обољења горњег и доњег моторног неурона,
- неурофизиолошким испитивањем потврђено присуство знакова обољења доњег моторног неурона и
- неуроимидинг методом и другим анализама искључено присуство другог обољења.

Код свих испитаних болесника у оквиру формиране базе података евидентирани су:

-социодемографски параметри:

1. пол,
2. старост,
3. професија,
4. брачни статус,
5. приход домаћинства,
6. рурална/урбана припадност,
7. навике: пушење, конзумирање алкохола.

- клинички параметри:

1. старост болесника при појави првих симптома,
2. први клинички симптоми,
3. локализација почетних симптома:

- екстремитети: горњи екстремитет, доњи екстремитет, десно, лево,

- булбарни почетак: гутање, говор,
 - сметње дисања
4. време од првих симптома до постављања дијагнозе,
5. неуролошки налаз при првом прегледу,
6. присуство изолованог синдрома лезије:
- доњег моторног неурона или
 - горњег моторног неурона
 - удружености доњег и горњег моторног неурона.

7. скор рачунат према ревидираној Скали функционалности болесника са амиотрофичном латералном склерозом (The revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) која обухвата најважније физиолошке функције као што су: говор, гутање, дисање, рукопис, ход, могућност обављања мануелних радњи (Прилог. бр. 1). Свака наведена функција оцењује се бодом од 0 (потпуна онеспособљеност) до 4 (уредна функција).

Лабораторијске анализе су рутински испитиване приликом дијагностиковања: SE, KKS, хепатограм (трансаминазе, алкална фосфатаза), укупан холестерол, триглицериди, LDL, HDL, ниво креатин фосфокиназе (CPK), креатина и хлора у серуму, имунолошки параметри серума (комплемент, имуни комплекси, ц реактивни протеин, реуматолошки фактор, ANA), ниво хормона штитне жлезде и параштитне жлезде у серуму, електрофореза и имуноелектрофореза протеина серума и урина, Elisa тест на борелиу у серуму.

За потребе студије смо користили:

а) вредност серумске креатин фосфокиназе и груписали болеснике у две групе (са нормалном и повишеном вредношћу CPK, користећи референтне вредности наше лабораторије; горња гранична вредност CPK је 175 U/L за жене и 205 U/L за мушкарце, старости преко 18 година, 37°C температуре.

б) вредности липидног статуса (ниво холестерола, триглицерида, LDL и HDL) који је одређиван ензимском методом Beckman Coulter ® system и груписали болеснике у две групе (са хиперлипидемијом и нормалном липидемијом)

користећи референтне вредности наше лабораторије; горња гранична вредност за укупни холестерол: 5.20 mmol/L, HDL: 1.60 mmol/L, LDL: 3.40 mmol/L , за триглицериде: 1.70 mmol/L.

Спирометријом је регистрован проценат форсираног виталног капацитета (FVC%) приликом дијагностиковања.

При првом прегледу је мерена телесна тежина и висина болесника и процењиван индекс телесне масе (BMI) према следећем категоријама (201):

Потхрањеност: BMI <18.5

Нормалне тежине: BMI од 18.5 до 24.9

Прекомерне тежине: BMI од 25 до 29.9

Гојазност: BMI од 30 до 34.9

Патолошка гојазност: BMI \geq 35

Евидентирани су подаци о коморбидитету (присуству других обољења у болесника: хипертензије, хипертиреозе, улкусне и шећерне болести), као и подаци о евентуалној трауми и присуству других болести у породици, при чему је инсистирано на појави деменције, фамилијарне амиотрофичне латералне склерозе и паркинсонове болести.

Такође је регистрована примена и врста терапије код болесника (рилузол, перкутана ендоскопска гастростома, неинвазивна вентилација) као и датум смрти.

Почетком болести сматрали смо време када је болесник приметио прве симптоме моторне слабости. Трајање болести смо рачунали као време од почетка првих симптома до краја периода обсервације или смрти болесника. У ову студију су укључени само болесници са потпуном медицинском документацијом који су на основу ревидираних El Escorial критеријума испуњавали услове за дијагнозу дефинитивне или вероватне ALS. За процену средње годишње инциденције коришћени су резултати последњег пописа становника са територије града Београда из 2011.године са укупним бројем од 1659440 (мушкараца 785826 и жена 873614).

За добијање података о току и исходу болести успостављен је контакт са болесницима и њиховим породицама (телефоном, поштом, приликом доласка на контролне прегледе или посетом). Подаци о преминулим болесницима за поменути период, су добијени провером историја болести, увидом у документацију добијену од чланова породице и увидом у регистар преминулих особа на територији Београда уз помоћ општинских матичних служби. Контролни прегледи су вршени на шест месеци, по потреби и у краћим временским интервалима и обухватили су клинички неуролошки преглед и спирометрију.

У току контролних прегледа су посебно евидентирани догађаји који су значајни за исход болести као што су :

- пад FVC% испод 80% који означава настанак респираторне инсуфицијенције, док пад FVC% испод 50% означава потребу за асистираном вентилацијом (16). Код болесника са израженим булбарним манифестацијама је уместо процене FVC% одређиван ниво pCO_2 у артеријској крви.
- пораст pCO_2 изнад 6 kPa,
- почетак примене неинвазивне вентилације (NIV) и
- датум имплантације перкутане гастростоме (PEG).

У студију су укључени болесници који су користили рилузол најмање шест месеци.

Етички аспекти тестирања

У оквиру наше студије тајност добијених резултата је била загарантована испитаницима. Наведени подаци су коришћени искључиво у функцији постављених циљева истраживања. Сви испитаници су укључени у студију на добровољној основи. Претходно им је детаљно објашњено како се испитивање спроводи и која је сврха испитивања и пружен писани материјал са информацијама о студији. Од свих болесника је добијена писмена сагласност о учешћу у студији.

За разлику од приступа у западноевропским земљама, у Србији је уобичајен став да се пацијенти не информишу комплетно о току болести, дужини трајања болести и крајњем исходу. Сходно томе, болеснике смо штедели од сазнања крајњег исхода а њиховој родбини смо пружили потпуну и детаљну слику болести.

Студију су одобрили Етички комитет Медицинског факултета у Београду и Научни савет Клиничко-болничког центра „Звездара“.

Статистичка анализа

Евиденцију болесника смо водили у табели креираној програмом Excel-а из Microsoft Office 2003 програмског пакета. За статистичку анализу је коришћен софтверски пакет SPSS-13. У анализи података су коришћене дескриптивне статистичке методе, груписање, табелирање и графичко приказивање података. Код тестирања значајности разлике за нумеричка и атрибутивна обележја су коришћени одговарајући тестови: Studentov t- test, анализа варијансе ANOVA, χ^2 –test.

Утврђиван је и Pearson-ов коефицијент корелације између проучаваних континуалних варијабли. Униваријантна анализа преживљавања према Каплану и Мајеру (Kaplan Meier) је коришћена за сваку од испитиваних демографских и клиничких варијабли. У анализи разлика у преживљавању болесника према појединачним варијаблама је коришћен Log-rank тест. Мултиваријантни модел регресионе анализе (Коксов пропорционални хазардни регресиони модел) је коришћен у процени независног утицаја сваке појединачне варијабле на преживљавање, којим су обухваћене све варијабле које су се показале статистички значајним у униваријантном моделу на нивоу значајности од 0.05.

Резултати су приказани као релативни ризик са одговарајућим 95% интервалом поверења. За све статистичке анализе је прихваћен ниво од 5% значајности нулте хипотезе (202).

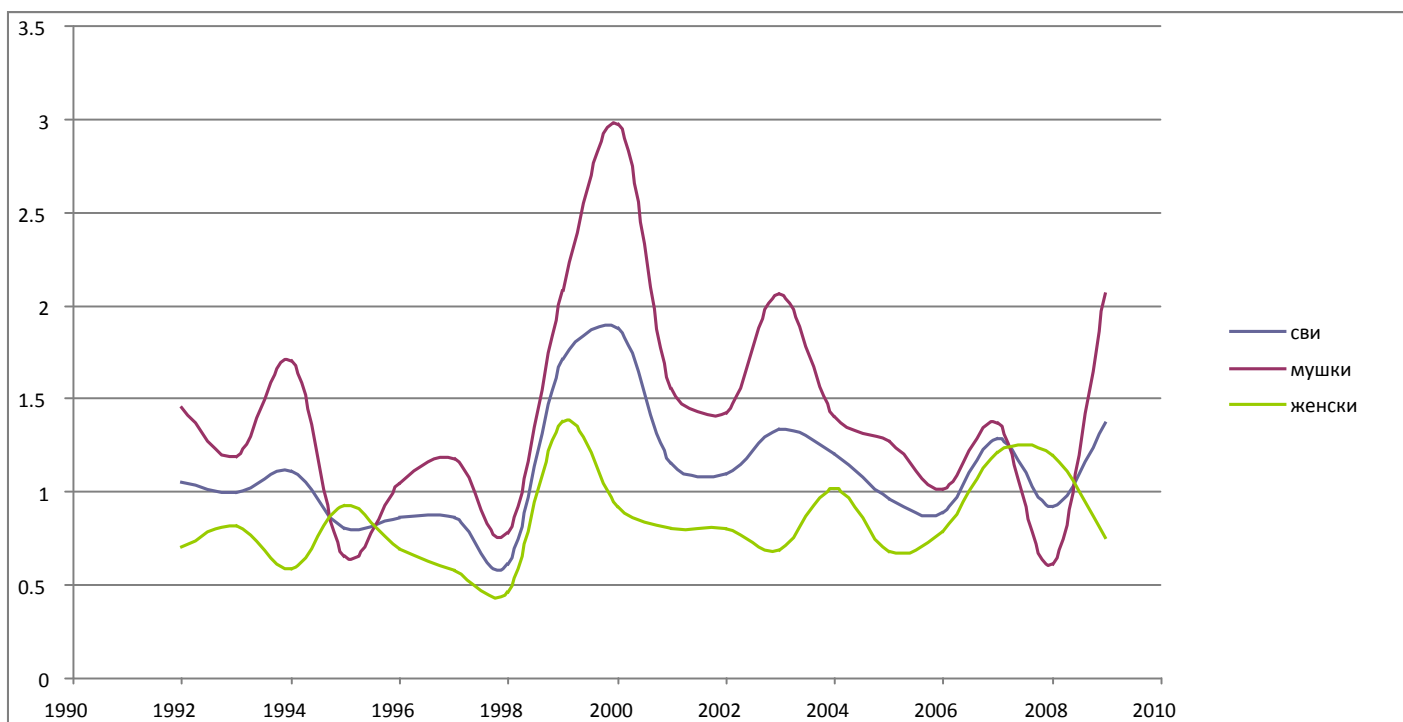
4. РЕЗУЛТАТИ

У седамнаестогодишњем периоду од 1. јануара 1992. године до 31. децембра 2009. године на подручју Београда је регистровано 325 болесника са ALS.

Средња годишња инциденција за период од 1992. до 2009. године била је 1.11 ± 0.31 на 100 000 становника (95% CI, 0.96 - 1.27), 1.43 ± 0.59 (95% CI, 1.12 - 1.70) за мушкарце, 0.83 ± 0.24 (95% CI, 0.71 - 0.95) за жене.

Највећа инциденција је била 2000. године 1.88/100 000 а најмања је била 1998. године 0.61/100 000 (Графикон бр.1.)

Графикон бр.1. Приказ инциденције ALS болесника

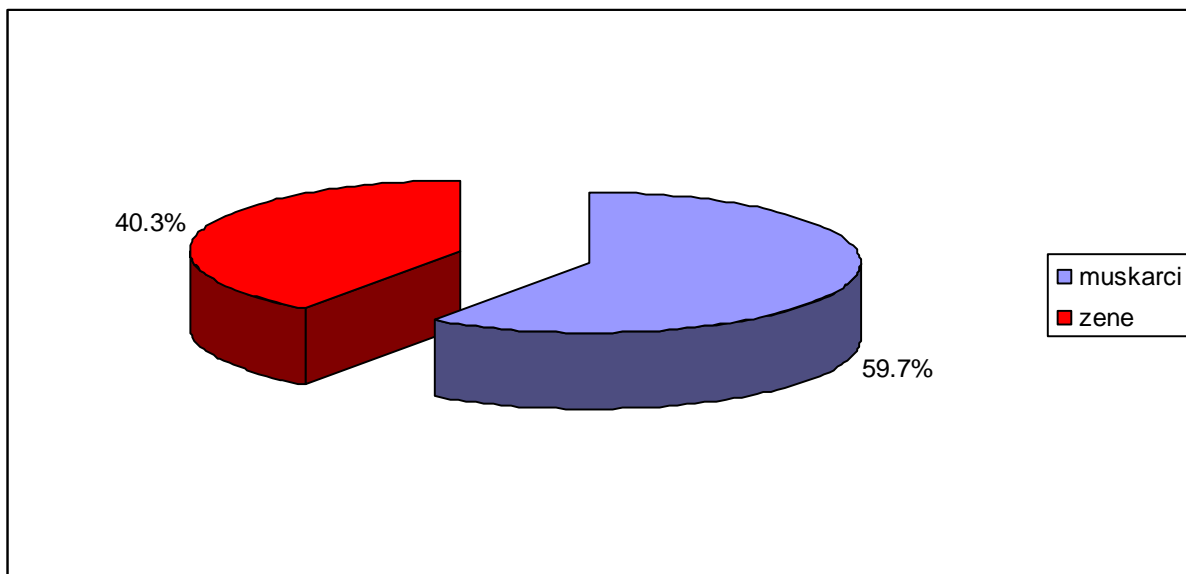


4.1. Дистрибуција болесника по полу

У испитиваној групи од 325 хоспитализованих болесника, којима је постављена

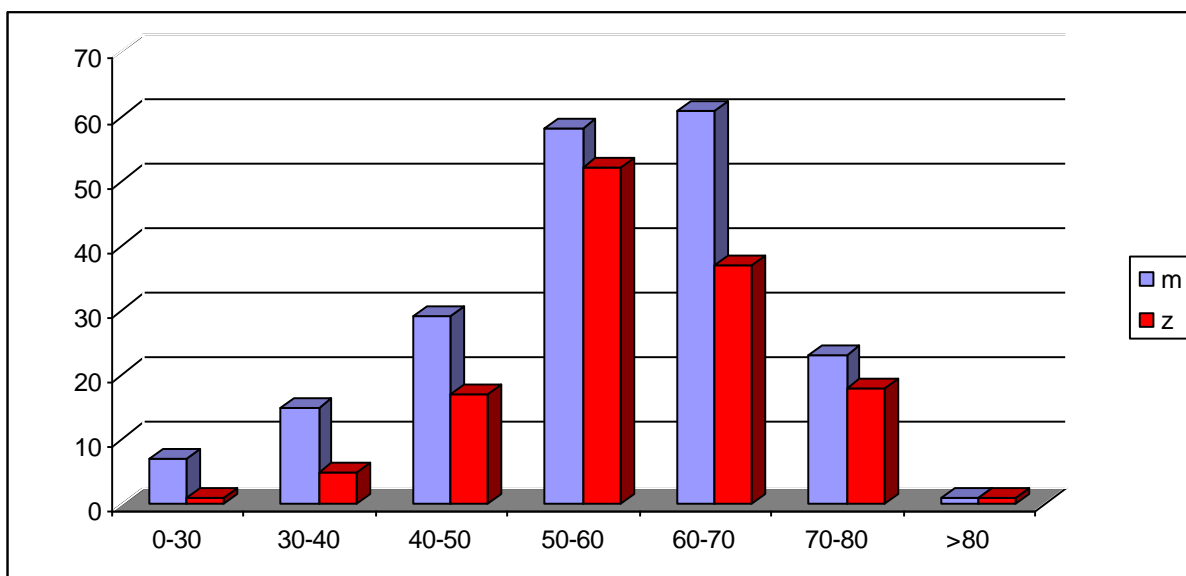
дијагноза ALS, регистровано је 194 (59.7%) мушкараца и 131 (40.3%) жена у односу 1.48:1, Графикон бр. 2.

Графикон бр. 2. Дистрибуција ALS болесника по полу



У односу на животно доба на почетку болести, дистрибуција болесника по полу је приказана на Графикону бр. 3.

Графикон бр. 3. Дистрибуција ALS болесника према добним групама



Код болесника са раним почетком болести евидентирана је доминантност мушкараца:

- до 30 године, 8 (2.5%) болесника, 7 мушкараца и 1 жена у односу 7:1.
- од 30 до 40 година, 20 (6.2%) болесника, 15 мушкараца и 5 жена у односу 3:1.
- од 40 до 50 година, 46 (14.2%) болесника, 29 мушкараца и 17 жена у односу 1.7:1.
- од 50 до 60 година, 110 (33.8%) болесника, 58 мушкараца и 52 жене у односу 1.1:1.
- од 60 до 70 година, 98 (32.2%) болесника, 61 мушкараца и 37 жена у односу 1.6:1.
- од 70 до 80 година, 41 (12.6%) болесника, 23 мушкараца и 18 жена у односу 1.2:1.
- после 80 година, 2 (0.6%) болесника, 1 мушкарац и 1 жена у односу 1:1.

Највећи број наших болесника (33.8%) је био у старосној групи од 50 до 60 година са мушко женским односом 1:1.

Док код млађих болесника, са почетком ALS пре 50. године, доминира мушки пол, код старијих болесника, са почетком после 50. године се однос мушкараца и жена уравнивају.

Између групе млађих болесника, са почетком ALS до 50. године, укупно 74 (22.7%), 51 (15.6%) мушкараца и 23 (7.0%) жена у односу 2.2 : 1 и групе старијих болесника са почетком ALS после 50. године, укупно 251 (77.3%), 143 (44.0%) мушкараца и 108 (33.2%) жена у односу 1.3 : 1, није регистрована значајна статистичка разлика (χ^2 тест, $p > 0.05$).

4.2. Средње животно доба на почетку болести и дијагнозе ALS

Средње животно доба на почетку болести за све болеснике било је 57.74 ± 11.46 година (ранг: 25–83), са ранијим почетком код мушкараца (56.97 ± 12.11 година) у односу на жене (58.89 ± 10.36 година), при чему ова разлика није била статистички значајна (Studentov t- тест, $p > 0.05$).

Спинални почетак ALS регистрован је код 241 (74.1%) болесника и био је ранији (57.02 ± 11.61 година) у односу на булбарни почетак болести код 84 (25.8%) болесника (59.82 ± 10.80 година) и ова разлика је била статистички значајна

(Studentov t- тест, $p=0.047$), Табела бр. 9.

Средње животно доба приликом постављања дијагнозе било је 59.21 ± 11.26 година. Код мушкараца је ALS дијагностикована раније (58.35 ± 11.87 година) у односу на жене (60.32 ± 10.33 година) али без значајне статистичке разлике (Studentov t-тест, $p>0.05$).

Табела бр.9. Клиничке карактеристике ALS болесника

	Укупно	Средње животно доба на почетку болести (године)	Дијагностичко кашњење (године)
број болесника	325 (100%)	57.74 ± 11.46	1.62 ± 0.10
Мушкарци	194 (59.7%)	56.97 ± 12.11	1.71 ± 2.08
Жене	131 (43.3%)	58.89 ± 10.36	1.48 ± 1.45
спинални почетак	241 (74.1%)	$57.02 \pm 11.61^*$	1.68 ± 1.86
булбарни почетак	84 (25.8%)	59.82 ± 10.80	1.44 ± 1.83

* $p < 0.05$

Поређењем група ALS болесника у два временска периода: од 1992.- 2000. г. и од 2001.-2009. г. није утврђена статистички значајна разлика у односу на
 - пол (Графикон бр. 4.),
 -животно доба на почетку болести (Табела бр. 10.),

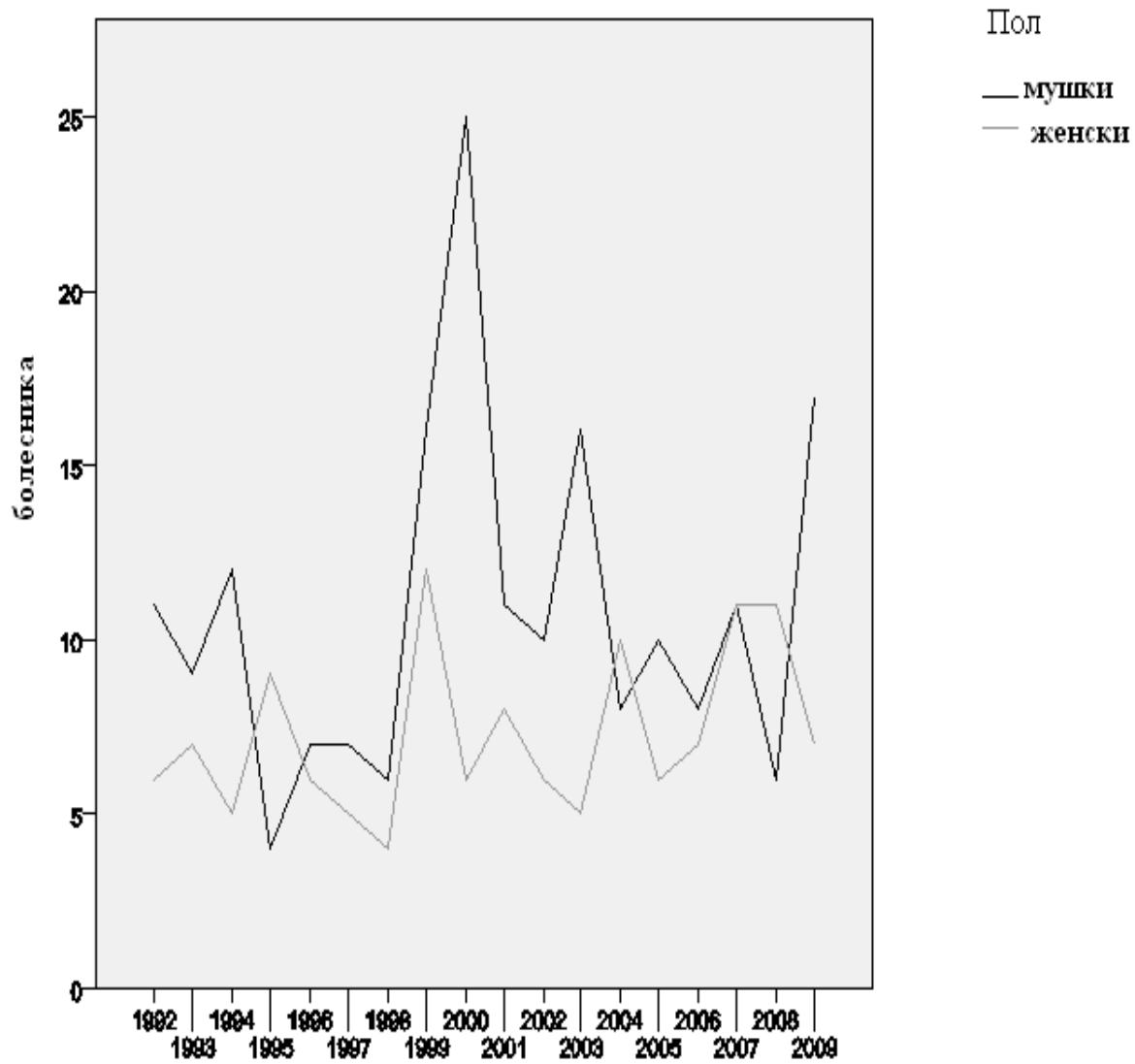
-спинални или булбарни почетак болести (Графикон бр. 5.).

Табела бр. 10. Дистрибуција ALS болесника према периоду посматрања

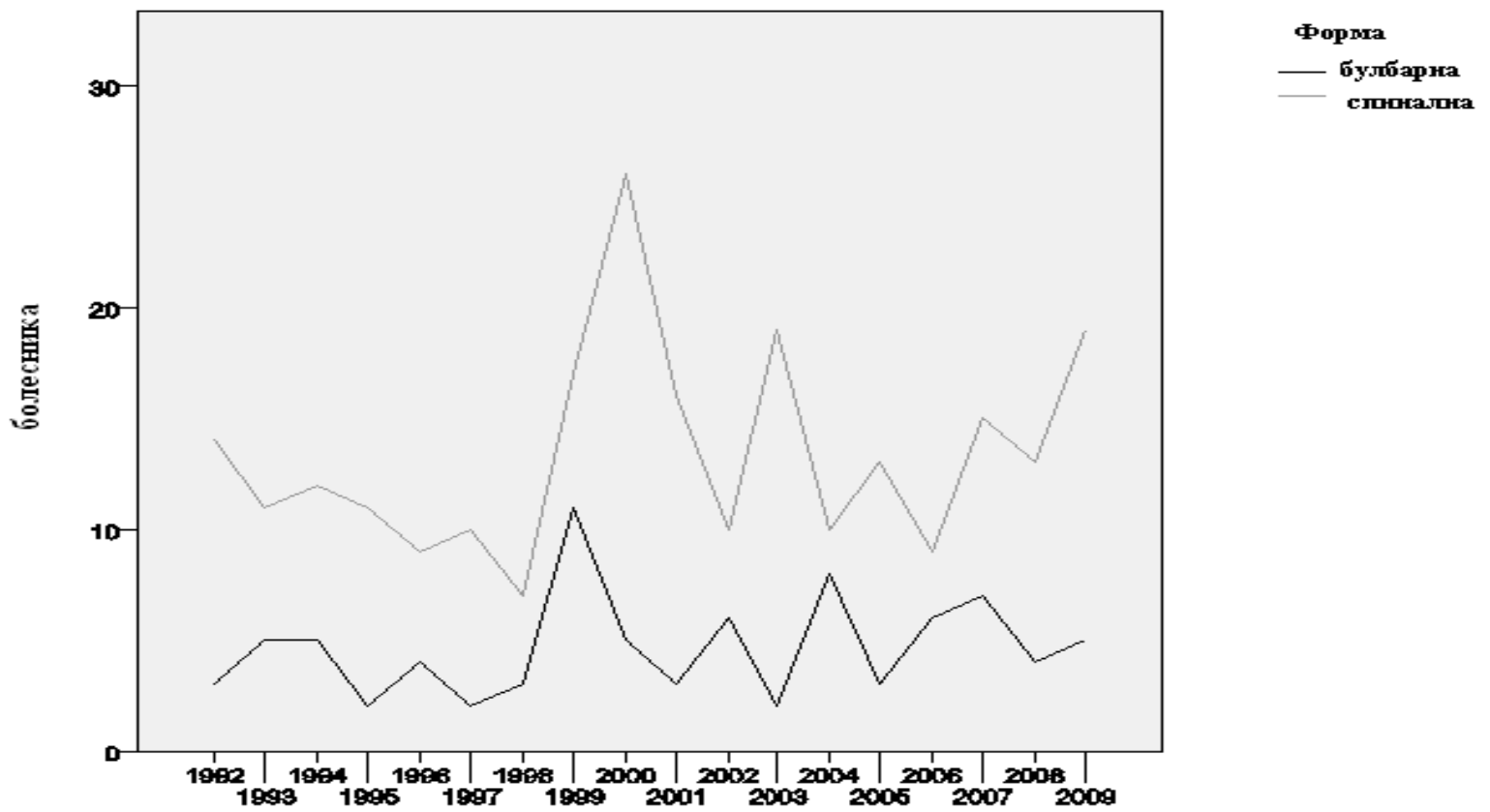
	Период 1992.-2000. г.			Период 2001.-2009. г.		
	Укупно	М	Ж	Укупно	М	Ж
Укупно	157	97 (61.8%)	60 (38.2%)	168	97 (57.8%)	71 (42.2%)
Средње животно доба на почетку болести (године)	57.45 ±11.29*	56.5 3±11.81	58.93 ±10.31	58.02 ± 11.63	57.42 ±12.43	58.85 ±10.46

М –мушкарци, Ж –жене, * Средња вредност ± SD

Графикон бр. 4. Дистрибуција ALS болесника по полу и годинама постављања дијагнозе



Графикон бр. 5. Дистрибуција ALS болесника према почетку болести и годинама постављања дијагнозе



4.3. Фамилијарна амиотрофична латерална склероза

Подаци о фамилијарном испољавању болести добијени су код 21 (6.5%) наших болесника. На основу резултата молекуларно генетских испитивања, мутације гена SOD1 утврђене су код укупно 4 болесника. Код три болесника је утврђена мутација L144P а само код једног болесника A145G.

У 19 (90.5%) болесника са фамилијарном ALS је био регистрован спинални а код 2 (9.5%) болесника булбарни почетак.

Код болесника са фамилијарном ALS је био регистрован ранији почетак болести (56.06 ± 11.08 година) у односу на болеснике са спорадичном ALS (57.55 ± 11.48 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log -rank тест, $p > 0.05$).

4.4. Средње време до постављања дијагнозе

Средње време до постављања дијагнозе тзв. дијагностичко кашњење, је било 1.62 ± 0.10 година са медианом 1.0 година. Код мушкараца је било регистровано дуже дијагностичко кашњење (1.71 ± 2.08 година) у односу на жене (1.48 ± 1.45 година) али без статистички значајне разлике (Studentov t-тест, $p > 0.05$), Табела бр. 8.

Дијагностичко кашњење је било дуже код болесника са спиналним почетком ALS (1.68 ± 1.86 година) у односу на оне са булбарним почетком (1.44 ± 1.83 година) али ова разлика није била статистички значајна (Studentov t-тест, $p > 0.05$), Табела бр. 8.

Минимално дијагностичко кашњење било је 0.17 година односно 2 месеца.

Средње време трајања болести код ових болесника (укупно три болесника) од почетка тегоба је било 3.2 године.

Максимално дијагностичко кашњење је било 15 година код једног болесника код кога је средње време трајања болести било 16 година.

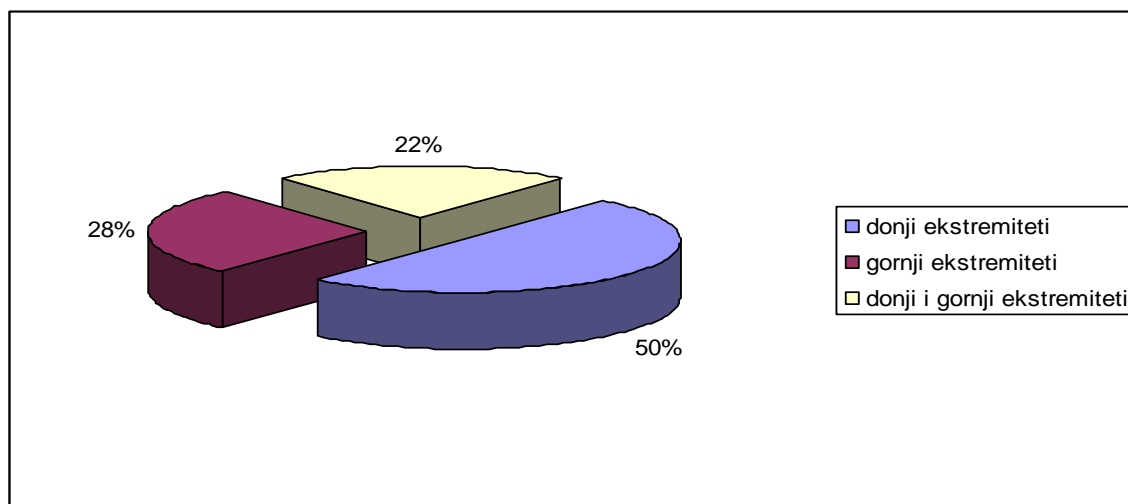
4.5. Клиничке карактеристике

4.5.1. Клинички симптоми

Први симптоми ALS код болесника са спиналним почетком 241 (74.1%) били су на доњим екстремитетима код 121 (50.2%) а на горњим екстремитетима код 67

(27.8%) болесника. Код преосталих 53 (21.0%) болесника добијени су подаци о генерализованој слабости, Графикон бр. 6.

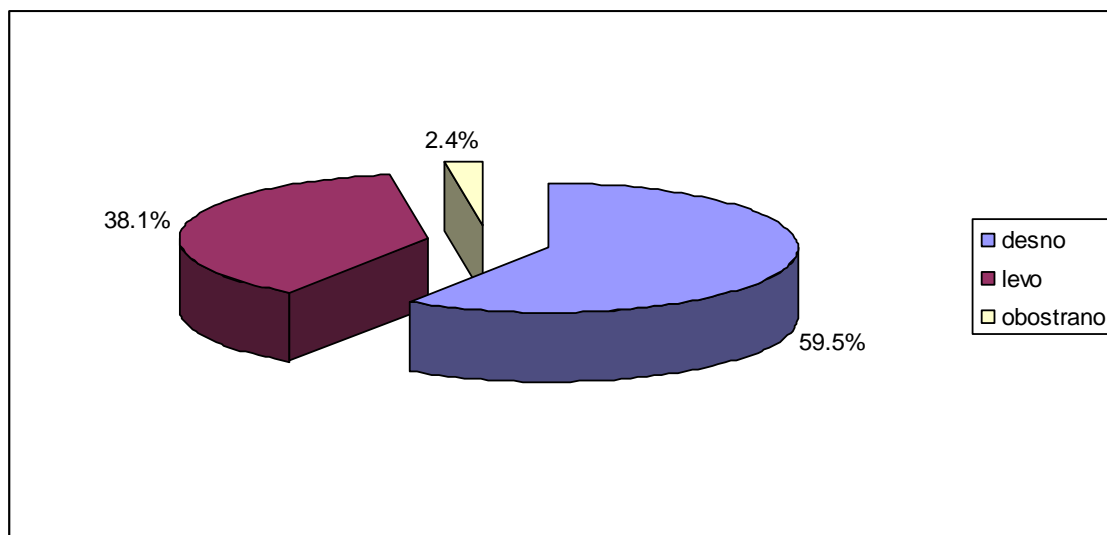
Графикон бр. 6. Дистрибуција првих симптома у ALS болесника са спиналним почетком



Почетак болести је био ранији код болесника са првим симптомима на горњим екстремитетима (55.75 ± 10.97 година) у односу на болеснике на доњим екстремитетима (57.68 ± 11.86 година) и болеснике са генерализованом слабошћу екстремитета (61.16 ± 10.32 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

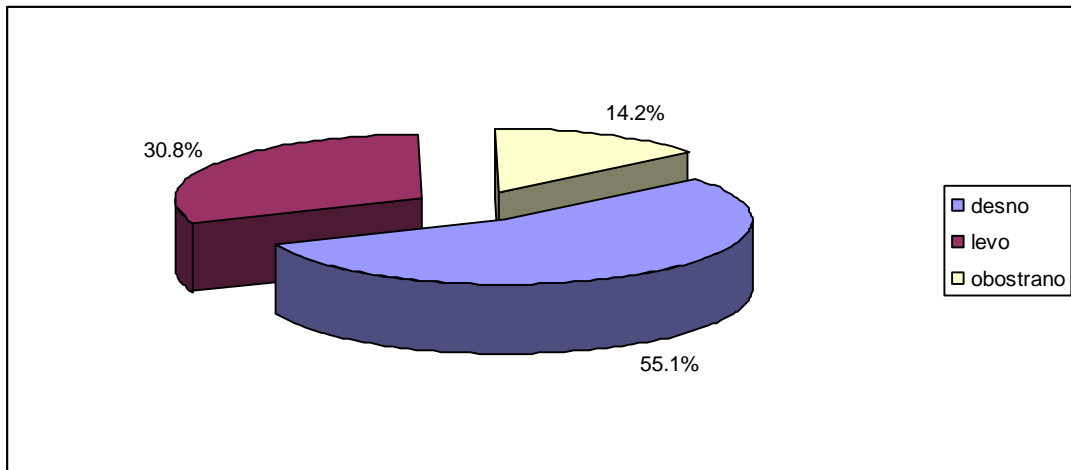
Код 121 (50.2%) болесника са почетком ALS на доњим екстремитетима, слабост десне ноге је била чешћи први симптом, 72 (59.5 %) у односу на слабост леве ноге код 46 (38.1%), док је обострана слабост евидентирана код 3 (2.4%) болесника, Графикон бр. 7.

Графикон бр. 7. Локализација почетне слабости у болесника са почетком ALS на доњим екстремитетима



Код болесника са почетном слабошћу на горњим екстремитетима 67 (27.8%), слабост десне руке је регистрована код 54 (55.1%), леве код 37 (30.8%) а код 27 (14.2%) болесника истовремено обе руке (Графикон бр. 8.).

Графикон бр. 8. Локализација почетне слабости у болесника са почетком ALS на горњим екстремитетима



Почетак обољења је био ранији код болесника са првим симптомима на десним екстремитетима у односу на леве екстремитете али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

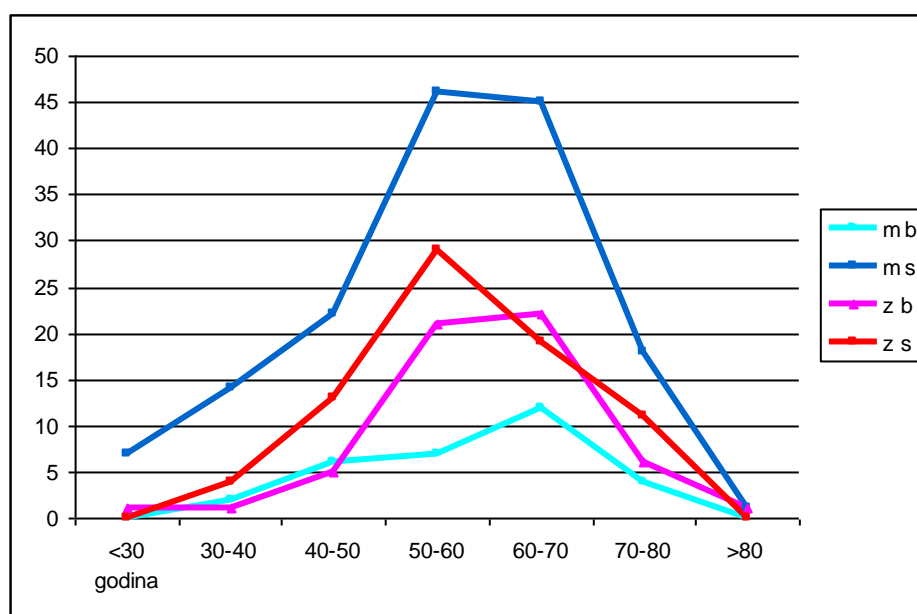
Ранији почетак болести је био регистрован код болесника са почетном слабошћу на десним (55.96 ± 11.17 година) у односу на болеснике са обостраном слабошћу екстремитета (59.83 ± 11.69 година) и ова разлика је била статистички значајна (Log-rank тест, $p = 0.01$).

Такође, ранији почетак болести је био регистрован и код болесника са почетном слабошћу левих екстремитета (56.54 ± 11.00 година), у односу на болеснике са обостраном слабошћу екстремитета (59.83 ± 11.69 година) и ова разлика је била статистички значајна (Log-rank тест, $p = 0.038$).

Прве сметње код болесника са булбарним почетком ALS, 84 (25.8%) су биле дизартрија код 68 (80.1%), дисфагија код 12 (14.7%) или истовремено и дизартрија и дисфагија код 4 (5.2%) болесника али без значајне статистичке разлике између наведених симптома и старосне дистрибуције болесника (X^2 тест, $p > 0.05$).

Булбарни почетак ALS је чешћи код жена (50, 63.1%) него код мушкараца (34, 36.9%) док је спинални почетак чешћи код мушкараца (162, 65.9%) у односу на жене (79, 34.1%), (Графикон бр. 9.).

Графикон бр. 9. Булбарни и спинални почетак ALS према полу



mb-мушкарци са булбарним почетком

ms-мушкарци са спиналним почетком

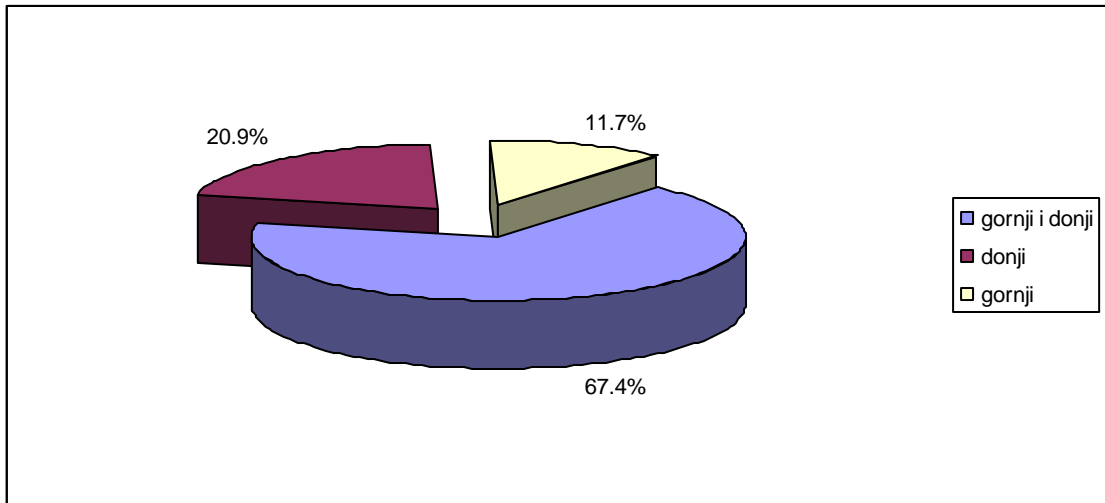
zb-жене са булбарним почетком

zs-жене са спиналним почетком

4.5.2. Клинички знаци

Првим клиничким прегледом је утврђено присуство знакова удружене лезије горњег и доњег мотонеурона код више од половине, 219 (67.4%) наших болесника, само доњег мотонеурона код четвртине 68 (20.9%) и само горњег мотонеурона код 38 (11.7%) болесника (Графикон бр. 10).

Графикон бр. 10. Дистрибуција знакова лезије горњег и доњег мотонеурона



Ранији почетак болести је био евидентиран код болесника са доминантним знацима лезије горњег (56.76 ± 11.51 година) у односу на болеснике са знацима лезије доњег мотонеурона (57.29 ± 11.90 година) и болесника са знацима удружене лезије горњег и доњег мотонеурона (58.05 ± 11.35 година) али ова разлика није била статистички значајна (X^2 тест, $p > 0.05$), Табела бр. 11.

Појачани мишићни рефлекси су били регистровани код 255 (78.2%) а снижени мишићни рефлекси код 70 (21.8%) наших болесника.

Угашен плантарни одговор је евидентиран код 147 (45.3%) болесника, рефлекс Бабинског код 52 (16.0%) док је код осталих 126 (38.7%) болесника плантарни одговор био флексиони. Између ових група болесника није била регистрована статистички значајна разлика у односу на средње животно доба на почетку болести (Log -rank тест, $p > 0.05$).

Табела бр.11. Клиничке карактеристике ALS болесника -деталјнији приказ

Група болесника са доминантним знацима лезије на почетку болести	n	Средње животно доба на почетку болести (године)
удружено горњег и доњег мотонеурона	219 (67.4%)	58.05 ± 11.35*
Доњег мотонеурона	68 (20.9%)	57.29 ± 11.90
горњег мотонеурона	38 (11.7%)	56.76 ± 11.51
генерализована слабост	53 (21.9%)	61.16 ± 10.32
горњих екстремитета	67 (27.8%)	55.75 ± 10.97
Доњих екстремитета	121 (50.2%)	57.68 ± 11.86
обојстрана слабост екстремитета	137 (12.2%)	59.83 ± 11 .69
десних екстремитета	126 (51.6%)	55.96 ± 11.17
Левих екстремитета	89 (36.2%)	56.54 ± 11.00

*Средња вредност ± SD

4.5.3. ALSFRS –R скор

Минимални скор на ALSFRS-R скали у време дијагностиковања је био 11 а максимални 47, са медианом 43. Најчешћа вредност скор-а у наших болесника била је 46, код 72 болесника. Средњи ALSFRS-R скор за болеснике са булбарним почетком ALS је био 38 док је за болеснике са спиналним почетком био скор 46. Поређењем болесника са почетним знацима лезије горњег, доњег или горњег и доњег мотонеурона, није била регистрована значајна статистичка разлика у ALSFRS-R скору (Log -rank тест, $p>0.05$).

4.5.4. Процент форсираног виталног капацитета (FVC)

У периоду дијагностике, FVC је регистрован код 54 (16.6%) болесника са средњим животним добом код мушкараца (57.61 ± 12.20 година) а код жена (58.51 ± 11.17 година) при чему није било статистички значајне разлике (Studentov t- тест, $p>0.05$).

Код болесника са спиналним почетком је средње животно доба на почетку болести било 57.25 ± 11.42 година, а код болесника са булбарним почетком 59.63 ± 11.97 година и ова разлика није била статистички значајна (Studentov t- тест, $p>0.05$).

Средње животно доба за болеснике са $FVC<75\%$ је било 56.75 ± 10.9 година а за болеснике са $FVC>75\%$ је било 58.89 ± 12.10 година при чему није било статистички значајне разлике (Studentov t- тест, $p>0.05$).

У табели бр. 12. је приказана дистрибуција болесника према вредности FVC у време дијагностиковања болести. Највећи број наших болесника (70.4%) је имао вредност $FVC >75\%$.

Табела бр. 12. Дистрибуција ALS болесника према FVC у време дијагностиковања

FVC%	n (54)	мушкарци 26 (48.14%)	жене 28 (51.85%)	спинални почетак 27 (50%)	булбарни почетак 27 (50%)
< 75%	16 (29.6%)	9 (16.6%)	7 (13.0%)	9 (16.6%)	7 (13.0%)
>75%	38 (70.4%)	17 (31.5%)	21 (38.9%)	18 (33.3%)	20 (37.1%)

4.5.5. Индекс телесне масе

Код 59 наших болесника, са познатим индексом телесне масе (*body mass index*, BMI), приликом дијагностиковања, средња вредност је била 26.74 ± 14.95 .

Највећи број наших болесника (45.7%) је био нормалне ухрањености ($18.5 > \text{BMI} < 24.99$), Табела бр. 13.

Средња вредност BMI за мушкарце је била 25.51 ± 5.20 а код жена 28.21 ± 21.55 без статистички значајне разлике (Studentov t-тест, $p > 0.05$).

Средња вредност BMI за болеснике са спиналним почетком је била 28.19 ± 20.87 а код болесника са булбарним почетком 24.45 ± 5.48 , без статистички значајне разлике (Studentov t-тест, $p > 0.05$).

Табела бр. 13. Дистрибуција ALS болесника према ВМІ

Болесници са ВМІ	n=5	мушкарци	Жене	спинални почетак	булбарни почетак
	9	27 (45.76%)	32 (54.23%)	38 (64.40%)	21 (35.59%)
≤18.5 (неухрањени)	5 (8.5%)	3 (5.1%)	2 (3.4%)	3 (5.1%)	2 (3.4%)
>18.5 – 24.99 (нормално ухрањени)	27(4 5.7%)	14 (23.7%)	13 (22.0%)	17 (28.8%)	10 (16.9%)
> 25 – 29.99 (гојазни)	17 (28.8%)	7 (11.8%)	10 (16.0%)	12 (20.3%)	5 (8.5)
> 30 34.99 (прекомерно гојазни)	6 (10.2%)	2 (3.4%)	4 (6.7%)	4 (6.8%)	2 (3.4%)
>35 (патолошко гојазни)	4 (6.8%)	1 (1.8%)	3 (5.0%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)

4.6. Резултати биохемијских анализа

4.6.1. Вредност креатин фосфокиназе у серуму

Креатин фосфокиназа (СРК) у серуму, у време дијагностиковања болести, евидентирана је код 88 (27.1%) наших болесника. Код 38 (43.2%) болесника СРК је била повишена (вредности наше лабораторије: >175 U/L за жене, > 205 U/L за мушкарце, старости преко 18 година, 37°C температуре).

Пораст СРК је био евидентиран код 24 (27.3%) мушкараца и 14 (15.9%) жена.

Најчешће је повишена СРК регистрована код болесника са спиналним почетком ALS (39.8%). Само код три (3.4%) болесника са булбарним почетком регистрована је повишена СРК.

Средње животно доба код болесника са повишеном СРК је било 54.53 ± 12.65 година а код болесника са нормалном вредношћу СРК је 55.89 ± 10.86 година и ова разлика није била статистички значајна (Studentov t- тест, $p > 0.05$).

4.6.2. Вредности липида у серуму

Комплетан липидни статус (ниво холестерола, триглицерида, HDL и LDL) имало је 82 болесника, 41 (50%) мушкараца и 41 (50%) жена (Табела бр. 13).

Средње животно доба на почетку болести било је 53.78 ± 11.53 година (ранг: 27-72). Почетак болести пре 45. године је био регистрован код 9 (11%) болесника.

Ранији почетак болести је био евидентиран код мушкараца (51.45 ± 13.35 година) у односу на жене (58.5 ± 9.40 година) али ова разлика није била и статистички значајна (Log rank тест, $p > 0.05$). Средња вредност дијагностичког кашњења је била 1.62 ± 0.10 година.

У овој групи, спинални почетак је регистрован код 52 (63.4 %) болесника, 24 (46.2%) мушкараца и 28 (53.8%) жена а булбарни почетак ALS код 30 (36.6%) болесника, 16 (53.3%) мушкараца и 14 (46.7%) жена.

Средња вредност укупног холестерола у серуму је била 5.80 ± 1.39 mmol/L а триглицерида 1.87 ± 1.22 mmol/L. Код жена је била већа средња вредност укупног холестерола (5.97 ± 1.35) као и триглицерида (1.94 ± 1.11) у односу на мушкарце. Средња вредност HDL је била 1.37 ± 0.81 mmol/L а LDL 2.95 ± 1.01 mmol/L. Код жена је била евидентирана већ средња вредност HDL (1.64 ± 1.37) у односу на мушкарце али не и LDL (Табела бр. 14).

Табела бр. 14. Клиничке карактеристике ALS болесника и вредности липида у серуму

	Укупно	Пол	
		Мушки	Женски
Број болесника	82	41 (50.0%)	41 (50.0%)
Средње животно доба на почетку болести	53.78 ± 11.53 *	51.45 ± 13.35	55.85 ± 9.40
Спинални почетак	52 (63.4 %)	24 (46.2%)	28 (53.8%)
Булбарни почетак	30 (36.6%)	16 (53.3%)	14 (46.7%)
Укупан холестерол mmol/L*	5.80 ± 1.39	5.62 ± 1.43	5.97 ± 1.35
Триглицериди mmol/L*	1.87 ± 1.22	1.84 ± 1.33	1.94 ± 1.11
HDL mmol/L*	1.37 ± 0.81	1.23 ± 0.27	1.64 ± 1.37
LDL mmol/L*	2.95 ± 1.01	3.25 ± 1.08	2.54 ± 0.81

* Средња вредност ± SD

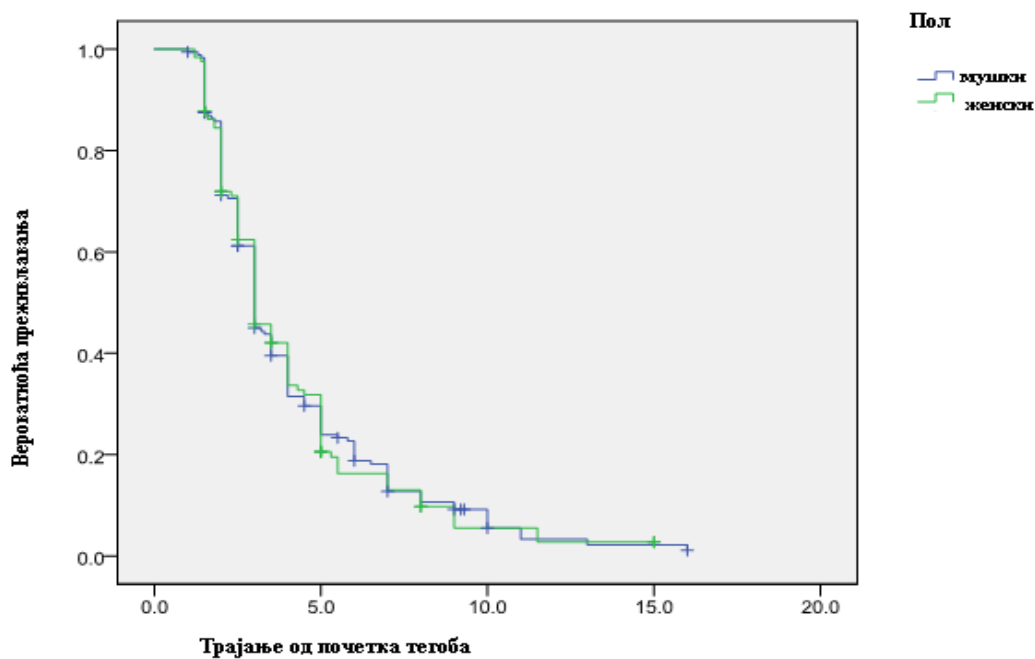
Хиперлипидемију у време постављања дијагнозе (вредности наше лабораторије: укупни холестерол >5.20 mmol/L , HDL <1.60 mmol/L, LDL>3.40 mmol/L и триглицериди > 1.70 mmol/L, ензимском методом Beckman Coulter ® system) имало је 43 (52.4%) а нормалне вредности липида у серуму 39 (47.5%) болесника. Средње животно доба за болеснике са хиперлипидемијом је било 56.31 ±10.95 година а код болесника са нормалном липидемијом 56.38±11.63 година. Поређењем ове две групе није регистрована статистички значајна разлика (Studentov t- тест, p>0.05).

4.7. Средње време трајања болести

4.7.1. Дистрибуција болесника по полу

Дуже средње време трајања болести је било регистровано код мушкараца (4.40 ± 0.3 година, 52.8 ± 3.6 месеци) у односу на жене (4.2 ± 0.3 година, 50.4 ± 3.6 месеци), међутим, пол нема утицаја на преживљавање у нашој кохорти болесника с обзиром да ова разлика није била статистички значајна, Studentov t-тест, $p > 0.05$ (Графикон бр. 11.).

Графикон бр. 11. Kaplan Meire-ова крива преживљавања ALS болесника према полу



4.7.2. Средње животно доба на почетку болести

Средње време трајања болести од почетка првих симптома је било 4.35 ± 0.20 година (52.2 ± 2.4 месеци) са медианом 3 ± 0.14 година (распон: 36 ± 1.68 месеци).

Средње време трајања болести било је значајно дуже код 74 (22.7%) болесника са почетком болести пре 50. године (4.8 ± 3.7 година) у односу на 251 (77.3%) болесника са почетком ALS после 50. године (3.5 ± 2.3 година), (Log- rank тест, $p=0.008$), Табела бр. 15.

Код 8 (2.5%) болесника са почетком болести пре 30. године, средње време трајања ALS било је значајно дуже (5.78 ± 2.68 година) у односу на 28 (8.6%) болесника са почетком ALS пре 40. године (4.5 ± 1.4 година) и ова разлика је била статистички значајна (Log- rank тест, $p=0.007$), Табела бр. 15.

Такође, је статистички значајна разлика у погледу трајања болести била регистрована код 184 (56.7%) болесника са почетком болести пре 60. године (5.11 ± 0.33 година) у односу на 141 (43.4%) болесника са почетком ALS после 60. године (3.0 ± 0.1 година), (Log- rank тест, $p=0.003$), Табела бр. 15.

Између средњег времена трајања болести и средњег животно доба на почетку болести

регистрована је негативна корелација ($R= -0.21$, $p=0.0001$) која указује да је код болесника са почетком болести у старијем животно доба, краће средње време трајања болести (Графикон бр. 12.).

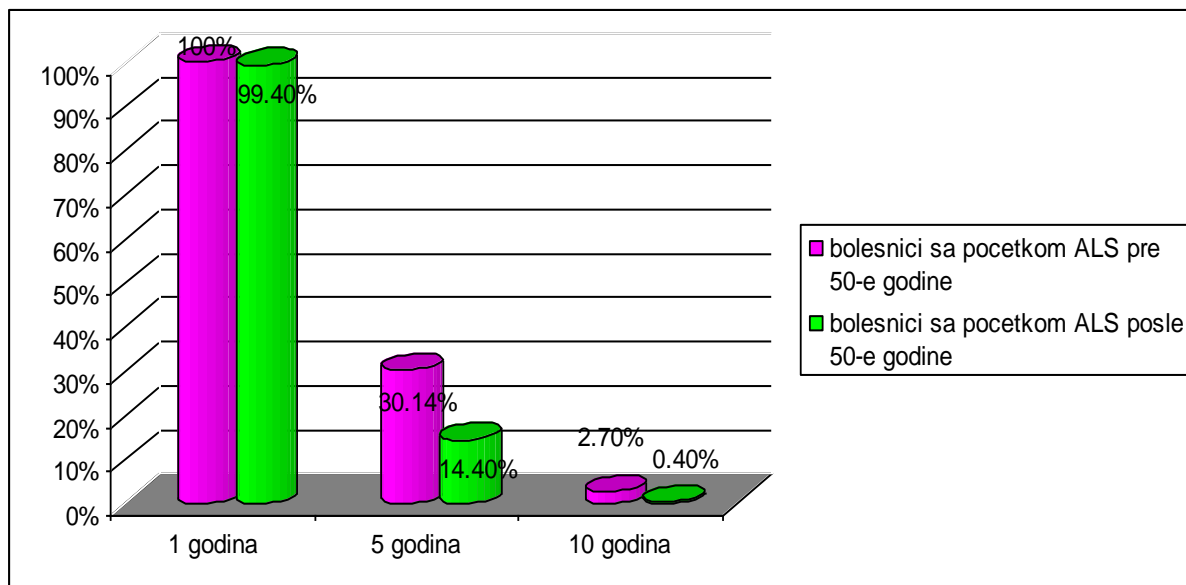
Прву годину болести су преживели сви болесници који су имали почетак ALS пре 50. године и 99.4% болесника са почетком ALS после 50. године (Графикон бр. 12).

Више од пет година је преживело 30.14% болесника са почетком ALS пре 50. године и 14.40 % болесника са почетком ALS после 50. године.

До десет година је преживело 4.1% болесника са почетком ALS пре 50. године и само 2.4% болесника са почетком ALS после 50. године.

Више од десет година је преживело 2.7% болесника са почетком ALS пре 50. године и само 0.4% болесника са почетком ALS после 50. године.

Графикон бр. 12. Преживљавање ALS болесника према старосној дистрибуцији



4. 7. 3. Фамилијарна амиотрофична латерална склероза

Дуже трајање болести регистровано је у болесника са фамилијарном ALS (4.68 ± 2.59 година) у односу на болеснике са спорадичном ALS (3.71 ± 2.07 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

4. 7. 4. Дијагностичко кашњење

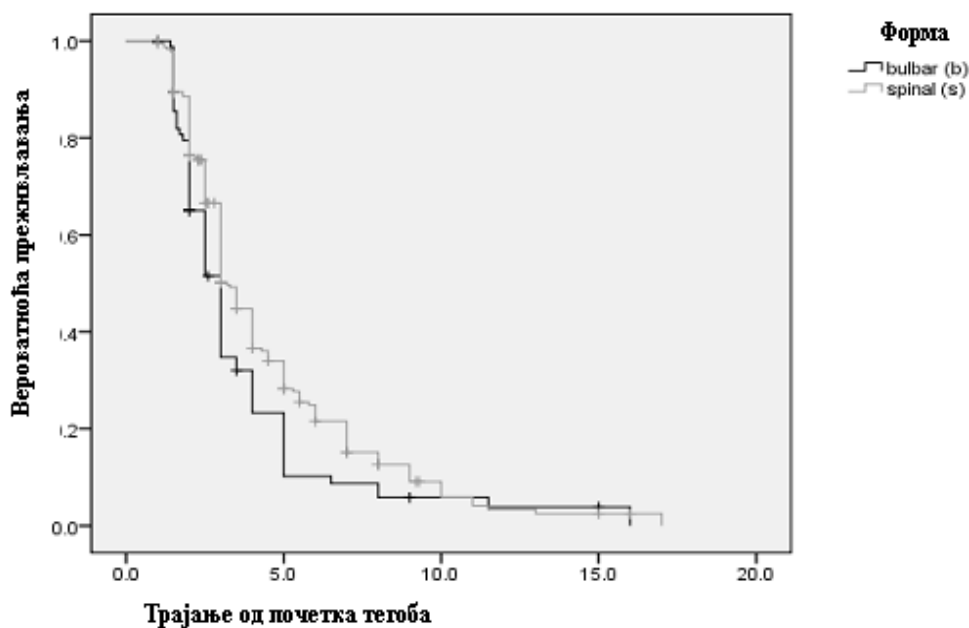
Између дијагностичког кашњења и трајања болести коефицијент корелације R је 0.66 ($p = 0.01$). Овакав високи коефицијент корелације указује да мање дијагностичко кашњење имају болесници са краћим трајањем болести.

4. 7. 5. Клиничке карактеристике

4. 7. 5. 1. Клинички симптоми

Код 241 (74.1%) болесника са спиналним почетком је средње време трајања ALS (4.5 ± 0.2 година, 54.0 ± 2.4 месеци) било дуже у односу на болеснике, 84 (25.8%) са булбарним почетком (3.7 ± 0.4 година, 44.4 ± 4.8 месеци) и ова разлика је била статистички значајна (Log-rank тест, $p=0.016$), Графикон бр. 13. Болесници са спиналним почетком дуже живе у односу на болеснике са булбарним почетком ALS.

Графикон бр.13. Карпан Мејре-ова крива преживљавања болесника према спиналном / булбарном почетку болести



Дуже трајање болести је било регистровано код болесника са почетком на доњим екстремитетима (4.03 ± 2.96 година) у односу на болеснике са почетком на горњим екстремитетима (3.75 ± 2.66 година) и болесника са генерализованом слабошћу (3.21 ± 2.15 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$), Табела бр. 15.

Између болесника са почетним симптомима на десним екстремитетима (3.94 ± 2.83 година), левим екстремитетима (3.83 ± 3.87 година) или обострано (3.61 ± 2.51 година) није регистрована статистички значајна разлика у погледу средње дужине трајања болести (X^2 тест, $p > 0.05$), Табела бр. 15.

4. 7. 5. 2. Клинички знаци

Средње време трајања болести је било дуже код болесника са доминантним знацима лезије доњег мотонеурона на почетку болести (4.62 ± 3.51 година) у односу на болеснике са знацима удружене лезије горњег и доњег мотонеурона (3.49 ± 2.27 година) и знацима лезије горњег мотонеурона (3.82 ± 3.08 година) и ова разлика је статистички значајна (Log-rank тест, $p = 0.002$), Табела бр. 15.

Средње време трајања болести је било дуже (4.77 ± 3.75 година) код болесника са сниженим мишићним рефлексима у односу на болеснике код којих су регистровани појачани мишићни рефлекси (3.48 ± 2.27 година) и ова разлика је била статистички значајна (Log-rank тест, $p = 0.008$).

Дуже средње време трајања болести (4.20 ± 2.87 година) је регистровано код болесника са рефлексом Бабинског у односу на болеснике са угашеним (3.52 ± 2.28 година) и са флексионим плантарним одговором (4.19 ± 3.27 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

Табела бр. 15. Дужина преживљавања ALS болесника

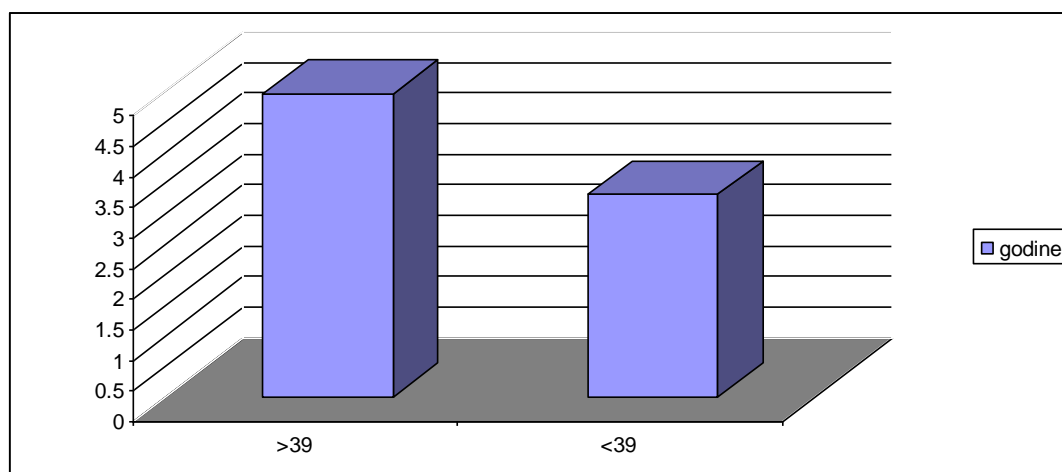
Група болесника		N	Средње време трајања болести (године)
број болесника		325 (100%)	4.35 ± 0.20
са почетком болести пре 30. године		8 (2.5%)	5.78 ± 2.68 *
са почетком ALS пре 40. године		28 (8.6%)	4.5 ± 1.4
са почетком болести пре 50. године		74 (22.7%)	4.8 ± 3.7 *
са почетком ALS после 50. године		251 (77.3%)	3.5 ± 2.3
са почетком болести пре 60. године		184 (56.7%)	5.11 ± 0.33 *
са почетком ALS после 60. године		141 (43.3%)	3.0 ± 0.1
Пол	мушки	194 (59.7%)	4.40 ± 0.27
	Женски	131 (43.3%)	4.21 ± 0.29
Спинални почетак		241 (74.1%)	4.55 ± 0.24
Булбарни почетак		84 (25.8%)	3.72 ± 0.37*
са доминантним знацима лезије горњег мотонеурона		38 (11.7%)	3.82 ± 3.08
са доминантним знацима лезије доњег мотонеурона		68 (20.9%)	4.62 ± 3.51 *
знацима удружене лезије горњег и доњег мотонеурона		219 (67.4%)	3.49 ± 2.27
Лезије горњих екстремитета		67 (27.8%)	3.75 ± 2.66
Лезије доњих екстремитета		121 (50.2%)	4.03 ± 2.96
са генерализованом слабошћу		53 (21.9%)	3.21 ± 2.15
Лезије десних екстремитета		126 (51.6%)	3.94 ± 2.83
Лезије левих екстремитета		89 (36.2%)	3.83 ± 3.87
обостраном лезијом екстремитета		137 (12.2%)	3.61 ± 2.51

* p<0.05

4. 7. 5. 3. ALSFRS-R скор

Према регистрованом коефицијенту корелације ($R=0,14$ $p=0.014$), болесници који су имали виши ALSFRS-R скор на почетку болести су дуже живели (Графикон бр. 14.). Прецизније, средње трајање болести код болесника са ALSFRS-R скором > 39 , било је 4.95 ± 2.93 година, статистички значајно дуже у односу на болеснике са ALSFRS-R скором < 39 (3.3 ± 2.05 година) (Log-rank тест, $p=0,028$).

Графикон бр.14. Преживљавање ALS болесника према вредности ALSFRS-R скор-а



4. 7. 5. 5. Процент форсираног виталног капацитета (FVC)

Дуже средње време трајања болести (3.82 ± 2.47 година) је регистровано код 70.4% болесника са FVC $>75\%$ у односу на 29.6% болесника са FVC $<75\%$ (2.45 ± 1.45 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p>0.05$).

4. 7. 5. 6 Индекс телесне масе

Према вредности индекса телесне масе, сврстали смо болеснике у пет група и рачунали средње време трајања болести од почетка тегоба (Табела бр. 16.):

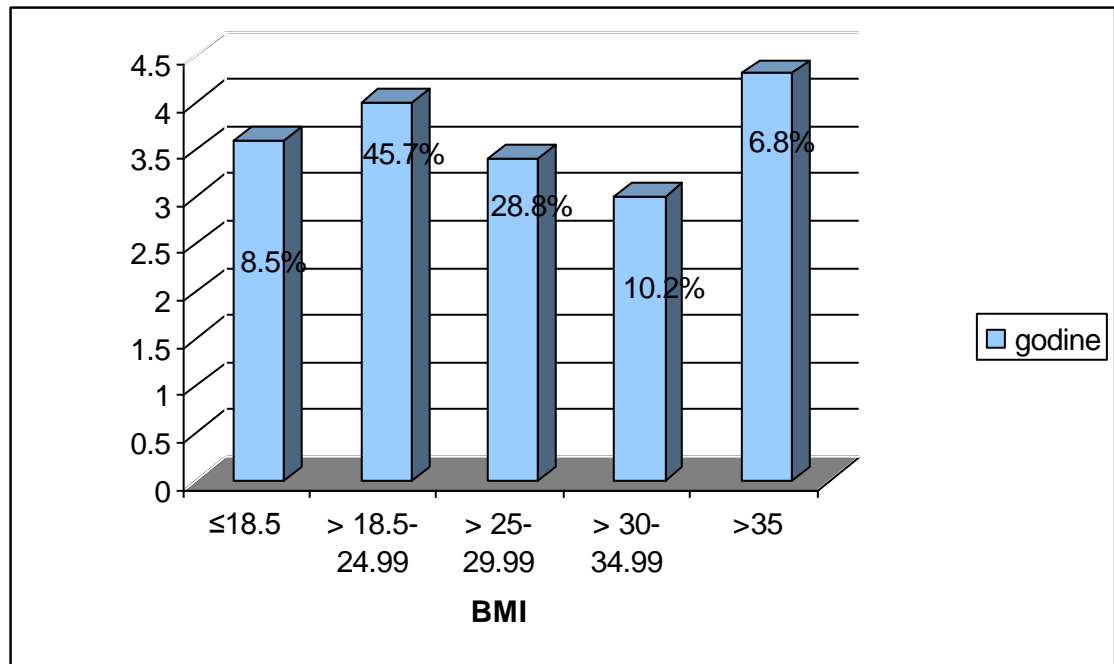
Између група: 8.5% болесника са $BMI \leq 18.5$ (неухрањени), чије је средње време трајања болести било 3.6 ± 2.07 година, 45.7% болесника са $BMI > 18.5$ до 24.99 (нормално ухрањени, 4.02 ± 2.51 година), 28.8% болесника са $BMI > 25$ до 29.99 (гојазни, 3.48 ± 3.36 година), 10.2% болесника са $BMI > 30$ до 34.99 (прекомерно гојазни, 3.08 ± 1.56 година) и 6.8% болесника са $BMI > 35$ (патолошко гојазни, 4.32 ± 3.44 година) је било регистровано дуже трајање болести код болесника са већим индексом телесне масе али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$), Графикон бр. 15.

Табела бр 16. Преживљавање ALS болесника према BMI

BMI (kg/m ²)	n 59	Средње време Трајања болести * (године)
≤ 18.5 (неухрањени)	5 (8.5%)	3.6 ± 2.07
> 18.5 до 24.99 (нормално ухрањени)	27(45.7%)	4.02 ± 2.51
> 25 до 29.99 (гојазни)	17 (28.8%)	3.48 ± 3.36
> 30 до 34.99 (прекомерно гојазни)	6 (10.2%)	3.08 ± 1.56
> 35 (патолошко гојазни)	4 (6.8%)	4.32 ± 3.44

*Средња вредност \pm SD

Графикон бр.15. Преживљавање ALS болесника према ВМІ



4.7.6. Резултати биохемијских анализа

4.7.6.1. Вредност креатин фосфокиназе у серуму

Није регистрована значајна статистичка разлика у средњем времену трајања болести код болесника са повишеном креатин фосфокиназом у серуму (3.62 ± 2.11 година) и болесника са нормалном вредности креатин фосфокиназом у серуму (3.58 ± 2.46) (Log-rank test, $p > 0.05$).

4.7.6.2. Вредности липида у серуму

Средње време трајања болести 43 (52.4%) болесника са хиперлипидемијом било је дуже (5.0 ± 0.67 година) у односу на 39 (47.5%) болесника са нормалном липидемијом (4.21 ± 0.5 година), али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$), Табела бр.17.

Табела бр.17. Средње време трајања ALS болесника према вредности липида у серуму

Болесници	N	мушкарци	жене
	82	41 (50%)	41 (50%)
Са хиперлипидемијом	5.0 ± 0.67 * (n=43, 52.5%)	5.4 ± 1.39	4.6 ± 0.61
Са нормалном липидемијом	4.21 ± 0.5 (n=39, 47.5%)	4.22 ± 0.66	4.02 ± 0.75

*Средња вредност ± SD

Анализом података из Табеле бр. 17. приликом поређења полне дистрибуције, вредности липидемије и средњег времена трајања болести од почетка тегоба, у наших болесника, регистровали смо да је дуже трајање болести било у болесника са хиперлипидемијом, и мушкараца (5.4 ± 1.39 година) и жена (4.6 ± 0.61 година) у односу на болеснике са нормалним вредностима липидемије у серуму, мушкараца (4.22 ± 0.66 година) и жена (4.02 ± 0.75 година) али ова разлика није била и статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

Табела бр.18. Средње време трајања ALS болесника према вредности липида у серуму и старосној дистрибуцији

Болесници	са хиперлипидемијом	са нормалном липидемијом
<45 година N =11 (13.5%)	n =6 (54.5%) 6.9 ± 2.01*	n =5 (45.5%) 2.63 ± 0.62
> 45 година N=71 (86.5%)	n = 34 (47.8%) 4.28 ± 0.54	n =37 (52.1%) 4.26 ± 0.52

*Средња вредност ± SD

Поређењем средњег времена трајања болести од почетка тегоба, вредности липидемије и старости болесника (према старосној граници од 45. година на почетку обољевања, Табела бр. 18.) установљено је дуже трајање болести код болесника са хиперлипидемијом, у обе групе болесника, и млађих од 45. година (6.9 ± 2.01 година) и старијих од 45. година (4.28 ± 0.54 година) у односу на болеснике са нормалном липидемијом у серуму, млађих (2.63 ± 0.62 година) и старијих од 45. година (4.26 ± 0.52 година) али ова разлика није била и статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

Између вредности холестерола и триглицерида у серуму и преживљавања наших болесника није регистрована статистички значајна корелација (кофицијент корелације $R = -0.048$, $p = 0.7$, $R = -0.13$, $p = 0.28$).

4. 7. 10. Примењена терапија

4.7.10. 1. Рилузол

Средње време трајања болести од почетка тегоба, је било значајно дуже код 61 болесника (4.47 ± 3.02 година) који су били у могућности да користе рилузол у односу на 264 болесника који нису примали ролузол (3.61 ± 2.61 година), Log-rank

тест, $p=0.029$.

Болесници са спиналним почетком, 41 укупно, на терапији рилузолем, имали су значајно дуже трајање болести (4.93 ± 2.89 година) у односу на 198 болесника који нису узимали рилузол (3.70 ± 2.63 година), Log-rank тест, $p=0.008$.

Између 17 болесника са булбарним почетком ALS који су примали рилузол и 66 болесника без ове терапије није било значајне разлике у погледу средње дужине трајања болести (3.35 ± 3.07 година; 3.35 ± 2.55 година), Log-rank тест, $p > 0.05$.

Код болесника који су били на терапији рилузолем, у односу на болеснике без терапије овим леком, евидентирано је дуже трајање болести у следећим старосним групама са почетком између:

40-50 година 7.6 ± 5.31 ; 4.37 ± 3.56 година,

50-60 година 5.28 ± 3.43 ; 4.31 ± 3.46 година

60-70 година 4.19 ± 2.39 ; 4.10 ± 3.15 година

>70 година 3.53 ± 2.33 ; 3.14 ± 1.67 година.

без статистички значајне разлике (Табела бр. 19.):

Табела бр.19. Средње времена трајања ALS болесника са/без рилузола

Средње време трајања болести (године)	Група болесника са рилузолом (61)				Група болесника без рилузола (264)			
	4.47 ± 3.02*				3.61 ± 2.61			
	Спинални почетак (41)		булбарни почетак (17)		спинални почетак (198)		булбарни почетак (66)	
	4.93 ± 2.89*		3.35 ± 3.07		3.70 ± 2.63		3.35 ± 2.55	
	40 - 50 година	50-60 година	60-70 година	>70 година	40 -50 година	50 -60 година	60 -70 година	>70 година
	7.6 ± 5.31	5.28 ± 3.43	4.19 ± 2.39	3.53 ± 2.33	4.37 ± 3.56	4.31 ± 3.46	4.10 ± 3.15	3.14 ± 1.67

* p < 0.05

4.7.10.2. NIV

Укупно је било 28 (8.6%) болесника на NIV-у, 11 болесника са булбарним почетком и 17 болесника са спиналним почетком болести, 16 мушкараца и 12 жена. Код болесника са булбарним почетком болести, је била чешћа примена NIV-а.

Дужина примене неинвазивне вентилације није била у корелацији са трајањем болести од почетка тегоба (коефицијент корелације R= - 0.14, p=0.12).

Дуже средње време трајања болести је било регистровано код болесника на NIV-у (4.60 ± 0.60 година) у односу на болеснике без NIV-а (4.30 ± 0.21 година) али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, p>0.05).

4.7. 10. 3. PEG

Укупно је 23 (7.0%) болесника било на PEG-у, 13 болесника са булбарним почетком и 10 болесника са спиналним почетком болести. Код болесника са булбарним почетком ALS је била чешћа примена PEG-а. Најдужа примена PEG је

била 24 месеца у једног болесника а најкраћа примена PEG је 2 месеца у шест болесника.

Средње време преживљавања од имплантације PEG је 6.77 месеци. Није регистрована корелација између месеци примене PEG-а и трајања болести (коефицијент корелације $R = -0.16$, $p = 0.48$). Није показана значајна статистичка разлика у дужини преживљавања болесника са PEG (медиана 3.0 ± 0.27 година) у односу на болеснике без PEG-а (медиана 3.0 ± 0.14 година), Log-rank тест, $p > 0.05$.

4. 7. 11. Присуство удружених обољења

Пре дијагностиковања ALS, наши болесници имали су различите болести (Графикон бр. 16.), а поређењем средњег времена трајања болести, између група болесника са удруженим обољењем и без, није била регистрована значајна статистичка разлика (Log-rank тест, $p > 0.05$):

-хипертензија код 29 (8.9%) болесника, 3.89 ± 2.78 ; 4.25 ± 0.21 година,

-сензорна полинеуропатија код 27 (8.5%) болесника, 3.89 ± 2.78 ; 4.22 ± 0.20 година,

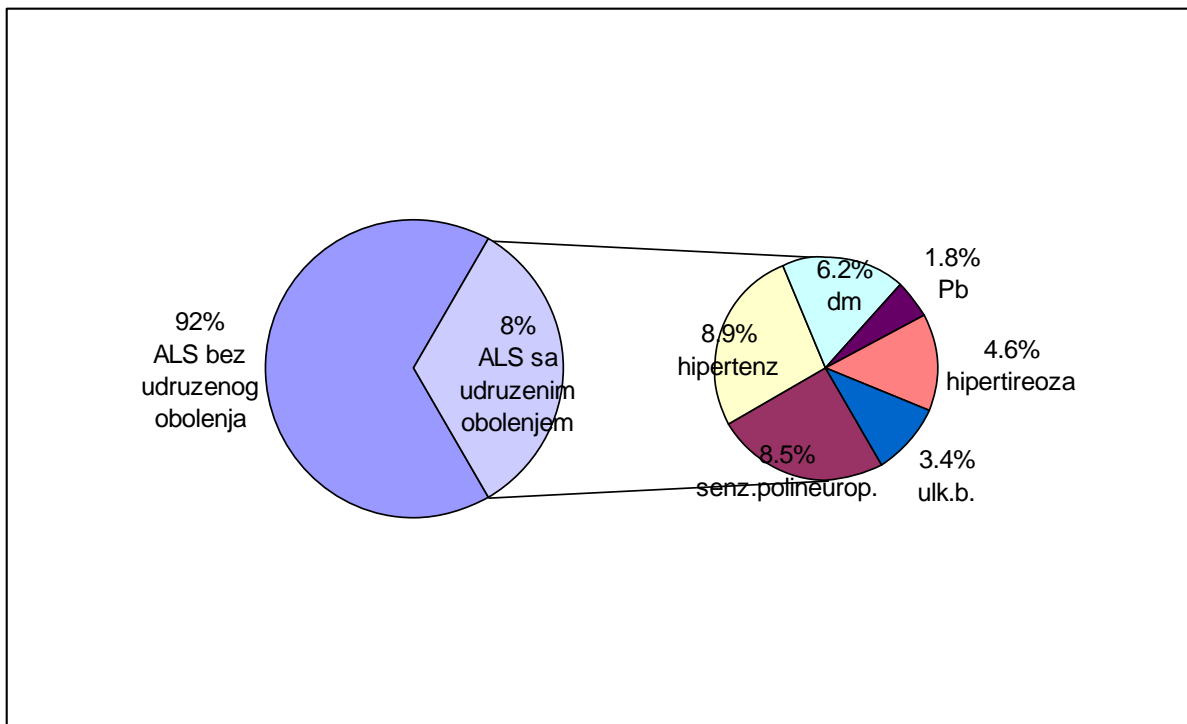
-шећерна болест тип II код 20 (6.2%) болесника, 3.39 ± 1.57 ; 4.38 ± 0.21 година,

-хипертиреоза код 15 (4.6%) болесника, 4.09 ± 2.66 ; 4.29 ± 0.20 година,

-улкусна болест код 11 (3.4%) болесника, 3.88 ± 2.71 ; 4.33 ± 0.20 година,

-Паркинсонова болест код 6 (1.8%) болесника, 4.9 ± 3.00 , 4.32 ± 0.20 година.

Графикон бр. 16. Коморбидитет ALS болесника



4. 7. 12. Навике

Дуже средње време трајања болести, од почетка тегоба је било регистровано у групи болесника непушача (4.53 ± 3.93 година) у односу на болеснике који су умерено користили дуван, до једне пакле дневно (2.93 ± 2.40 година) и болесника изразитих пушача (3.99 ± 2.26 година) али ова разлика није била статистички значајна, ANOVA тест, $p > 0.305$.

Није била регистрована значајна статистичка разлика ни у погледу средњег времена трајања болести, од почетка тегоба, између болесника који не конзумирају алкохол (3.97 ± 2.96 година), умерених алкохоличара, који конзумирају до две чаше алкохолног пића дневно (4.16 ± 4.11 година) и изразитих алкохоличара (3.26 ± 3.12 година), ANOVA тест, $p > 0.05$.

4. 7. 13. Професија и спортска активност

Према професији наше болеснике смо сврстали у групу физичких радника, 94 (28.9%) и групу службеника, чији свакодневни посао не захтева физичку активност, укупно 105 (32.3%). Осталих 42 (12.9%) болесника су биле домаћице а 60 (18.4%) болесника је било незапослено.

Средње време трајања болести код болесника физичких радника је било дуже (4.22 ± 2.92 година) у односу на службенике (3.85 ± 2.82 година), при чему ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.38$).

Међу нашим болесницима било је 13 спортиста, чије је средње животно доба на почетку болести било 51.77 ± 12.01 година. Средње време трајања болести, од почетка тегоба, је у ових болесника било краће (2.96 ± 1.97 година), али ова разлика није била статистички значајна у односу на остале болеснике (Log-rank тест, $p > 0.05$).

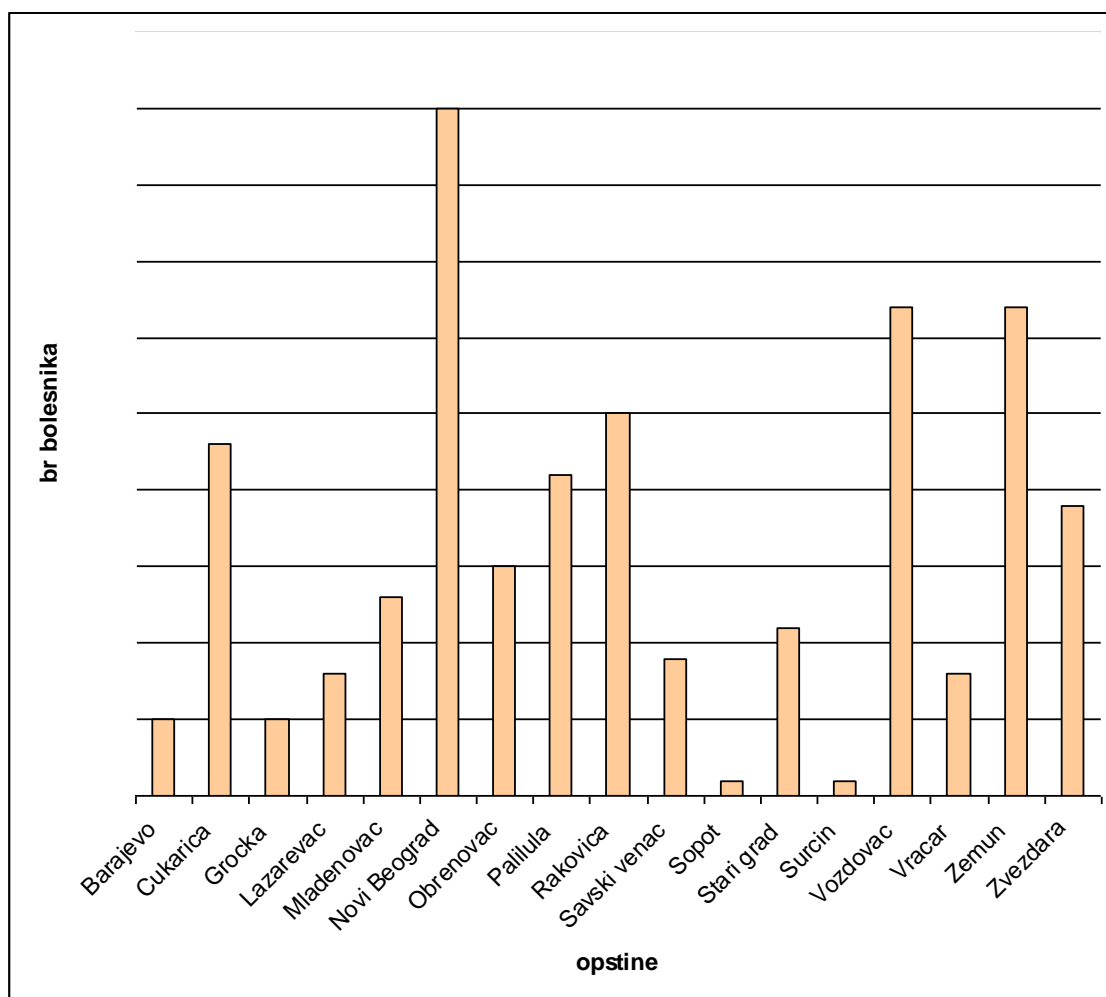
4. 7. 14. Географска дистрибуција болесника према општинама

Територија Београда обухвата површину од 322.268 хектара и административно је подељена у 17 општина од којих су 10 урбана насеља (Чукарица, Нови Београд, Врачар, Вождовац, Звездара, Земун, Палилула, Раковица, Савски Венац, Стари Град) и 7 рурална насеља (Барајево, Лазаревац, Гроцка, Младеновац, Обреновац, Сопот, Сурчин).

Анализа дистрибуције наших болесника по општинама показује да највећи број (33.5%) живи у урбаним општинама: Нови Београд, Земун и Вождовац, нешто мањи број болесника припада територији Чукарице, Палилуле, Звездаре, Обреновца и Младеновца а најмањи је (3.7%) насељен у руралним општинама: Сопот, Сурчин, Барајево и Гроцка (Графикон бр. 17.)

Средње време трајања болести је било дуже код болесника (3.7%) који живе у руралним општинама (4.91 ± 2.60 година) у односу на болеснике из урбаних подручја (3.76 ± 2.90 година), али ова разлика није била статистички значајна (Log-rank тест, $p > 0.05$).

Графикон бр. 17. Дистрибуција ALS болесника према општинама



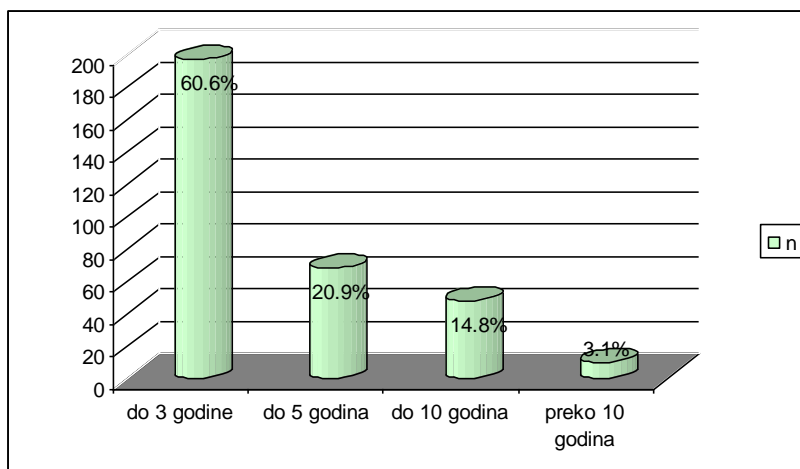
4.8. Прогностички фактори преживљавања ALS болесника

До краја децембра 2009. године на територији града Београда је умрло 267 (82.2%) ALS болесника, 160 (59.9%) мушкараца и 107 (40.1%) жена, 194 (80.5%) болесника са спиналним почетком и 73 (86.9%) болесника са булбарним почетком ALS.

До три године је преживело 197 (60.6%) болесника, до пет година 68 (20.9%) болесника а до десет година је преживело 48 (14.8%) болесника.

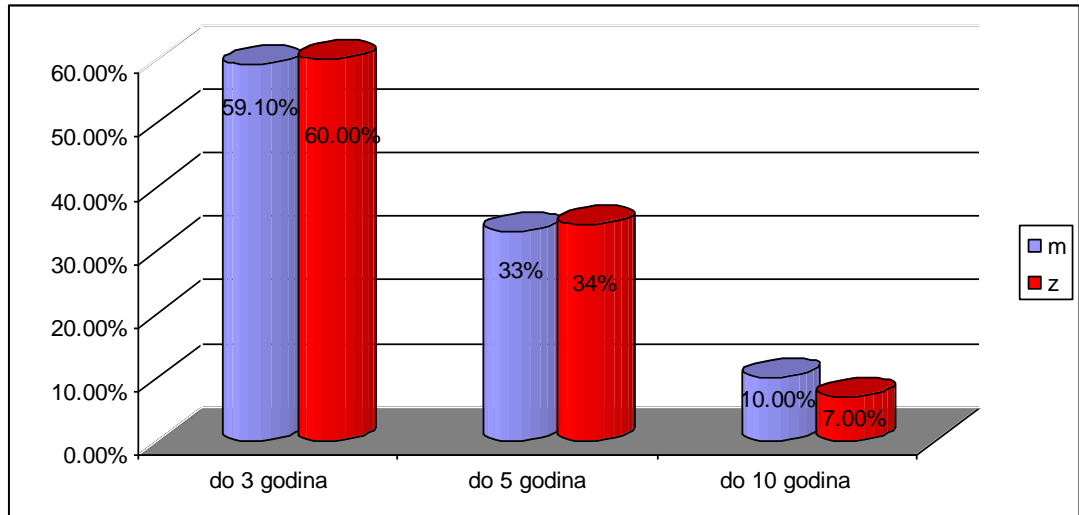
Више од десет година је преживело 10 (3.1%) болесника (Графикон бр. 18).

Графикон бр. 18. Преживљавање ALS болесника по временским периодима



Према полној дистрибуцији, до три године је преживело 59.1 мушкараца и 60.0% жена, до пет година 33.09% мушкараца и 34.0% жена а до десет година 10.0% мушкараца и 7.0% жена (Графикон бр. 19).

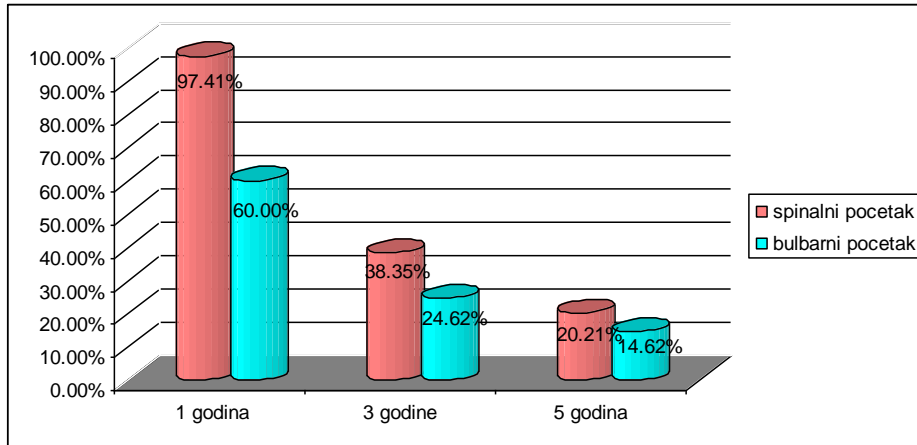
Графикон бр. 19. Преживљавање ALS болесника према полној дистрибуцији



Прву годину је преживело 97.4%, болесника са спиналним почетком и 60.00% болесника са булбарним почетком (Графикон бр. 20.).

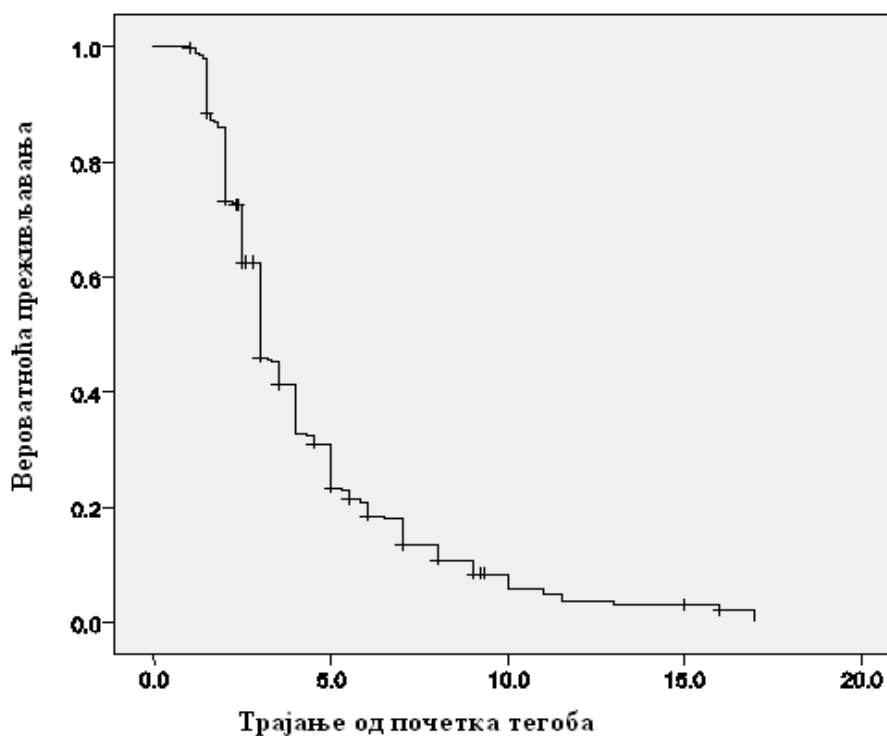
Више од три године је преживело 38.3% болесника са спиналним почетком и 24.6% болесника са булбарним почетком, а више од пет година 20.2% болесника са спиналним почетком и 14.6% болесника са булбарним почетком.

Графикон бр. 20. Преживљавање ALS болесника према спиналном / булбарном почетку



Кумулативна вероватноћа преживљавања за две године је била 71%, за пет година 24% док за седам година је била 17% (Графикон бр. 21).

Графикон бр.21. Kaplan Meire-ова крива преживљавања болесника са ALS



Прогностички значај испитиваних демографских и клиничких карактеристика наших болесника у односу на преживљавање је испитиван униваријантном анализом. Показано је да статистичку значајност имају само следећи фактори:

1. старост болесника на почетку болести,
2. дијагностичко кашњење,
3. спинални почетак болести,
4. слабост десних екстремитета на почетку болести
5. знаци лезије доњег мотонеурона,
6. присуство снижених мишићних рефлекса
7. ALSFRS –R скор и
8. примена рилузола.

У процени независног утицаја сваке појединачне варијабле на преживљавање коришћен је мултиваријантни модел регресионе анализе (Сох -ов) којим су обухваћене све варијабле које су у униваријантном моделу показале статистички значај.

На Табели бр. 20. су приказане варијабле (прогностички фактор) које су у овом моделу анализе показале статистичку значајност.

Табела бр. 20. Мултиваријантна анализа преживљавања ALS болесника

Варијабла	р	Exp (B)	95%CI
Дијагностичко кашњење	0.000001	0.729	0.666-0.799
Године на почетку болести	0.016	1.016	1.005-1.028
ALSFRS-R скор	0.008	0.970	0.951-0.988
Примена рилузола	0.000001	1.759	1.262-2.452

Сох-овом поцедуром је утврђено да следећи фактори (Табела бр. 19.) утичу на време преживљавања болесника са ALS:

- године на почетку болести

Болесници са почетком ALS у старијем животном добу су имали краће преживљавање и били изложени већем ризику од настанка смртог исхода. За свако повећање животног доба за једну годину увећава се ризик од смртог исхода за

1.016 пута.

- дијагностичко кашњење

Продужавање дијагностичког кашњења смањује ризик од смртог исхода.

Болесници који су имали дуже дијагностичко кашњење су дуже живели. За свако повећање дијагностичког кашњења за једну годину смањује се ризик од смртог исхода за 1.37 пута.

- ALSFRS –R скор

Већа вредност ALSFRS –R скорa смањује ризик од смртог исхода. Болесници који су имали већу вредност овог скорa у време дијагностиковања су дуже живели. За свако јединично повећање ALSFRS скорa смањује се ризик од смртог исхода за 1.02 пута.

- примена рилузола

Употреба рилузола смањује ризик од смртог исхода. Наши болесници са рилузолом у терапији су дуже живели. Увођење рилузола у терапију смањује ризик од смртог исхода за 1.759 пута.

Резултати наше студије, у закључку, су показали да су лошу прогнозу ALS имали болесници старијег животног доба на почетку болести са краћим временом од почетка симптома до постављања дијагнозе (тзв. дијагностичко кашњење), нижим ALSFRS –R скором у време дијагностиковања, нарочито нижим од 39 и без примене терапије рилузолом.

5. ДИСКУСИЈА

ALS као ретко прогресивно неуродегенеративно обољење, недовољно јасне етиопатогенезе, изискује континуирана базична, епидемиолошка и клиничка истраживања. Највећи број епидемиолошких студија у последње две деценије је усмерен ка идентификацији прогностичких фактора који би могли допринети ранијој дијагностици и правовременој примени одговарајућих терапијских процедура (204, 205). За разлику од ранијих клиничких студија где су коришћени појединачни извори информација, у последњих петнаест година је остварен напредак који се састоји у формирању интернационалних регистара ALS болесника захваљујући којима је постигнут значајан помак како у дијагностици тако и у клиничком праћењу и примени терапије.

До данас, у литератури нису јасно дефинисани прогностички фактори ALS. Конзистентност података постоји једино у погледу животног доба и булбарног почетка болести који су удружени са лошом прогнозом (5, 8, 9, 11, 13, 14, 32, 54, 231, 239, 242, 272, 282, 315, 321, 365). Подаци су контрадикторни у односу на пол (8, 48, 49, 315, 321, 365), дијагностичко кашњење (8, 48, 239, 272), примену рилузола (29, 32, 85, 54, 272, 298, 321), примену NIV-а (13, 190, 298) и ентералну нутрицију (13, 274, 298).

Прву студију испитивања учесталости ALS на територији града Београда спровели су Алчаз и сар. (1996) у периоду од 1. јануара 1985. до 31. децембра 1991. године (206).

Од 1. јануара 1992. године на Клиници за Неурологију Клиничког Центра Србије, у Београду као једином референтном националном центру формирана је база података која је 2004. године укључена у састав централног европског регистра ALS болесника (EURALS).

Располажући подацима из базе података желели смо да наставимо даље праћење учесталости ове болести и проширимо испитивање ради утврђивања прогностичких фактора и њихове корелације са преживљавањем болесника са ALS.

У периоду од 1. јануара 1992. године до 31. децембра 2009. године, током седамнаест година праћења, регистровано је 325 болесника са ALS на подручју града Београда који су дијагностиковани осим на Клиници за неурологију и осталим медицинским центрима у Београду.

5. 1. Инциденција ALS

Резултати наше студије указали су да је средња годишња инциденција ALS на територији Београда била $1.11 \pm 0.31/100\ 000$ становника за период од 1992. - 2009. године. Највећа инциденција је била 2000. године $1.88/100\ 000$ а најмања је била 1998. године $0.61/100\ 000$.

Инциденција ALS се сматра униформном у свету, осим западнопацифичког региона, где је повећана (238, 253). Све до средине 1990-тих на основу ретроспективних студија инциденција је била у распону од 0.4 до $2.6/100\ 000$ (37, 208, 219).

Од 1991. године спроводе се проспективне студије популационих регистара ради одређивања инциденције ALS у дефинисаном географском региону, укључујући при том више извора информација и примењујући униформне дијагностичке критеријуме (228). Logroscino и сар. (2010) су констатовали хомогену инциденцију ALS у Европи $2.1/100\ 000$ становника, обухватајући податке шест популационих регистара, из Ирске, Велике Британије и Италије са 1028 болесника у процењеној популацији од 24 милиона током двогодишњег периода од 1998.-1999.г.(322). Највећу инциденцију су регистровали у Ирској (2.7) а најмању у енглеској покрајини Lancashire (1.5).

Наши резултати указују на пораст инциденције 1.1 (1992.-2009.г.) за два пута у односу на инциденцију 0.54 (1985.-1991.г.) претходне београдске студије (206).

Резултати садашње студије инциденције ALS су идентични регистрованој инциденцији у југозападној Грчкој 1.1 (1990-2003.г.) у студији Arguriou и сар. (54), а већи од инциденције регистроване у Горском Котару у Хрватској 0.68 (1984.-1993.г.) (255). Нема података за суседне балканске државе у региону,

према доступној литератури.

Пораст инциденције ALS током последње деценије су регистровали и други аутори. Cima и сар. (2009) су у италијанској покрајини Padova регистровали пораст инциденције од 1.31 (1992.-1994.г.) на 1.92 (2004.-2005.г.), који су образложили порастом броја старије популације (256). У Модени су Geogouloroulou и сар. (2011) регистровали пораст инциденције од 2.6 (2000.-2004.г.) на 2.9 (2005.-2009.г.) претпостављајући учешће додатних фактора средине и генских фактора који, поред старења опште популације доприносе порасту инциденције (266). Fang и сар. (2009) региструју пораст инциденције од 2.32 (1991.-1993.г.) на 2.98 (2003.-2005.г.) у Шведској (254).

Двоструки пораст инциденције у нашој студији у поређењу са ранијом студијом Алчаз и сар. (1996) у периоду од 1. јануара 1985. - 31. децембра 1991. године (206) је могуће објаснити побољшањем дијагностике, порастом броја старије популације и могућег учешћа додатних фактора средине и генских фактора које помињу и други аутори.

Резултати најновијих студија, Hardiman и сар. (2011) указују на пораст инциденције ALS у Европи од 2-3 /100 000 и процењују да је ризик обољевања 1:400 (263).

5. 1. 1. Инциденција ALS по полу

У нашој студији средња годишња инциденција била је за 1.2 пута већа код мушкараца у односу на жене (1.43 ± 0.59 (95% CI, 1.12 - 1.70) за мушкарце и 0.83 ± 0.24 (95% CI, 0.71 - 0.95) за жене) за период од 1992. -2009. године. Добијени резултати не одступају битније од резултата других студија у којима је такође регистрована већа инциденција код мушкараца у односу на жене. Разлике постоје пре свега у степену учесталости и крећу се од 0.95:1 у италијанској покрајини Emilia (365), 1.3:1 у Шпанији (47), 1.4:1 на Сицилији (221), 1.5:1 у ранијој студији Алчаз и сар. (206), 1.8:1 у Мексику (236) до 2.0:1 у Ирској (232).

Нашим резултатима су најсличнији налази Argyriou и сар. (2005) инциденције 1.47 код мушкараца и 0.81 код жена (1990.-2003. г.) у Грчкој (54) и

Bonvicini и сар. (2008) 1.3 и 0.8 (1996.-2005.г.) у италијанској покрајини Emilia (253).

У појединим студијама је регистрована већа инциденција код жена, у Финској (335) и италијанској покрајини Emilia (235) са објашњењем присуства већег броја жена у старијој популацији.

5. 2. Дистрибуција болесника по полу

Резултати наше студије показују доминацију мушког пола (59.7% мушкараца и 40.3% жена, у односу 1.48:1) што не одступа битно у односу на ранију студију Алчаз и сар. (1996) који су током периода од 1985.-1991. године евидентирали 60.3% мушкараца и 39.7% жена, у односу 1.5:1 (206).

И друге студије су констатовале доминацију мушког пола. Pradas и сар. (2013) региструју 54.8% мушкараца и 45.1% жена у Каталонији (220), Dorst и сар. (2011) налазе 59.8% мушкараца и 40.2% жена у Немачкој (286).

Предоминација мушког пола је израженија код наших млађих болесника (у односу 7:1 код оних са почетком ALS пре тридесете године) а након педесете године се уравнотежује однос мушкараца и жена.

Worms и сар. (2001) су такође, констатовали да се након шездесете године однос полова изједначава (37). Chio и сар. (2009) истичу да је код 80% болесника млађих од четрдесет година предоминација мушког пола (239) коју Logroscino и сар. (2010) повезују са израженијом физичком активношћу и понављаним трауматским догађајима чешћим код мушкараца (322) а McCombe и сар. (2010) додатно појашњавају различитим степеном излагања спољним факторима, биолошким одговором и способношћу репарације у односу на жене (277).

У групи наших болесника са почетком ALS после осамдесете године је регистрован однос мушкараца и жена: 1:1. Chio и сар. (2009) такође, налазе једнак однос полова код болесника са почетком у осамдесетој години (239).

5. 3. Средње време почетка болести и дијагнозе ALS

Наши болесници су старијег животног доба на почетку појаве симптома (57.74 ± 11.46 година, у рангу 25–83 година) у односу на друге регионе Европе: 61.7 година (1995.-2009. г.) на Сардинији (257), 64.3 године (1999.-2001. г.) у Каталонији (220), 62.8 година (1995-1996. г.) у италијанској покрајини Piemonte (13) и 63.6 година (1998-1999) у јужној Италији (209), а нарочито у односу на северније европске крајеве: 67.9 година (1998-1999) у енглеској покрајини Lancashire и 68.7 година (1998.-1999. г.) у Шкотској (322), 64.3 године (1974.-1986. г.) у Данској (243), 64.7 година (1998.-1999. г.) у Ирској (322), 66.8 године (1988.-2007. г.) у Норвешкој (265), 69.4 године (1997.-2007. г.) у француској покрајини Limousin (211).

Најсличнији нашим резултатима су налази Dorst и сар. (2011) у немачкој студији који региструју почетак ALS у 57.6 ± 12.6 година (286).

У односу на наше резултате, у земљама јужно од екватора се региструје почетак болести раније: у Малезији 51.5 година (43), у Аргентини 55 година (333), на Тајвану 56.2 године (363) а још за деценију раније, регистрован је почетак у Индији, 46.2 година (233) и Мексику 47.5 година (236).

Код 2.5% наших болесника је регистрован почетак болести пре тридесете године. У литератури се почетак ALS у болесника пре тридесете године среће у 5% (27). Има и студија у којима није ни регистрован почетак пре тридесетпете године (253).

Почетак ALS пре четрдесете године смо регистровали код 8.7%% болесника, слично налазу Logroscino и сар. (209). Насупрот овом малом проценту болесника млађих од четрдесет година у северној Америци и Европи, у земљама јужно од екватора, у Индији, се у једне трећине болесника (33%) региструје почетак пре четрдесете године (233) односно чак код 76% болесника (234), што аутори објашњавају већим процентом младе популације.

Почетак болести после седамдесете године код 13.2% наших болесника одговара резултатима студије Logroscino и сар. (209).

Ранији почетак ALS и ранија дијагноза код мушкараца (56.9 ± 12.1 година, 58.3 ± 11.8 година) у односу на жене (58.8 ± 10.3 година, 60.3 ± 10.3 година) у

нашој студији без статистичке значајности, не одступа битније у односу на резултат претходне београдске студије (206) као и студија других аутора (220, 322).

5. 4. Фамилијарна амиотрофична латерална склероза

Фамилијарна ALS (FALS) која је регистрована код 6.5% наших болесника је у распону учесталости који су регистровали и други аутори у различитим градовима света од 1.5% до 7% (54, 151, 215, 286, 340).

За разлику од велике хетерогености у погледу учесталости, резултати највећег броја студија недвосмислено указују на значајно ранији почетак фамилијарне ALS у односу на спорадичну ALS, као и на доминантно чешћи спинални у односу на булбарни почетак (54, 151, 339).

Код наших FALS болесника евидентиран је ранији почетак у односу на болеснике са спорадичном ALS али без статистичке значајности. Укупно је 90.5% наших болесника имало спинални почетак а 9.5% болесника булбарни почетак.

5. 5. Средње време до постављања дијагнозе

Средње време до постављања дијагнозе (тзв. дијагностичко кашњење) је било 19.44 ± 0.10 месеци у нашој кохорти, дуже за 5 месеци него што је било регистровано (14.38 ± 17.26 месеци, 1985.-1991.г.) у претходној београдској студији (206).

Ова разлика у дијагностичком кашњењу може се тумачити чињеницом да период нашег истраживања, од 1992.-2009. г. одликује разбијање бивше СФРЈ, увођење економских санкција, агресија НАТО-а и бомбардовање, висока инфлација, губитак социјалне сигурности и опште безбедности. Појава првих симптома слабости, која је и иначе постепена, безболна и асиметрична, у овим условима се тешко примећује а ако је болесник и примети, не представља приоритет у односу на друге животне тешкоће.

У литератури се описује краће време дијагностичког кашњења: 9 месеци у Норвешкој (33), 10.2 месеца у Немачкој (15), 10.4 месеци у италијанској

покрајини Piemonte (226), 10.6 месеци у јужној Италији (209), 11 месеци у Каталонији (220), 12 месеци у Мексику (236), 13 месеци у Ирској (227), 14 месеци у Енглеској (240), 16.2 месеци у Велсу (281), 17 месеци у Индији (233). Ова варијабилност се објашњава постепеним почетком болести и различитим нивоом здравствене едукације (365).

У овој студији није регистровано значајно дуже дијагностичко кашњење између мушкараца (20.5 месеци) и жена (17.7 месеци), што је у складу са резултатима Marin и сар. (2009) у француској покрајини Limousin (211) и Ragonese и сар. (2012) на Сицилији. (221). Међутим, има и аутора који су евидентирали значајно краће дијагностичко кашњење код мушкараца (209).

Иако су болесници са булбарним почетком (1.44 ± 1.83 година) у нашој студији имали краће дијагностичко кашњење у односу на оне са спиналним почетком (1.68 ± 1.86 година), ова разлика није била статистички значајна и резултати су у складу са налазима већине других аутора у ранијим студијама (151, 241, 322). У најновијим студијама Chio и сар. (226) и Di Poggio и сар. (340) евидентирано је значајно краће дијагностичко кашњење код булбарног почетка у односу на спинални почетак ALS.

5. 6. Клиничке карактеристике

5. 6. 1. Клинички симптоми

Резултати наше студије показали су да је спинални почетак био код 74.1% а булбарни почетак код 25.8% болесника. Разлике у проценту учесталости који се евидентирају између студија других аутора већим делом су последица укупног броја болесника укључених у студије. У складу са тиме су и резултати разлике наше садашње и раније студије Алчаз и сар. (1996) који су евидентирали учесталост спиналног почетка код 84.5% а булбарног почетка код 15.5% болесника (206)

Код више од половине (59.5%) наших болесника са спиналним почетком, први симптом болести је била слабост у десној ноzi што је у складу са резултатима мањег броја аутора као што су Argyriou и сар.(54), Devine и сар. (360) и Mandrioli и сар. (365).

Резултати већине студија указују на значајно чешћи почетак на горњим екстремитетима (13, 27, 272). Слабост горњих екстремитета је била код 27.8% наших болесника, десне руке у 55.1% а леве код 30.8% болесника.

Код наших болесника са првим симптомима на горњим екстремитетима, почетак болести је био ранији у односу на оне са почетком на доњим екстремитетима али без статистичке значајности. Значајно ранији почетак смо регистровали код болесника са првим симптомима на десним екстремитетима у односу на болеснике са обостраном слабошћу екстремитета.

Код наших болесника са булбарним почетком ALS, прве сметње су биле дизартрија код 80.1% болесника и дисфагија код 14.7%. Дизартрија је била главни симптом булбарног почетка и у другим студијама (13, 86, 239).

Спинални почетак ALS код наших болесника (57.02 ± 11.69 година) био је значајно ранији у односу на булбарни почетак (59.82 ± 10.80 година), што су регистровали и други аутори (13, 233).

Булбарни почетак је регистрован чешће код жена старијег животног доба наше кохорте (63.1% жена, 36.9% мушкараца), што су и други аутори регистровали (27, 54, 182, 190, 208). Forbes и сар. (2004) су регистровали да је код жена чешће испољавање и бржа прогресија булбарног почетка ALS него код мушкараца (182).

5. 6. 2. Клинички знаци

Првим клиничким прегледом је утврђено присуство знакова удружене лезије горњег и доњег моторног неурона код више од половине (67.4%) наших болесника, доњег моторног неурона код четвртине (20.9%) и горњег моторног неурона код 11.7% болесника. Појачани мишићни рефлекси су регистровани код 78.2% а снижени код 21.8% наших болесника. Рефлекс Бабинског је регистрован код 16.0% док је угашен плантарни одговор евидентиран код 45.3% наших болесника.

У досадашњој литератури врло је мали број студија у којима се детаљније описују први клинички знаци ALS и резултати су врло хетерогени (233).

Најчешће се уопштено инсистира на постојању преобладајућности лезије горњег

или доњег моторног неурона као првих клиничких манифестација. Тако су Zoccolella и сар. (2008) регистровали присуство доминантних знакова лезије доњег моторног неурона код 77% (230), а Martinez и сар. (2011) горњег моторног неурона на почетку болести код 53% болесника (236). Разлика у резултатима поменутих аутора у односу на нашу студију могла би се објаснити различитим критеријумима који су коришћени у означавању доминантности клиничке лезије приликом првог прегледа.

Период посматрања од 1992.-2009.г. смо, ради прегледнијег праћења демографских карактеристика, поделили на два једнака временска интервала, први од 1992. -2000.г. и други од 2001.-2009.г.

Између ова два периода нисмо регистровали значајну разлику учесталости обољевања према полу наших болесника, средњем животном добу на почетку ALS и учесталости спиналног/булбарног почетка болести.

За разлику од резултата наше студије, Kimura и сар. (2003) и Pugliatti и сар. (2013) су регистровали каснији почетак болести у последњој деценији испитивања у односу на претходну тумачећи порастом броја старије популације (229, 257).

5. 7. Средње време трајања болести

5. 7. 1. Дистрибуција болесника по полу

Дуже средње време трајања болести је било регистровано код мушкараца (4.40 ± 0.3 година, 52.8 ± 3.6 месеци) у односу на жене (4.2 ± 0.3 година, 50.4 ± 3.6 месеци) без статистичке значајности.

Пол нема утицаја на преживљавање у нашој кохорти болесника, што налазе и други аутори (15, 27, 206, 233, 234, 272, 277, 365).

Поједини аутори међутим, регистровали су краће преживљавање код жена (8, 32, 239, 269, 270, 340, 349) и констатовали да је женски пол независни фактор лошије прогнозе (340).

Насупрот овим резултатима, има и аутора који су регистровали дуже преживљавање код жена (206, 363).

5. 7. 2. Средње животно доба на почетку болести

Резултати наше студије који указују на значајно дуже трајање болести код болесника са почетком пре педесете године (4.8 ± 3.7 година) у односу на болеснике са почетком после педесете године (3.5 ± 2.3 година) су у складу са резултатима највећег броја студија (5, 15, 27).

Сматра се да код млађих болесника више фактора одређује спорију прогресију ALS: мања учесталост булбарног почетка ALS, одсуство коморбидитета и већа неуронална резерва (230, 268). Код 8.7% наших болесника са почетком ALS пре четрдесете године преживљавање је било 4.5 ± 1.4 година (54 ± 16.8 месеци) а има и студија у којима се описује преживљавање код ових болесника преко 10 година (233, 236, 239).

Уопштено дуже преживљавање болесника са ALS регистровано је у последњој деценији што се тумачи бољим палијативним и рехабилитационим третманом као и применом мултидисциплинарног приступа (43, 266, 318).

У нашој студији нисмо регистровали разлику у трајању болести између два временска периода (1992.-2000. и 2001.- 2009.).

Такође, у оквиру ове студије није регистровано значајно дуже трајање болести код болесника са фамилијарном ALS у односу на болеснике са спорадичном ALS. Резултати у погледу дужине трајања фамилијарне ALS врло су хетерогени што се најчешће повезује са различитим мутацијама и њиховим ефектима на брзину прогресије болести (13, 169, 191, 213).

5. 7. 3. Дијагностичко кашњење

Дуже дијагностичко кашњење регистровано је код наших болесника који су имали дуже преживљавање, што је у складу са резултатима других аутора (8, 32, 190, 243, 271, 321, 340).

Di Roggio и сар. (2013) су регистровали преживљавање 36 месеци код болесника са дијагностичким кашњењем већим од 12 месеци а само 16.6 месеци код болесника са дијагностичким кашњењем мањим од годину дана (340).

5. 7. 4. Клиничке карактеристике

Наши болесници са булбарним почетком ALS су имали значајно краће трајање болести (44.4 ± 4.8 месеци) у односу на болеснике са спиналним почетком (54.0 ± 2.4 месеци). У ранијој београдској студији је такође, регистровано краће преживљавање код болесника са булбарним почетком (26.0 ± 19.8 месеци) у односу на оне са спиналним почетком ($28. \pm 17.7$ месеци) али без статистичке значајности (206). Булбарни почетак ALS је био значајан фактор ризика неповољног тока у многим студијама (9, 11, 32, 54, 239, 284, 365). Reysson и сар. (2008) су регистровали средње време преживљавања од 30 месеци код болесника са булбарним почетком ALS у односу на 47 месеци код болесника са спиналним почетком (282).

Једно од објашњења за лошу прогнозу ових болесника које помињу поједини аутори је ранији почетак респираторне инсуфицијенције (283) коју међутим, други аутори (282) не потврђују.

Код болесника са спиналним почетком болести дуже трајање болести је регистровано код болесника са почетком ALS на доњим екстремитетима (4.03 ± 2.96 година) у односу на болеснике са почетком на горњим екстремитетима (3.75 ± 2.66 година), али без статистичке значајности, што је у складу са резултатима Czaplinski и сар. (11). Mandrioli и сар. (2006) међутим, констатовали су значајно дуже преживљавање (39 месеци) болесника са почетком на доњим екстремитетима у односу на болеснике (27 месеци) са почетком на горњим екстремитетима (365).

Има и аутора који истичу да је почетак болести на доњим екстремитетима удружен са лошијом прогнозом због већег ризика тромбоемболијских компликација и инфекције с обзиром на смањену мобилност (11, 13, 25, 27).

Значајно дуже трајање болести је регистровано код наших болесника са доминантним знацима лезије доњег моторног неурона на почетку болести (4.6 ± 3.5 година) и сниженим мишићним рефлексима (4.7 ± 3.7 година), што је у складу са резултатима Forbes и сар.(189) и Wijesekera и сар. (269).

Други аутори, међутим, указују да болесници са доминантним знацима лезије горњег моторног неурона имају дуже преживљавање (4, 287, 229, 243, 345), које по . Soragu и сар. (2010) може бити и до 8 година (337). Zoccolella и сар. (2008) сугеришу да болесници са доминантним знацима лезије горњег моторног неурона на почетку и током болести могу представљати фенотипску варијанту ALS која се карактерише прогресијом која је бржа од PLS а спорија од класичног тока ALS (230).

5. 7. 5. ALSFRS-R скор

ALSFRS-R скор врло често се користи као фактор прогнозе. Kaufmann и сар. (2005) су установили да су ALSFRS-R скор и FVC у време дијагностиковања значајни предиктори смртног исхода (12). Такаки и сар. (2012) су код болесника са почетком после шездесетпете године регистровали бржу прогресију ALS и пад ALSFRS-R скорa у односу на болеснике са почетком пре шездесетпете године (259).

Код наших болесника у време дијагностиковања, медиана ALSFRS-R скорa је 43. Болесници са булбарним почетком ALS су имали средњи скор 38, а болесници са спиналним почетком скор 46.

Soragu и сар. (2010) региструју код болесника, са предоминантно знацима лезије горњег моторног неурона, средњи ALSFRS-R скор у време дијагностиковања 37 (337). Средњи ALSFRS-R скор у време дијагностиковања у студији Dorst и сар. (2011) је 36.2 ± 9.2 (286).

У нашој студији је значајно је дуже трајање болести (преко 4 године) било код болесника са ALSFRS-R скором > 39 у односу на болеснике са ALSFRS-R скором < 39 (3 године). Наши резултати су у складу са резултатима студије Drogu и сар. (2007) која је обухватила 374 болесника са спорадичном ALS (285).

5.7.6. Процент форсираног виталног капацитета (FVC)

Бројне студије су показале да вредност FVC при првом прегледу има значајну прогностичку улогу у преживљавању (9, 13, 131, 251, 364).

Код 29.6% наших болесника је $FVC < 75\%$ у време дијагностиковања. Није регистрован значајно ранији почетак ALS код ових болесника у односу на болеснике са $FVC > 75\%$.

Иако није линеаран пад дисајне функције и FVC у почетку болести, значај FVC је у томе да може регистровати слабост респираторних мишића рано у току болести. Процењује се да код 71-85% болесника са ALS у време дијагностиковања је $FVC < 80\%$ (200). Болесници могу да имају умерену или тешку слабост дијафрагме пре но што FVC достигне ниво од 50% (295). Soraru и сар. (2010) су регистровали средњи FVC 83.7% (337). Још су Fallat и сар. (1979) регистровали да 64% болесника са $FVC < 50\%$ има умерене или незначајне респираторне симптоме и стога истицали потребу рутинске примене спирометрије ради откривања слабости респираторних мишића у одсуству респираторних симптома (347).

Није било значајно дуже преживљавање код наших болесника са $FVC > 75\%$ у односу на болеснике са $FVC < 75\%$. Thijs и сар. (2000) као и Stambler и сар. (1998) су регистровали краће преживљавање болесника са мањим FVC у време дијагностиковања (10, 131). Czaplinski и сар. (2006) као и Chio и сар (2009) су констатовали да је FVC приликом дијагностиковања значајан предиктор преживљавања (14, 239). Код болесника са $FVC < 75\%$ приликом дијагностиковања је бржи ток болести и краће (2.91 година) преживљавање у односу на болеснике (4.08 година) са $FVC > 75\%$ (14). Drory и сар. (2007) су регистровали да болесници са $FVC > 81\%$ приликом дијагностиковања имају дуже преживљавање за 50 месеци (285).

Јапански аутори су указали да респираторна инсуфицијенција не мора бити крајњи исход болести него само корак у њеном клиничком току (292, 293).

5. 7. 7. Вредности липида у серуму и индекс телесне масе

Бројни аутори истичу хиперлипидемију као позитивни прогностички фактор (9, 247, 248, 249, 286).

Последње деценије, Dupuis и сар.(2008.) и Dorst и сар. (2011) су евидентирали значајно дуже преживљавање код болесника са ALS и хиперлипидемијом сугеришући важност нутритивног стања болесника и исхране

богате липидима (247, 286). Исти аутори не саветују примену статина код ових болесника. За разлику од поменутих аутора, Chio` и сар. (2009), нису регистровали да постоји хиперлипидемија у болесника са ALS нити да у овој популацији, хиперлипидемија утиче на преживљавање (250).

Иако је хиперлипидемија у време постављања дијагнозе евидентирана код више од половине (52.4%) наших болесника, није регистровано значајно дуже преживљавање ових болесника.

Индекс телесне масе је опште прихваћен маркер нутритивног статуса (239). У извесном броју студија новијег датума индекс мање телесне масе се издваја као независан фактор лоше прогнозе ALS (9, 280). Има и аутора који су запазили корелацију између степена редукције ВМІ и преживљавања, истичући да је бржа редукција ВМІ индикатор лошије прогнозе (258)

Највећи број наших болесника (45.7%) је био нормалне ухрањености ($18.5 > \text{ВМІ} < 25$) у време дијагностиковања а код 8.5% болесника је регистрована малнутриција ($\text{ВМІ} \leq 18.5$). Средња вредност ВМІ код наших болесника са спиналним почетком је била већа него код болесника са булбарним почетком али без статистичке значајности. Средња вредност ВМІ за жене је била већа него код мушкараца али без статистичке значајности. У оквиру наше групе испитиваних болесника није регистровано значајно дуже трајање болести са већим индексом телесне масе у време дијагностиковања.

5. 7. 8. Вредност креатин фосфокиназе у серуму

У највећем броју досадашњих студија повишена СРК није евидентирана као значајан прогностички фактор за ALS. Код 43.2% наших болесника је СРК била повишена. У овој студији није регистровано значајно дуже преживљавање болесника са повишеним вредностима СРК, што је у складу резултатима других аутора (245, 246).

5. 7. 9. Примењена терапија

5. 7. 9. 1. Рилузол

Од увиђења рилузола у терапију болесника са ALS, 1996. године, више студија је регистровало његов скроман ефекат на преживљавање у распону од 2 до 6 месеци (13, 189, 239, 242, 260). Траупог и сар. (2003) су установили да рилузол може смањити стопу морталитета за 23% током 6 месеци и 15% током 12 месеци и саветују примену рилузола у раној фази ALS (189). Zoccolella и сар. (2008) су регистровали дуже преживљавање код болесника са булбарним почетком и код болесника са почетком ALS после седамдесете године (230). Констатовали су и да рилузол продужава преживљавање за 4-6 месеци у 10% болесника (296). Ипак има и аутора, који не налазе да употреба рилузола има утицаја на преживљавање (54, 272).

У овој студији регистровали смо значајно дуже трајање болести код болесника који су били у могућности да користе рилузол (4.47 ± 3.02 година) у односу на оне који нису примали рилузол (3.61 ± 2.61 година). У време нашег истраживања, рилузол није био на листи бесплатних лекова и болесници су били приморани на самостално набављање лека према својим финансијским могућностима. Само код болесника са спиналним почетком ALS који су користили рилузол регистровали смо значајно дуже преживљавање болесника.

Поређењем наших болесника према старосним групама (40-50, 50-60, 60-70, преко 70 година) у односу на почетак болести и примену рилузола нисмо регистровали значајно дуже преживљавање болесника на рилузолу у одређеној старосној групи.

5. 7. 9. 2. NIV

Последње деценије, бројне студије показују да правовремена примена NIV-а продужава живот и квалитет живота болесника са ALS у просеку за 7 до 10 месеци (33, 183, 226, 244, 261, 283, 284, 365).

Од 2008. године, од када је основан национални центар за примену NIV –а у

Београду, интензивнија је примена NIV –а у кућним условима, пошто је омогућено да болесници преко Републичког фонда здравственог осигурања добију апарат. Како је у периоду нашег истраживања (1999.- 2009.г.) само 8.6% болесника користило NIV, то је највероватније и разлог да није регистровано дуже преживљавање болесника на NIV-у. Дужина примене неинвазивне вентилације није била у корелацији са трајањем болести. Код болесника са булбарним почетком ALS и код мушкараца је била чешћа примена NIV-а у нашој кохорти.

5. 7. 9. 3. PEG

Досадашњим бројним клиничким студијама иако, није регистровано дуже преживљавање након примене PEG-а, саветује се његова правовремена примена јер недвосмислено побољшава квалитет живота ових болесника (13, 274, 239, 300, 346).

Од 2006. године је у Београду почела имплантација PEG-а. Како је наш период посматрања био од 1999.-2009. године мали број (7.0%) болесника је користио PEG што може бити разлог да нисмо регистровали значајно дуже преживљавање ових болесника нити корелацију између броја месеци примене PEG и дужине трајања болести. Код наших болесника са булбарним почетком ALS је била чешћа примена PEG-а, што су и други аутори констатовали (302).

5. 7. 10. Присуство удружених обољења

Код 8.5% наших болесника су регистровани знаци сензорне полинеуропатије. Argüüou и сар. (2005) су регистровали полинеуропатију код 2.2% болесника (54) док је у индијској студији регистрована сензорна полинеуропатија код 2.8% болесника (233). Hammad и сар. (2007) су у кохорти 103 болесника са ALS регистровали сензорну полинеуропатију код 31% болесника (358).

Код наших болесника са сензорном полинеуропатијом није регистровано значајно дуже преживљавање у односу на оне без овог коморбидитета. Mandrioli и сар. (2003) су међутим, регистровали краће преживљавање болесника са ALS и

удруженом сензорном полинеуропатијом (216).

Код 6.2% наших болесника је регистровано присуство diabetes mellitus тип II. Argyriou и сар. (2005) налазе diabetes mellitus тип II код 5.2% болесника (54) док Dorst и сар. (2011) код 9.7% болесника (286).

Хипертензију је имало 8.9% наших болесника. Argyriou и сар. (2005) су констатовали удруженост кардиоваскуларне болести и ALS код 23.3% болесника (54). Moreau и сар. (2012) су такође, регистровали чешћу појаву хипертензије код болесника са ALS у односу на контролне субјекте и указали на утицај хроничне хипертензије на перфузију нерава (264). Међутим, Korner и сар. (2013) су евидентирали значајно нижу преваленцију кардиоваскуларних болести у болесника са ALS у поређењу са општом популацијом (341).

Код 1.8% наших болесника је регистрована Паркинсонова болест. Мајоог-Кракауер и сар.(1994) су констатовали да је Паркинсонова болест двапут чешћа у породица са спорадичном ALS у односу на здраву популацију (192) што је у складу са резултатима студије Korner и сар. (2013) који такође, констатују значајно већу преваленцију паркинсонизма код болесника са ALS (341).

Код 3.4% наших болесника је регистрована улкусна болест. Argyriou и сар. (2005) налазе улкусну болест код 1.5% болесника (54).

5. 7. 11. Навике

У литератури су присутни контрадикторни подаци о значају пушења као фактора ризика за ALS. Поједини аутори региструју да је пушење удружено са двапут већим ризиком (57, 59, 65, 343) док други не налазе да је пушење удружено са повећаним ризиком за ALS (238). Kamel и сар. (1999) су регистровани за 70% повећани ризик за ALS код пушача (57). Weisskopf и сар. (2004) су међутим, констатовали да је пушење удружено са повећаним ризиком за ALS само код жена (349). Gallo и сар. (2009) такође, налазе два пута већи ризик за ALS у пушача, у односу на непушаче, без значајне полне разлике (350). Мета анализа Alonso и сар. (2010) међутим, није показала строгу удруженост пушења и ризика за ALS али указује да је пушење удружено са већим ризиком код жена (278). Резултати најновијих студија, Wang и сар. (2011) указују да је пушење

удружено са већим ризиком за ALS који се увећава 9% за сваких 10 година пушења и 10% за сваких 10 цигарета дневно (275).

Није било значајно дуже трајање болести код наших болесника непущача, у односу на болеснике који су умерено користили дуван и болесника изразитих пушача.

У овој студији није регистровано значајно дуже преживљавање код болесника који не конзумирају алкохол у односу на оне који умерено и изразито конзумирају алкохол.

Kihira и сар. (2007) такође, нису регистровали да је алкохолизам удружен са повећаним ризиком за ALS (238).

5. 7. 12. Професија и спортска активност

У нашој кохорти је 32.3% болесника било са средњом стручном школом који су обављали службенички посао и 28.9% болесника са основном школом који су обављали физички посао. Више аутора је констатовало да болесници са ALS обављају тежак физички посао (62, 69). Sutedja и сар. (2009) су показали да већи ризик за ALS имају: ветеринари, фризерски радници у термоелектранама, атлетичари, војна лица (304). Kasarskis и сар. (2009) су регистровали већу стопу смртности војних лица, учесника Заливског рата, у односу на болеснике који нису учествовали у рату (306).

У нашој студији није регистровано значајно дуже трајање болести код радника (4.22 ± 2.92 година) у односу на службенике (3.85 ± 2.82 година). McGuire и сар. (1997) нису регистровали корелацију између социоекономских фактора, професионалне изложености и болести (32).

Међу фудбалерима (48) и атлетичарима (310) је регистрован висок ризик обољевања али како није доказан такав ризик међу кошаркашима нити бициклистима, претпоставља се да сама физичка активност нема утицаја на обољење (311, 312). Укупно је било 4% спортиста у нашој студији, који нису имали значајно краће трајање болести.

Студије на анималном моделу пружају контрадикторне податке: поједини

аутори указују да екстензивно вежбање не погоршава ALS (307), други аутори (308) сугеришу да је вежбање корисно док поједини аутори (309) указују на штетност претеране физичке активности, с обзиром да доводи до промена које одговарају претпостављеним патогенетским механизмима ALS, као што су појачан оксидативни стрес и ексцитотоксичност мотонеурона (67).

Longstreth и сар. (1998) нису констатовали разлику у физичкој активности између болесника и контролних субјеката (70).

5. 7. 12. Географска дистрибуција болесника према општинама

Више аутора је регистровало пораст инциденције болесника са ALS у руралној популацији (32, 54, 62, 69, 262). Особе из руралних подручја имају пет пута већи ризик да оболе од ALS у односу на градско становништво с обзиром на излагање пестицидима и другим хемијским токсичним материјалима (69, 334). Присутни су и опречни ставови указујући да рурална припадност, сама по себи, не утиче на ризик обољевања (333).

Наши болесници са ALS су најчешће били насељени у урбаним општинама: Нови Београд, Земун, Вождовац, а најмањи је број болесника (3.7%) са територије руралних општина Сопот, Сурчин, Барајево и Гроцка. Ови резултати су у складу са резултатима Bettini и сар. (2011) који су регистровали такође, мали број (16%) оболелих из руралних предграђа Buenos Aires-а (333).

Код наших болесника са територије руралних општина, је регистровано дуже средње време трајања болести (4.91 ± 2.60 година) у односу на болеснике урбаних општина (3.76 ± 2.90 година) али без статистичке значајности.

5. 8. Прогностички фактори преживљавања ALS болесника

Средње време трајања болести, од почетка тегоба, је код наших болесника било 4.35 ± 0.20 година (52.2 ± 2.4 месеци) са медианом 3 ± 0.14 година.

Код болесника са спиналним почетком (74.1%) је регистровано значајно дуже трајање ALS (4.5 ± 0.2 година, 54.0 ± 2.4 месеци) у односу на болеснике (25.8%) са булбарним почетком (3.7 ± 0.4 година, 44.4 ± 4.8 месеци).

Наши резултати су у складу са налазима других аутора у Европи и Северној Америци где се у клиничким студијама и популационим регистрима, конзистентно региструје средње преживљавање од почетка симптома, за болеснике са спиналним почетком 3-5 година а за оне са булбарним почетком 2-3 године (151, 204, 315).

Најсличнији нашим резултатима су резултати Pastula и сар. (2009) који региструју средње време преживљавања од почетка тегоба 4.7 година (56.4 месеци) (321) и Dorst и сар. (2011) који указују да је средње време преживљавања 51.0 ± 40.9 месеци у немачкој популацији (286).

Краће време преживљавања у односу на наше резултате су регистровани Chiò и сар. (2009) у Европи 48 месеци (190). Дуже средње време преживљавања, у односу на наше резултате, су констатовали Turner и сар. (2010) 73 месеца у енглеској студији 498 болесника (272). Martinez и сар. (2011) су регистровани средње време преживљавања 68.6 месеци у Мексику (236), Lee и сар. (2013) 67.7 месеци на Тајвану (363).

Алчаз и сар. (1996) у претходној београдској студији су регистровани средње преживљавање 27.7 ± 18.2 месеца (1985.-1991.г.) и током седам година праћења евидентирали кумулативну вероватноћу преживљавања 62% за две године, 27% за пет година и 27% за седам година (206).

Укупно је преминуло 82.2% наших болесника током седамнаест година праћења. Кумулативна вероватноћа преживљавања у нашој кохорти била је 71% за две године, 24% за пет година, 17% за седам година, 10% за десет година, 5% за 15 година. Велике клиничке студије на европском и северноамеричком континенту, констатују да је вероватноћа преживљавања 24% за пет година и 4% за више од 10 година (319, 336). Louwerse и сар. (1997) су регистровани преживљавање 8% након 10 година (191). На азијском континенту је већи проценат болесника са преживљавањем преко десет година. У индијској студији је регистрована вероватноћа преживљавања 50% након десет година (233).

Наша студија представља наставак клиничко- епидемиолошких истраживања ALS на територији града Београда са посебним акцентом на утврђивању прогностичких фактора и њихове корелације са преживљавањем болесника у време дијагностиковања са циљем раног препознавања болесника са

лошом прогнозом ради правовременог терапијског реаговања. Колико нам је познато из доступне литературе, ово је студија са највећим бројем ALS болесника на Западном Балкану (54, 155, 206, 255).

Униваријантом Коксовом регресионом анализом је регистровано да су фактори спорије прогресије и боље прогнозе: млађе животно доба болесника на почетку болести, дуже дијагностичко кашњење, спинални почетак болести, слабост десних екстремитета на почетку болести, знаци лезије доњег моторног неурона на почетку болести, присуство снижених мишићних рефлекса на почетку болести, виши ALSFRS –R скор на почетку болести и примена рилузола.

У односу на досадашње податке из литературе, и други аутори (285, 299) су регистровали да старост болесника на почетку болести (8, 11, 13, 14, 237, 192, 206, 215, 243, 268, 269), дијагностичко кашњење (8, 11, 32, 190, 243, 271, 272, 321), спинални/булбарни почетак болести (9, 11, 32, 54, 239, 284, 365), знаци лезије доњег моторног неурона (234, 282, 365), ALSFRS –R скор (12, 191, 239, 259, 285) и примена рилузола (13, 189, 242, 239, 230, 260, 296) имају прогностички значај.

У нашој анализи су се додатно издвојила још два клиничка налаза:

а) први је да слабост десних екстремитета на почетку болести има бољу прогнозу у односу на почетак на левим екстремитетима или обострано. Значајно ранији почетак болести је регистрован код болесника са почетном слабошћу на десним (55.96 ± 11.17 година) у односу на болеснике са обостраном слабошћу екстремитета (59.83 ± 11.69 година). Код болесника са почетним симптомима на десним екстремитетима је било дуже преживљавање (3.94 ± 2.83 година) у односу на болеснике са првим симптомима на левим екстремитетима (3.83 ± 3.87 година) или обостраном слабошћу (3.61 ± 2.51 година) али ова разлика није статистички значајна. Додатна испитивања на већем броју болесника ће претпостављамо јасније диференцирати разлику у преживљавању.

б) други клинички налаз издвојен униваријантом Коксовом регресионом анализом је присуство снижених мишићних рефлекса на почетку болести који указује на

бољу прогнозу. Значајно је дуже средње време трајања болести (4.77 ± 3.75 година) код болесника са сниженим мишићним рефлексима у односу на болеснике код којих су регистровани појачани мишићни рефлекси (3.48 ± 2.27 година).

Такође је и значајно дуже средње време трајања болести регистровано код болесника са доминантним знацима лезије доњег моторног неурона на почетку болести (4.62 ± 3.51 година) у односу на болеснике са знацима удружене лезије горњег и доњег моторног неурона (3.49 ± 2.27 година) и знацима лезије горњег моторног неурона (3.82 ± 3.08 година).

Мултиваријантном Коксовом регресионом анализом је потврђено да од наведених фактора у униваријантној анализи, само следећа четири фактора су независни прогностички фактори повољнијег исхода: млађе животно доба на почетку болести, дуже дијагностичко кашњење, виши ALSFRS –R скор и примена рилузола.

Наши резултати су у складу са налазима других аутора. Булбарни почетак је фактор лошије прогнозе у униваријантној анализи али у мултиваријантној анализи није регистрован да је и независни прогностички фактор. У складу са тим је и резултат студије Павловић (2009) где је код 55 болесника регистрован булбарни почетак униваријантним предиктором смртног исхода (155).

Алчаз и сар. (1996) нису регистровали значајно краће преживљавање болесника са булбарним почетком у односу на спинални почетак (206). Такође и Kasarskis и сар. (2009) нису констатовали значајно краће преживљавање болесника ратних ветерана, са булбарним почетком (45.4 месеци) у односу на оне са спиналним почетком (54.8 месеци), истичући да булбарни почетак код младих мушкараца има мање лошију прогнозу (306).

Scotton и сар. (2012) такође нису потврдили да је спинални почетак болести у мултиваријантној анализи независни прогностички фактор док су регистровали дијагностичко кашњење снажним предиктором преживљавања (362).

Млађе животно доба је регистрован прогностички фактор и у униваријантом и у мултиваријантом Коксовом регресионом моделу. Значајно дуже је преживљавање регистровано код болесника (56.7%) са почетком болести

пре шестдесете године (5.11 ± 0.33 година) у односу на болеснике (43.4%) са почетком ALS после шестдесете године (3.0 ± 0.1 година). Код болесника са почетком болести у старијем животном добу, краће је преживљавање. За свако повећање животног доба за једну годину увећава се ризик од смртог исхода за 1.1 пута.

Дијагностичко кашњење је регистрован прогностички фактор и у униваријантом и у мултиваријантом Коксовом регресионом моделу. Краће дијагностичко кашњење је фактор лошије прогнозе и указује на агресивнији облик болести (239). За свако повећање дијагностичког кашњења за једну годину смањује се ризик од смртог исхода за 1.4 пута.

ALSFRS –R скор је регистрован прогностички фактор и у униваријантом и у мултиваријантом Коксовом регресионом моделу. Louwerse и сар. (1997) су регистровани такође, да је ALSFRS –R скор приликом дијагностиковања независан прогностички фактор (191). Наши болесници са вишим скором у време дијагностиковања су имали дуже преживљавање. За свако јединично повећање ALSFRS –R скорa смањује се ризик од смртог исхода за 1.1 пута.

Терапија рилузолом је регистрован прогностички фактор и у униваријантом и у мултиваријантом Коксовом регресионом моделу. Увођењем рилузолa у терапију смањује се ризик од смртог исхода за 1.7 пута. Gil и сар. (2009) су поредили средње време преживљавања болесника са ALS у два економски различита региона истог климатског појаса и констатовали краће преживљавање болесника у Уругвају за 9 месеци него у француској покрајини Limousin, што су појаснили не само различитим степеном палијативне терапије него и различитом доступношћу рилузолa (само 11% болесника у Уругвају је примало рилузол за разлику од 90% болесника у Limousin-у) (361).

У закључку нашег седамнаестогодишњег праћења 325 болесника са ALS на територији града Београда, констатовали смо да на спорију прогресију болести указују спинални почетак, слабост десних екстремитета, знаци лезије доњег моторног неурона и присуство снижених мишићних рефлекса на почетку болести.

Независни прогностички фактори брзе прогресије болести и лоше прогнозе су: старије животно доба на почетку болести, краће дијагностичко кашњење,

нижи ALSFRS –R скор у време дијагностиковања и одсуство примене рилузола у терапији.

Стога саветујемо посвећивање пуне пажње овим болесницима и спремност на потребу брзог и правовременог палијативног реаговања. У ситуацији када тренутно нема могућности излечења, дужност нам је да болеснику пружимо помоћ и у последњим тренуцима.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата клиничко-епидемиолошке студије испитивања прогностичких фактора и њихове корелације са преживљавањем болесника са амиотрофичном латералном склерозом, спроведене на Клиници за неурологију Клиничког центра Србије, у периоду од 1. јануара 1992. године до 31. децембра 2009. године, током седамнаест година праћења, могу се извести следећи закључци:

1. Укупно је регистровано 325 болесника са ALS на подручју Београда, 194 (59.7%) мушкараца и 131 (40.3%) жена у односу 1.48:1. Средња годишња инциденција била је 1.11 ± 0.31 на 100 000 становника (95% CI, 0.96 - 1.27), 1.43 ± 0.59 (95% CI, 1.12 - 1.70) за мушкарце и 0.83 ± 0.24 (95% CI, 0.71 - 0.95) за жене. Највећа инциденција је била 2000. године 1.88/100 000 а најмања 1998. године 0.61/100 000.

2. Највећи број ALS болесника (33.5%) је био са територије урбаних општина града (Нови Београд, Земун и Вождовац) а најмањи је број болесника (3.7%) са пребивалиштем у руралним општинама (Сопот, Сурчин, Барајево и Гроцка).

3. Средње животно доба на почетку болести је 57.74 ± 11.46 година са ранијим почетком код мушкараца (56.97 ± 12.11 година) у односу на жене (58.89 ± 10.36 година), без статистичке значајности. Највећи број наших болесника био је старосне доби између педесет и шездесет година (33.8%) са мушко женским односом 1.1:1.

3. Доминантност мушког пола је регистрована код болесника са почетком болести пре педесете године (мушкараца 15.6% и жена 7.0% у односу 2.2 : 1) а након педесете године се однос полова изједначава (мушкараца 44.0% и жена 33.2% у односу 1.3 : 1).

5. Спинални почетак ALS је регистрован код 241 (74.1%) болесника и био је

значајно ранији (57.02 ± 11.61 година) у односу на булбарни почетак болести (59.82 ± 10.80 година) који је регистрован код 84 (25.8% болесника), $p=0.047$.

6. Код 6.5% болесника је регистровано фамилијарно испољавање ALS (спинални почетак код 90.5% а булбарни почетак код 9.5% болесника), са ранијим почетком (56.06 ± 11.08 година) у односу на болеснике са спорадичном ALS (57.55 ± 11.48 година) без статистичке значајности.

7. Средње време до постављања дијагнозе (дијагностичко кашњење) било је 1.62 ± 0.10 година, дуже код мушкараца (1.71 ± 2.08 година) у односу на жене (1.48 ± 1.45 година) и дуже код болесника са спиналним почетком ALS (1.68 ± 1.86 година) у односу на оне са булбарним почетком (1.44 ± 1.83 година) без статистичке значајности.

8. Први симптоми ALS код болесника са спиналним почетком били су асиметрична фокална слабост доњих екстремитета (50.2%), горњих екстремитета (27.8%) и генерализована слабост (21.0%) болесника. Први симптоми код болесника са булбарним почетком су: дизартрија (80.1%) и дисфагија (14.7%) болесника.

9. Булбарни почетак ALS био је чешћи код жена (50, 63.1%) него код мушкараца (34, 36.9%) док је спинални почетак био чешћи код мушкараца (162, 65.9%) у односу на жене (79, 34.1%).

10. Почетак болести је био ранији код болесника са првим симптомима на горњим екстремитетима (55.75 ± 10.97 година) у односу на болеснике на доњим екстремитетима (57.68 ± 11.86 година) без статистичке значајности.

11. Значајно ранији почетак болести регистрован је код болесника и са почетном слабошћу на десним (55.96 ± 11.17 година) и на левим екстремитетима (56.54 ± 11.00 година) у односу на оне са обостраном слабошћу екстремитета (59.83 ± 11.69 година), $p=0.01$, $p=0.038$.

12. Првим клиничким прегледом је утврђено присуство знакова удружене лезије горњег и доњег моторног неурона код више од половине (67.4%) болесника, доњег моторног неурона код четвртине (20.9%) и горњег моторног неурона код (11.7%) болесника.

13. Ранији почетак болести је регистрован код болесника са доминантним знацима лезије горњег (56.76 ± 11.51 година) моторног неурона у односу на болеснике са знацима лезије доњег моторног неурона (57.29 ± 11.90 година) и болесника са удруженим знацима лезије горњег и доњег моторног неурона (58.05 ± 11.35 година) али ова разлика није статистички значајна.

14. Средње време трајања болести од почетка првих симптома је било 4.35 ± 0.20 година (52.2 ± 2.4 месеци) са медианом 3 ± 0.14 година, значајно дуже код болесника са спиналним почетком ALS (4.5 ± 0.2 година, 54.0 ± 2.4 месеци) у односу на болеснике са булбарним почетком (3.7 ± 0.4 година, 44.4 ± 4.8 месеци), $p=0.016$.

15. Значајно дуже трајање болести било је код болесника:

- са почетком ALS пре педесете године (4.8 ± 3.7 година) у односу на болеснике са почетком после педесете године (3.5 ± 2.3 година), $p=0.008$.

-са дужим дијагностичким кашњењем ($p=0.01$).

- са спиналним почетком (4.5 ± 0.2 година) у односу на болеснике са булбарним почетком (3.7 ± 0.4 година), $p=0.016$.

- са доминантним знацима лезије доњег моторног неурона на почетку болести (4.62 ± 3.51 година) у односу на болеснике са знацима удружене лезије горњег и доњег моторног неурона (3.49 ± 2.27 година) и знацима лезије горњег моторног неурона (3.82 ± 3.08 година), $p=0.002$.

- са сниженим мишићним рефлексима (4.77 ± 3.75 година) у односу на болеснике код којих су регистровани појачани мишићни рефлекси (3.48 ± 2.27 година), $p=0.008$.

- са већим ALSFRS-R скор-ом на почетку болести, $p=0.014$.

-на терапији рилузолем (4.47 ± 3.02 година) у односу на болеснике који нису примали рилузол (3.61 ± 2.61 година), $p=0.029$. Нарочито је код болесника са спиналним почетком, на терапији рилузолем (4.93 ± 2.89 година) регистровано значајно дуже трајање болести у односу на оне који нису примали рилузол (3.70 ± 2.63 година), $p=0.008$.

Дуже трајање болести је регистровано код 8.6% болесника који су користили NIV (4.60 ± 0.60 година) у односу на болеснике без NIV-а (4.30 ± 0.21 година) али ова разлика није статистички значајна.

Код 7.0% болесника који су користили PEG није евидентирано значајно дуже трајање болести (3.0 ± 0.27 година) у односу на болеснике без PEG-а (3.0 ± 0.14 година).

16. Најчешћи регистровани коморбидитети код болесника су: хипертензија (8.9%), сензорна полинеуропатија (8.5%), шећерна болест тип II (6.2%), хипертиреоза (4.6%), улкусна болест (3.4%), Паркинсонова болест (1.8%).

17. Униваријантном анализом је показано да статистичку значајност за прогресију болести имају следећи фактори: старост болесника на почетку болести, дијагностичко кашњење, спинални почетак болести, слабост десних екстремитета на почетку болести, знаци лезије доњег моторног неурона, присуство снижених мишићних рефлекса, ALSFRS –R скор и примена рилузола.

18. Мултиваријантном анализом је потврђено да само следећи фактори утичу на прогресију болести: године на почетку болести, дијагностичко кашњење, ALSFRS –R скор и примена рилузола.

Лоша прогноза је била регистрована код болесника старијег животног доба на почетку болести са краћим периодом од почетка симптома до постављања дијагнозе (краћег дијагностичког кашњења), ALSFRS –R скором нижим од 39 у време дијагностиковања и без терапије рилузолем.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Van Damme P, Robberecht W. Recent advances in motor neuron disease. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (5): 486-92.
2. Goto J, Tsuji S. Neurodegenerative disease. *Nippon Rinsho*. 2009; 67 (6): 1073-7.
3. Ng L, Khan F, Mathers S. Multidisciplinary care for adults with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7 (4): CD007425.
4. Mitsumoto H, Bene M. Improving the quality of life for people with ALS: the challenge ahead. *ALS and other motor neuron disease* 2000; 1: 329-336.
5. Rosen AD. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical features and prognosis. *Arch Neurol* 1978; 35: 638-92.
6. Rowland P. Diverse forms of motor neuron disease. In: Rowland P (ed) *Human Motor Neuron Diseases*, 1982, Raven Press: New York, pp 1-13.
7. Brooks B, Sufit R, de Paul R. Design of clinical therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurology* 1991; 56: 521-546.
8. del Aguila A, Longstreth T, McGuire V. et al. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003; 60: 813– 819.
9. Desport J.C, Preux PM, Truong T.C. et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; 53: 1059-1063.
10. Thijs V, Pecters E, Theys P. et al. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg* 2000; 100: 84-90.
11. Czaplinski A, Yen A, Simpson E. Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 34: 702-708.
12. Kaufmann P, Levy G, Thompson J. et al. The ALSFRS_r predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 2005; 64: 38-43.
13. Chio A, Mora G, Leone M. et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 2002; 59: 99-103.
14. Czaplinski A, Yen A.A, Appel S.H. Forced vital capacity (FVC) as an indication of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 390-2.
15. Magnus T, Beck M, Giess R. et al. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis:

predictors of survival. *Muscle Nerve* 2002; 25: 709 –714.

16. Schmidt E, Drachman D, Wiener C. et al. Pulmonary predictors of survival in

amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve* 2006; 33: 127-132.

17. Duchenne de Boulogne GBA. Recherches faites à l'orde des galvanisine sur l'état de la contractilité et de la sensibilité électromusculaires dans les paralysies des membres supérieurs. *CR Acad Sci (Paris)* 1849; 29: 667.

18. Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (Atrophie musculaire progressive). *Arch gen Med* 1850;24; 5-35, 172-214.

19. Cruveilhier J. Sur la paralysie musculaire ptogressive atrophique. *Bull Acad Med (Paris)* 1853; 18: 490-546.

20. Luys JB. Atrophie musculaire progressive. Lésions histologiques de la substance grise de la moelle épinière. *Gaz Med (Paris)* 1860; 15: 505.

21. Duchenne de Boulogne GBA. Paralysie musculaire progressive de la langue, du voile du palais et des lèvres: affection non encore décrite comme espèce morbide distincte. *Arch Gén Méd* 1860; 16: 283-431.

22. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Neurol Path* 1869; 2: 744.

23. Swash M, Desai J. Motor neuron disease:classification and nomenclature. *ALS Other Motor Neuron Dis* 2000; 1: 105-112.

24. Armon C, Kurland L.T, Daube J.R. et al. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1077-1084.

25. Kurland L.T. Epidemiological investigations of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Mayo Clinic* 1957; 32:449–62.

26. Spiller W.G. Primary degeneration of the pyramidal tracts:a study of eight cases with necropsy. *Univ PA Med Bull* 1904; 17: 390-395.

27. Haverkamp J, Appel V, Appel H. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population:validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995; 118: 707

28. Cleveland D, Brujn L. et al. Mechanisms of sellective motor neuron death in transgenic mouse models of motor neuron disease. *Neurology*1996; 47 (Suppl 2): S54-62.

29. www.alsmndalliance.org

30. Wynn R., Rodriguez M. et al. A reappraisal of the epidemiology of the multiple sclerosis in Olmstead County, Minnesota. *Neurology* 1990; 40: 780-786.
31. Al-Chalabi A, Leigh N. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13 (4): 397-405
32. McGuire V, Longstreth T, Nelson M. et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1076-1088
33. Tysnes OB, Vollset SE, Aarli J.A. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol Scand.* 1991; 83:280–5.
34. Stević Z, Apostolski S. Novine u lečenju amiotrofične lateralne skleroze. *Medicinska istraživanja*; 1999: 33-4
35. Nelson L, Tanner C. et al. *Neuroepidemiology*, Oxford 2004
36. Strong MJ. The evidence for ALS as a multisystems disorder of limited phenotype expression. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 283-298
37. Worms P. The epidemiology of motor neuron disease: a review of recent studies. *Journal of the Neurological Sciences* 2001; 191: 3-9.
38. Strong M, Rosenfeld J: Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4 (3): 136-143.
39. Andersen PM: The genetics of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Clin Neurophysiol* 2004; 57 (Suppl): 211-227.
40. Kaplan E.L, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 547-481.
41. Nelson M. Epidemiology of ALS. *Clin Neurosci.* 1995; 3: 327-331.
42. Brooks BR. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14: 399-420
43. Goh KJ, Tian S, Shahrizaila N. et al. Survival and prognostic factors of motor neuron disease in a multi-ethnic asian population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2011; 12: 124–129
44. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2003 : 22(4):217-28.
45. Armon C. Motor neuron disease. In PB Gorelick, M Alter (eds), *Handbook of Neuroepidemiology*, New York: Marcel Dekker, 1994; 407-456

46. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh N. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 913-25.
47. Alonso V, Hueso AV, Hens M. et al. Increase in motor neuron disease mortality in Spain: Temporal and geographical analysis (1990-2005). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2011;12(3):192-8.
48. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* Mar 2005;128:472–6
49. Armon C, Kurland LT, Daube JR. et al. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1077-1084.
50. Kamel F, Umbach M, Munsat L. et al. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13: 311-319.
51. Gunnarsson G, Palm R. Motor neuron diseases and heavy manual labor:an epidemiological survey of Varmland Country, Sweden, *Neuroepidemiology* 1984; 3: 195-206.
52. Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease. Association with mechanical injuries. *Arch Neurol* 1981; 38: 220-226.
53. Louwense S, Bossuyt M, Weverling J. et al. Baseline assessments in therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. In Louwense S. *Amyotrophic lateral sclerosis:clinical and methodological studies (PhD dissertation)*. Delft:Van Marken Publishers 1996: 99-109.
54. Argyriou A, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S. et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005; 111 (2):108-113.
55. Horner R.D, Kamins K.G, Feussner J.D. et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology*, 2003; 61: 742-749
56. Stević Z, Vujić A, Pavlović S, Lavrnić D, Rakočević V, Trikić R, Basta I, Apostolski S. Epidemiological study of possible risk factors in early onset ALS. *European Journal of Neurology* 2004;11 (suppl 2):P1410, s144
56. Stević Z, Pavlović S, Lavrnić D, Rakočević-Stojanović V, Trikić R, Apostolski S. Progression of amyotrophic lateral sclerosis after discectomy. 12 th Congress of neurologists of Serbia and Montenegro with international participation 2004: p37
57. Kamel F, Umbach M, Munsat L. et al. Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 194-202

58. Nelson M, Matkin C, Longstreth T. et al. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington state. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 156-163.
59. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 2009; 73 (20): 1693-8.
60. Pradat PF, Attarian S, Camdessanché JP, Carluer L, Cintas P, Corcia P, Echaniz-Laguna A. et al. Research in amyotrophic lateral sclerosis: what is new in 2009? *Rev Neurol* 2010; 166 (8-9):683-98.
61. Adams D. A., Victor M. *Principles of neurology*. Mc Graw Hill, New York, 2001.
62. Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 2-6
63. Kasarskis E. Current status of toxic and essential metals in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. In: R.Smith (Ed.), *Handbook of Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Marcel Dekker, New Yorks 1992: 559
64. Gajdusec D.C. Environmental factors provoking physiological changes which induce motor neuron disease and early neuronal aging in high incidence foci in the Western Pacific: Calcium deficiency-induced secondary hyperparathyroidism and resultant CNS disposition of calcium and other metallic cations as the cause of ALS and PD in high incidence foci. In : F.C.Rose (Ed.) *Research progress in Motor Disease*, London, Pitman, 1984: pp.44-69.
65. Sutedja N; Veldink J; Fischer K; Kromhout H. et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review *ALS* 2009; 10 (5 & 6): 302 – 309.
66. Gawel M, Zaiwalla Z, Clifford Rose F. Antecedent events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1041-1043.
67. Longstreth T, Nelson M, Koepsell D. et al. Hypothesis to explain the association between vigorous physical activity and amyotrophic lateral sclerosis . *Med Hypotheses* 1991; 34: 144-148.
68. Rosati G, Pinna L, Granieri E. et al. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurol Scand* 1977; 55: 231–44.
69. Ristić N, Pekmezović T, Jarebinski M, Stević Z, Apostolski A. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: case – control study in Belgrade. 12 th Congress of neurologists of Serbia and Montenegro with international participation, 2004: p34

70. Longstreth T, McGuire V, Koepsell D. et al. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 1998; 55: 201-206.
71. Eisen A, Calne D. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: phylogenetic disorder of the human neocortex sharing many characteristics. *Can J Neurol Sci* 1992; 19:117-123.
72. Rosen DR, Siddique T, Patterson D. et al. Mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
73. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med*. 2004; (10) :S2-9.
74. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1046-1057.
75. Musarò A. State of the art and the dark side of amyotrophic lateral sclerosis. *World J Biol Chem*. 2010 ;1(5):62-8.
76. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (R1): R46-64.
77. Cleveland D. From Charcot to SOD1 : mechanisms of selective motor neuron death in ALS. *Neuron* 1999; 24: 515-520.
78. Graves C, Fiala M, Dinglasan A. et al. Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004; 5 (4):213-219.
79. Gurney E., Cutting B. Pathogenic mechanisms in familial amyotrophic lateral sclerosis due to mutation of Cu/Zn superoxide dismutase. *Pathol Biol*, 1996; 44 (1): 51-6.
80. Gurney E. The use of transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis in preclinical drug studies. *J Neurol Sci*, 1997; 152 (Suppl): S67-73.
81. Gurney E., Liu R. Mutant Cu/Zn superoxide dismutase in motor neuron disease. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21 (5): 587-97.
82. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M. et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci*. 2005; 8 (1): 85-92.
83. Barber SC, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radic Biol Med* 2010, 48 (5):629-641.

84. Kunst C. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 933-947.
85. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006, 6: 37-46.
86. Andersen P, Nilsson P. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with Cu/Zn superoxide dismutase in Scandinavia. *Brain* 1997; 120 (100): 1723-37.
87. Gaudette M, Hirano M, Siddique T. Current status of SOD1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis . *ALS and other motor neuron disorders* 2000 1 (2): 83–89.
88. Fridovich I: Superoxide dismutases. *Adv.Enzymol* 1986; 58: 61-97.
89. Higgins CMJ, Jung C, Ding H and Xu Z: Mutant Cu, Zn superoxide dismutase that causes motorneuron degeneration is present in mitochondria in the CNS. *J Neurosci* 2002; 22 :1-8.
90. Hervias I, Flint B, Manfredi G. Mitochondrial dysfunction and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 33: 598–608.
91. Robberecht W, Sapp P. Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, 1994; 62 (1): 384-387.
92. Robberecht W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2000; 246 (Suppl): 62-6
93. Robberecht W. Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl): 111-116.
94. www.alsod.org
95. Brown R. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell* 1995; 80: 687-692.
96. Smith R. (Ed.). *Handbook of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Marcel Dekker, New Yorks 2000.
97. Ferrante J, Browne E. et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1997; 69: 2064-74.
98. Bogdanov B, Ramos E et al. Elevated "hydroxyl radical" generation in vivo in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1998; 71 (3): 1321-4.
99. Bogdanov M, Brown R et al. Increased oxidative damage to DNA in ALS patients. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 652-658.
100. Stević Z., Nikolić A. et al. Levels of uric acid in cerebrospinal fluid and serum of

patients with sporadic ALS. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders 2001; 2 (Suppl 2): 136-137.

101. Mitsumoto H, Santella RM, Hornig M, Kilty M et al. Oxidative stress and related biomarkers in patients with sporadic ALS. Amyotroph Lateral Scler 2008; 9 (3): 177-83.

102. Pramatarova A., Roussel J. Neuron-specific expression of mutant superoxide dismutase 1 in transgenic mice does not lead to motor impairment. J Neurosci 2001; 21 (10): 3369-3374.

103. Bowling C, Sapp P. Superoxide dismutase concentration and activity in familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 1995; 64 (5): 2366-9.

104. Shaw P., Kuncel R. Current concepts in the pathogenesis of ALS. In Motor Neuron Disease, Edited by Kuncel R, 2002, WB Saunders

105. Julien J. P., Kriz J. Transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. Biochim Biophys Acta. 2006 ;1762 (11-12): 1013-24.

106. Shaw P., Ince P. et al. Oxidation damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. Ann Neurol 1995; 38: 691-695.

107. Waters RJ, Nicoll JA. Genetic influences on outcome following acute neurological insults. Curr Opin Crit Care 2005; 11: 105-10.

108. Bowling C, Schulz B et al. Superoxide dismutase activity, oxidative damage and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 1993; 61: 2322-5.

109. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. Science 1993; 262: 689-694.

110. Кецакевић Д. Молекуларно-генетичка основа амиотрофичне латералне склерозе код пацијената у популацији Србије. Докторска дисертација. Биолошки факултет. Универзитет у Београду 2011.

111. Meldrum B. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. J Nutr 2000; 130: 1007S-1095S.

112. Rothstein D, Van Kammen et al. Selective loss of glial glutamate transporter GLT -1 in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1995; 38: 73-84.

113. Rothstein D. Excitotoxicity hypothesis. Neurology 1996; 47: S19-26.

114. Shaw E, Enayat E. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Molecular pathology of a patient with a SOD1 mutation. Neurology 1997; 49 (6): 1612-6

115. Howland D, Liu J. et al. Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *PNAS* 2002; 99: 1604-1609.
116. Trotti D, Brown H. SOD1 mutants linked to amyotrophic lateral sclerosis selectively inactivate a glial glutamate transporter. *Nat Neurosci* 1999; 2 (5): 427-33.
117. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 65(1): S3-9.
118. Yukio Kawahara, Shin Kwak. Excitotoxicity and ALS: What is unique about the AMPA receptors expressed on spinal motor neurons? *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2005; (6) 3: 131 – 144.
119. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; 52: 1609-1623
120. Ross CA, Poirier MA. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(11):891-898.
121. Tomkins J, Usher P, Slade JY, Ince PG, Curtis A, Bushby K, Shaw PJ. Novel insertion in the KSP region of the neurofilament heavy gene in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuroreport* 1998; 9 (17):3967-3970.
122. Gros-Louis F, Lariviere R, Gowing G, Laurent S, Camu W, Bouchard JP, Meininger V, Rouleau GA, Julien JP. A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2004; 279(44): 45951-45956.
123. Corbo M, Hays AP. Peripherin and neurofilament protein coexist in spinal spheroids of motor neuron disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51(5):531-537.
124. Grierson AJ MC.. Axonal transport and amyotrophic lateral sclerosis In: Brown Jr RH SM, Pasinelli P, editor. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2006 2nd ed: Informa healthcare. p 309-318.
125. Williamson T.,Cleveland D. Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons. *Nature Neuroscience* 1998; 2 (1): 50-6..
126. Apostolski S., Nikolić J., Bugarski-Prokopljević C. Immunological findings in ALS. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 96-8.
127. Smith G., Hamilton S. et al. Serum antibodies to skeletal muscle derived L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *New Engl J Med* 1992; 32: 1721-28.

128. Younger S., Rowland P., Latov N. et al. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: relation of high csf protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. *Neurology* 1990; 40: 595-599.
129. Lindsey F, Culver D, Tenant P et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy:evidence in mice and man. *Experimental Neurology* 2004; 185: 232-240.
130. Almer G, Teismann P, Stević Z, Halaschek-Wiener J, Deecke L, Kostić V. et al. Increased levels of the pro-inflammatory prostaglandin PGE2 in CSF from ALS patients. *Neurology* 2002; 58 (8), 1277-9.
131. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum M et al. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* 1998; 50: 66 –72
132. Torres-Aleman I., Barrios V. et al. The peripheral insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis and in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 772-776.
133. Carmeliet P. The role of VEGF and ALS paves way for clinical trial. *Neurology today* 2006; 6 (11): 24.
134. www.alsa.org
135. Olkowski Z. Mutant AP endonuklease in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport* 1998; 9: 239-242.
136. Vukosavić S, Dubois-Dauphinum M, Przedborski S. et al. Bax and Bcl-2 interaction in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1999; 73: 2460-2468.
137. Pasinelli P., Brown R. Molecular mechanism of apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disease* 2001; 3: 11-12.
138. Pasinelli P, Borchelt D. et al. Caspase-1 is activated in neural cells and tissue with amyotrophic lateralsclerosis-associated mutations in copper-zinc superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95 (26): 15763-8159.
139. Friedlander R, Brown R et al. Inhibition of ICE slows ALS in mice. *Nature* 1997; 388: 31.
140. Yen A, Simpson E, Haverkamp J. AALS. *Amyotrophic Lateral Scler other Motor Neuron Disord* 2004; 5 (Suppl 1):94-98.
141. Borthwick GM, Johnson MA, Ince PG, Shaw PJ, Turnbull DM. Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implications for the role of mitochondria in neuronal cell death. *Ann Neurol* 1999; 46: 787–90.

142. Tripathi VB, Al-Chalabi A. Molecular Insights and Therapeutic Targets in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS & Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7(1): 11-9.
143. Attarian S, Vedel JP, Pouget J, Schmied A. Progression of cortical and spinal dysfunctions over time in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 364–75.
144. Ravits J, Laurie P, Fan Y, Moore DH. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology* 2007; 68: 1576–82.
145. Strong M. The evidence for altered RNA metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 15, 288 (1-2): 1-12.
146. Radunović A., Leigh N. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (6): 565-572.
147. Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 2006; 312: 1389–92.
148. Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, Fujimori-Tonou N, Yamashita H, Gutmann DH et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2008; 11: 251–3.
149. Boillee S, Vande VC, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006; 52: 39–59.
150. Jackson CE, Bryan WB. Amyotrophic lateral sclerosis. *Seminars in neurology* 1998; 18 (1): 27-39.
151. Norris F, Shepherd R, Denys E. et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993; 118: 48-55.
152. Swash M, Desai J. Essentials of diagnosis In *Motor Neuron Disease*. R.Kuncl W.B.Saunders 2002.
153. Traynor BJ, Codd B et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Arlie House diagnostic criteria. A population based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1171-1176.
154. Loeffler J. Hypermetabolic states in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2007 (Suppl 1); 8: 67–70
155. Pavlović S. Procena kardiovaskularne autonomne kontrole kod bolesnika sa amiotroficnom lateralnom sklerozom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Univerzitet

u Beogradu, 2009

156. Lomen –Hoenth C, Murphy J, Langmone S, Kramer JH, Olney BK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal ? Neurology 2003; 60: 1094-1097.

157. Pavlović D. Demencije, klinička dijagnostika. Velarta, Beograd, 2002.

158. Abrahams S, Goldstein L et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 464-472.

159. Masseman PJ, Sims J. Cooke N. et al. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61: 450-455.

160. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG et al. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 1992; 115 (2):495-520

161. Gordon PH, Cheng B. Katz IB et al. The natural history of primary lateral sclerosis. Neurology 2006; 66: 647-653.

162. Maria Carmela Tartaglia, Ann Rowe; Karen Findlater et al. Strong Differentiation Between Primary Lateral Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol 2007; 64:232-236

163. Ince PG. Evans J, Knopp M et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. Neurology 2003; 60: 1252-1258.

164. Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB. et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. Neurology. 1999 22; 53(5):1071-6.

165. Orrell R., Habgood J. et al. Difficulties in distinguishing sporadic from familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1996; 39: 810-812.

166. Milošević M. Uloga humornog imunskog odgovora u etiopatogenezi amiotrofične lateralne skleroze. Doktorska disertacija, Biološki fakultet, Beograd, 2012

167. Siddique T, Hong S et al. X-linked dominant ALS. Presented at the 50th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 1998

168. Tomik B, Ademek D, Lechwacka A, et al. ALS-plus syndrome. A clinical and neuropathological study. Pol J Pathol 2000; 51:191-6.

169. Cudkovicz E, Sapp E et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1997; 41 (2): 210-21.

170. Hand C, Rouleau G. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2002; 25: 135-159.

171. Stević Z, Radunović A, Enayet ZE. et al. Clinical characteristics of ALS with SOD1 gene mutation (s) in Yugoslav families. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 (suppl.3):60.
172. Kostić S. Fenotipske i epidemiološke karakteristike bolesnika sa familijarnom amiotrofičnom lateralnom sklerozom. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd 2004.
173. Li TM, Day SM, Alberman E, Swash M. Differential diagnosis of motor neuron disease from other conditions. *Lancet* 1986; 11:731–3.
174. Orrell R., Habgood J. et al. Clinical characteristics of SOD1 gene mutations in Uk families with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 169: 56-60.
175. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited :revised criteria for the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 5: 293-299.
176. De Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10: 5357
177. Stević Z. Vodiči u dijagnostici i terapiji amiotrofične lateralne skleroze. Kongres Neurologa Srbije VIII / XIV Kongres Društva Za Neuronauke Srbije, Kopaonik 2011
178. Trayner BJ, Alexander M, Corr B et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival; a population based study. 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1258-1261
179. Acary Souza Bulle Oliveira; Roberto Dias Batista Pereira. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2009; 67(3-A):750-782
180. Bensimon G, Lacomblez I. Meininger V. et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
181. Shaw A, Ampong M, Rio A, McClure J, Leigh N, Sidhu P. Entristar Skin-Level Gastrostomy Tube: Primary Placement with Radiologic Guidance in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Radiology* 2004; 233: 392-399
182. Forbes R.B, Colville S; Swingler R.J. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age and Aging* 2004; 33: 131-134.
183. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007; 8 (3):185-188.
184. Andersen P. M, Borasio G. D, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K. et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based

review with good practice points. EALSC Working Group. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2007; 8: 195–213

185. Kalkanis S, Dreibelbis J. et al. Stem cell transplantation delays onset, improves survival in transgenic ALS mice. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disease 2001; 2: 5-6.

186. Tai YT, Svendsen CN. Stem cells as a potential treatment of neurological disorders. Curr Opin Pharmacol 2004; 4 (1): 98–104

187. Mazzini L, Vercelli A, Mareschi K, Ferrero I. et al. Mesenchymal stem cells for ALS patients Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009; 10 (2):123 – 124

188. Grohme K, Maravic MV, Gasser T, Borasio GD. A case of amyotrophic lateral sclerosis with a very slow progression over 44 years. Neuromuscul Disord 2001; 11 (4):414-6.

189. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol. 2003; 250 (4): 473-9.

190. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R. et al. On Behalf of the Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009; 10 (5 & 6): 302 – 309

191. Louwse S, Visser E, Bossuyt M. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. J Neurol Sci 1997; 152 (Suppl 1): S10 –17.

192. Majoor-Krakauer D, Ottman R, Johnson WG, Rowland LP. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility. Neurology 1994; 44: 1872-1877.

193. Nygren I, Antonova K, Mattsson P et al. The ALS/MND prevalence in Sweden estimated by riluzole sales statistics. Acta Neurol Scand 2005; 111: 180-184.

194. Brinkmann JR, Andres P, Mendoza M, Sanjak M. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. J Neurol Sci 1997; 147: 97–111.

195. Hirano S, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T. Motor unit number estimates (MUNE) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? Comparison of the abductor pollicis brevis (APB) and abductor digiti minimi (ADM) muscles. Japanese Society of Clinical Neurophysiology Clinical Neurophysiology 2007 (118): 203–212.

196. Paillise C, Lacomblez L, Dib M. et al. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2005; 6: 37-44.
197. Kimura F, Fujimura C, Ishida S et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 2006; 66: 265-267.
198. Mazzini L, Corra T, Zaccala M et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 695-698.
199. Kleopa K, Sherman M, Neal B. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 164: 82-88.
200. Gruis K, Brown D, Schoennemann A. et al. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2005; 32: 808–811.
201. Kostic Dedic S; Stevic Z; Dedic V; Rakocevic Stojanovic V; Milicev M, Lavrnic D. Is hyperlipidemia correlated with longer survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis? *Neurological Research*, Volume 34, Number 6, July 2012 , pp. 576-580 (5)
202. Lee ET. *Statistical methods for survival data analysis*. Wiley Interscience, New York, 2nd edn.1992.
203. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur EL, Tokito M, Mann E, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003; 33(4):455-456.
204. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:6-11.
205. Beghi E, Pupillo E, Zoccolella S. 148th ENMC international workshop on the scientific contributions of the EURALS consortium on amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular disorders* 2009; 19: 379-381.
206. Alčaz S, Jarebinski M, Pekmezović T et al. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 1996; 94:264-268.
207. Stević Z, Pekmezović T, Kostić S et al. Mortality and survival of amyotrophic lateral sclerosis patients in Belgrade, Serbia. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006; (suppl 1), 7:157.
208. Beghi E., Millul A., Micheli A., Vitelli, E Logroscino G. for the SLALOM Group Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 2007; 68:141.
209. Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1094–1098.

210. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995–1997. A population-based study. *Neurology* 1999; 52:504–509.
211. Marin B, Gil J., Preux P, Funalot B, Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009; 10: 216-220.
212. Piemonte and Valle d’Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001;56:239-44.
213. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol* 2007; 254:866-9.
214. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R et al. Amyotrophic lateral sclerosis in south-east England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007; 29:44-8.
215. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, Chu CP, Okazaki H. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 1986;5:61-70.
216. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*. 2003; 60:683-9.
217. Preux PM, Druet-Cabanac M, Couratier P, Debrock C, Truong T, Marcharia W. et al. Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol*. 2000;53: 1025-9.
218. McGuire V, Longstreth W.T, Koepsell T, van Belle G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state *Neurology* 1996; 47:571-573.
219. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:1106-1115
220. Pradas J, Puig T, Rojas-Garcia R, Viguera M, Gich I, Logroscino G, Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2013. Jan 4 ; Early Online: 1–6
221. Ragonese P, Cellura E, Aridon P, D’Amelio M, Spataro R, 23. Taiello AC et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Sicily: a population based study. *Amyotroph*

Lateral Scler. 2012;13:284–7.

222. Donaghy C, O’Toole O, Sheehan C, Kee F, Hardiman O, Patterson V. An all-Ireland epidemiological study of MND, 2004–2005. *Eur J Neurol* 2009;16:148–53.

223. Huisman MH, de Jong SW, van Doormaal PT, Weinreich SS, Schelhaas HJ, van der Kooi AJ et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1165–70.

224. Vazquez MC, Ketzoian C, Legnani C, Rega I, Sanchez N, Perna A, et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population based study. *Neuroepidemiology* 2008; 30:105–11.,

225. Zaldivar T, Gutierrez J, Lara G, Carbonara M, Logroscino G, Hardiman O. Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population based mortality study. *Neurology* 2009;72:1640–5.

226. Chio A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population based study. *Neurology* 2009; 72:725–31.

227. O’Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B. et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:30–2

228. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124: 96 –107.

229. Kimura F, Shinoda K, Fujimura C, Nakajima H. et al. The changes of clinical characteristics in 100 Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients between 1980 and 2000. *Rinsho Shinkeigaku* 2003, 43 (7): 385-91

230. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V. et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 268: 28–32

231. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993;16:27–32.

232. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Chancellor A, Davenprot R, Swingler RJ. Ten-year survival data from the Scottish MND Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:217.

233. Nalini A, Thennarasu K, Gourie-Devi M, Shenoy S, Kulshreshtha D. Clinical characteristics and survival pattern of 1153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *Journal of the Neurological sciences* 2008; 272:60-70

234. Gourie-Devi M, Suresh TG, Shankar SK. Pattern of motor neuron disease in South India and Monomelic amyotrophy(a benign atypical form). In: Gourie-Devi M, editor. Motor neuron disease. New Delhi: Oxford and IBH; 1987. p. 171–90.
235. Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, Marcello N, Vincetti M, Colombo A. et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996;15;301-12
236. Martinez HR, Molina-Lopez JF, Cantu-Martinez L, Gonzales –Garza MT, Moreno-Cuevas JE. et al. Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; 12 (3): 199-205
237. Chiò A., Mora G., Calvo A., Mazzini L., Bottacchi E, Mutani R. On behalf of the PARALS. Epidemiology of ALS in Italy. *Neurology* 2009; 72: 725-731
238. Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:150–6.
239. Chio`A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E. et al. Prognostic factors in als: a critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009; 10: 310-323
240. Swash M. Early diagnosis of ALS/MND. *J Neurol Sci* 1998;S33-36
241. Caroscio JT, Calhoun WF, Yahr MD. Prognostic factors in motor neuron disease: a prospective study of longevity. In: Rose FC, editor. A. Nalini et al. *Journal of the Neurological Sciences* 272 (2008) 60–70 69 Research progress in motor neuron disease. London: Pitman Books; 1984. p. 34–43.
242. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 15-21.
243. Christensen PB, Hojer-Pedersen E, Jensen NB. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in 2 Danish counties. *Neurology* 1990;40:600–4.
244. Peysson S, Vandenberghe N, Phillit F, Vial C et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008, 59, (3-9):164-71
245. Kevin J F, Will A. Creatine kinase values in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160 (Suppl. 1): S30–S32
246. Ilzecka J, Stelmasiak Z. Creatine kinase activity in amyotrophic lateral sclerosis *Neurol*

sci 2003; 24 (4): 286-7

247. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez de Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D. et al. Dyslipidaemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*.

2008;70:1004-9.

248. Dupuis L, Oudart H, Rene F, Gonzalez de Aguilar JL, Loeffler JP. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101: 11159-64.

249. Fergani A, Oudart H, Gonzalez de Aguilar JL, Fricker B, Rene F. et al. Increased peripheral lipid clearance in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Lipid Res* 2007; 48:1571-80.

250. Chiò, A. Calvo A, Ilardi A, Cavallo E, Moglia C, et al. Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology* 2009;73:1681-1685.

251. Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, Bryan W, England JD, Miller RG et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 1316 –1322.

252. Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2009; 165 (8-9): 627-40.

253. Bonvicini F, Vinceti M, Marcello N, Rodolfi R, Rinaldi M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Reggio Emilia, Italy. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9 (6): 350-3

254. Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocco R, Ronnevi L, Sparen P, Fall K, Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol* 2009; 66(4):515-519.

255. Živadinov R, Jurjević A, Willheim K, Biasutti E, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of motor neuron disease in Coastal and Mountainous regions, Croatia, 1984-1993. A preliminary survey. *European Journal of Neurology* 1997; 4 (4):376-381.

256. Cima V, Logroscino G, D'Ascenzo C, Palmieri A, Volpe M, Briani C, Pegoraro E, Angelini C, Soraru G. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur J Neurol* 2009; 16 (8):920-4.

257. Pugliatti M, Parish LD, Cossu P, Leoni S, Ticca A, Saggi MV. et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, insular Italy, 1995-2009. *J Neurol* 2013; 260 (2): 572-9.

258. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y. et al. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13(4): 363-6

259. Tanaka Y, Yoshikura N, Harada N, Yamada M, Koumura A, Sakurai T. et al. Late-onset patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan have a higher progression rate of ALSFRS-R at the time of diagnosis. *Intern Med* 2012; 51(6): 579-84.
260. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst rev* 2012; 14:3.
261. Gordon PH, Salachas F, Brunetau G, Pradat PF, Lacomblez L. et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol* 2012; 259(9):1788-92
262. Govoni V, Cesnik E, Casseta I, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E. Temporal trend of amyotrophic lateral sclerosis incidence in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *J Neurol* 2012; 259(8): 1623-31.
263. Hardiman O, van der Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7 (11): 639-49.
264. Moreau C, Brunaud-Danel V, Dallongeville J, Duhamel A. et al. Modifying effect of arterial hypertension on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler* 2012;13(2): 194-201.
265. Gundersen MD, Yaseen R, Midgard R. Incidence and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in More and Romsdal County, Norway. *Neuroepidemiology* 2011; 37(1): 58-63.
266. Geogouloupoulou E, Vinceti M, Bonvicini F, Sola P, Goldoni CA, De Girolamo G, ferraro D, Nichelli P, Mandrioli J. Changing incidence and subtypes of ALS in Modena, Italy:a 10 –years prospective study. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; 12(6): 451-7.
267. Weis J, Katona I, Muller –Newen G, Sommer C, Necula G, Hendrich C, Ludolph AC, Sperfeld AD. Small – fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology* 2011; 76 (23): 2024-9.
268. Tynes OB, Vollset SE, Larsen JP, Aarli JA. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994; 13:226–35.
- 269 . Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH..et al.Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087-1094.
270. Logroscino G, Traynor B, Hardiman O. et al. A meta-analysis of incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe:the EURALS collaborative study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 ; (suppl 1):7- 49.

- .271. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S. et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 275: 69–73.
272. Turner M, Brockington A, Scaber J, Hollinger H, Marsden P, Shaw P, Talbot K. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2010; 11(4):369-73.
273. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM. Body mass index , not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; 44 (1): 20-4.
274. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bellla V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis.:effect on survival. *J Neurol Sci* 2011; 304(1-2): 44-8.
275. Wang H, O Reilly EJ, Weisskopf MG, Logroscino G. et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol* 2011; 68 (2):207-13.
276. Praline J, Blasco H, Vourch P, Garrigue MA. et al. APOE ε4 allele is associated with an increased risk of bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis in men. *Eur J Neurol* 2011; 18 (8): 1046-52.
277. McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gen Med* 2010; 7 (6): 557-70.
278. Alonso A, Logroscino G, Hernan MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (11):1249-52.
279. Mateen FJ, Carone M, Sorenson EJ. Patients who survive 5 years or more with ALS in Olmsted County, 1925-2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (10):1144-6.
280. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi S. et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amiotroph Lateral Scler* 2010; 11 (6): 542-8.
281. Househam E, Swash M. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis:what scope for improvement? *J Neurol Sci* 2000; 180 (1-2):76-81.
282. Peysson S, Vandenberghe N, Phillit F, Vial C et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 59, (3-9): 164-71.
283. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory

assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci* 1995;129 (Suppl): 19-26.

284. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luís L. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4:31-5.

285. Drory V, Artmonov I. Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin A clue to modifying genetic factors? *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 258: 39–43.

286. Dorst J, Kuhnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2011;258 (4): 613-7.

287. Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, Marcello N, Vincetti M, Colombo A. et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996;15; 301-12.

288. Ahn SC. Neuromuscular complications of statins. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19:47–59.

289. Kim S, Kim H, Kim J, Park K, Sung J, Kim S, Lee K. Amyotrophic Lateral Sclerosis is Associated with hypolipidemia at the presymptomatic stage in mice. *PLoS One* 2011; 6(3): e17985.

290. Preux M, Couratier P, Boutros-T. et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 153-160.

291. Pradat PF, Bruneteau G, Dupuis G, Bonnefont-Rousselot D, Simon D. et al. Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2010; 11 (1-2): 166-17.

292. Hayashi H: Respiratory failure in ALS is not necessarily terminal –the new view of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2 (suppl 2):33

293. Yamaguchi M, Hayashi H, Hiraoka K. Ventilatory support in Japan: a new life with ALS and a positive approach to living with the disease. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2 (suppl 2):86-87.

294. Gruis K, Lechtzin N. Respiratory Therapies for ALS: a primer. *Muscle & Nerve* 2012; 46 (3):313-31.

295. Baumann F, Henderson R, Morrison S, Brown M, Hutchinson N, Douglas J, Robinson P, McCombe P. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010; 11: 194-202.
296. Zoccolella S, Santamato A, Lamberti P. Current and emerging treatments for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2009; 5:577-95.
297. Oppenheimer EA: The critical role of respiratory care for quality of life and survival. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001, 2 (suppl 2):7
298. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, Windebank AJ. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002; 59:280–2.
299. Forbes RB, Colville S, Cran GW, Swinger RJ. Scottish Motor neurone Disease Register. Unexpected decline in survival from Amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1753-1755
300. Albert SM, Murphy PI, Del bene ML, Mitsumoto H, Rowland LP. Does PEG prolong life in ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2 (suppl 2):14-15.
301. Forbes RB, Colville S, Swingle RJ. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. A record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol*. 2004; 251: 813-7.
302. Bonito V, Arnone P, Marchesi GM et al. Vital capacity improvement after PEG in MND patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2 (suppl 2) :78-79.
303. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D et al, Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in the north american ALS patient care database. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001, 2 (suppl 2):15.
304. Sutedja N, Fischer K, Veldink J, Van der Heijden G, Kromhout H, Heederik D, Huisman M, Wokke J, Van den Berg L. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: A critical and systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009; 10: 295-301.
305. Marti-Fabregas J, Pradas J, Illa I. Prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia* 1996; 11:174-81.
306. Kasarskis E, Lindquist J, Coffman C, Grambow S, Eussner J, Oddone E, Horner R. et al. Clinical aspects of ALS in Gulf War Veterans. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009;. 10: 35-41.

307. Liebetanz D, Hagemann K, von Lewinski F, Kahler E, Paulus W. Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 3115–20.
308. Veldink JH, Bar PR, Joosten EA, Otten M, Wokke JH, van den Berg LH. Sexual differences in onset of diseases and response to exercise in a transgenic mouse model of ALS. *Neuromuscul Disord* 2003; 17: 737–43.
309. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries N, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2004; 29: 656–62.
310. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002; 59(5): 773–775.
311. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 262 : 45–53.
312. Miller RG, Anderson FA, Bradley WG, Mitsumoto H, Munsat TL, Ringel SP and the ALS CARE Study Group: The ALS patient CARE database. Goals, design and early results. *Neurology* 2000; 54: 53–57.
313. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population based registry. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 114–9.
314. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R et al. Amyotrophic lateral sclerosis in south-east England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007; 29: 44–8.
315. Chancellor A, Slattery J, Fraser H, Swingler R, Holloway S, Warlow C. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol* 1993; 240: 339–46.
316. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of ALS: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82 (7): 740–6.
317. Mulder DW, Doward FM. Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1976; 240: 339–46.
318. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis: is the natural

- history of amyotrophic lateral sclerosis changing? *Arch Neurol* 2006; 63:1139-43.
319. Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 208-12.
320. Qureshi M, Schoenfeld D, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz M. The natural history of ALS is changing: Improved survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10 (5-6): 324-331.
321. Pastula D, Coffman C, Allen K, Oddone E, Kasarskis E, Lindquist J, Morgenlander J, Norman B, Sams L, Bedlack R et al. Factors associated with survival in the National Registry of Veterans with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10: 332-338.
322. Logroscino G, Traynor B, Hardiman O. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385-390.
333. Bettini M, Gargiulo-Monachelli G, Rodriguez G, Rey R, Martiney P, Sica R. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in a centre in Buenos Aires. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2011; 69 (6) :1-7.
334. Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain JG, Sebille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case control study. *J Neurol* 2010; 257:792-798
335. Murros K, Fogelholm R. Amyotrophic lateral sclerosis in Middle Finland: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67:41-7.
336. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:995-7.
337. Soraru G, Ermani M, Logroscino G, Palmieri A, D'Ascenzo C, Orsetti V, Volpe M. et al. Natural history of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010 ;11 (5): 424-9
338. Jawaid A, Poon M, Strutt AM, Rice LK, McDowell EJ, Salamone AR, Qureshi S. et al. Does apolipoprotein E genotype modify the clinical expression of ALS? *Eur J Neurol* 2011;11 (4):618-24
339. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2009; 256:176-186.
340. Di Poggio MB, Sormani MP, Truffelli R, Mandich P, Origone P et al. Clinical epidemiology of ALS in Liguria, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14 (1): 52-7

341. Korner S, Kollwe K, Ilsemann J, Muller –Heine A, Dengler R. et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2013; 20 (4):647-54
342. Fong GC, Cheng TS, Lam K, Cheng WK, Mok KY, Cheung CM, Chim CS, Mak W. et al. An epidemiological study of motor neuron disease in Hong Kong. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* , 2005;6 (3):164-8.
343. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JH, Huisman MH. et al. Lifetime occupation, education, smoking and risk of ALS. *Neurology* 2007; 69 (15):1508-14.
345. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V. et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (1):33-7.
346. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar –onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2010 15; 294 (1-2):81-5
347. Fallat RJ, Jewitt B, bass M, Kamm B, Norris FH. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 1979; 36 (2):74-80.
348. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009, 256 (8): 1236–1242
349. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE. et al. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:26–33.
350. Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R. et al. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol*. 2009; 65:378–385.
351. Chiba MMR. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bull World Health Organ*. 1992; 70:269–275.
352. Đordjević MV, Fan J, Hoffmann D. Assessment of chlorinated pesticide residues in cigarette tobacco based on supercritical fluid extraction and GC-ECD. *Carcinogenesis*. 1995; 16:2627– 2632.
353. Morrow JD, Frei B, Longmire AW. et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2- isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *New England Journal of Medicine*. 1995; 332:1198–1203
354. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M. et al. VEGF is a modifier of amyotrophic

lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet.* 2003; 34:383–394.

355. Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C. et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *Embo J.* 2000; 19:1784–1793.

356. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG. et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 68:764–768.

357. Traynor BJ, Alexander M, Corr B. et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study 1996–2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258–61.

358. Hammad M., Silva A, Glass J, Sladky J.T, Benatar M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007;69:2236-2242

359. Chio A, Meineri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease : a case control study. *Neuroepidemiology* 1991, 10 (4):174-84

360. Devine M, Woodhouse H, McCombe P, Henderson R. The relationship between limb dominance, distal lateralization and spread of weakness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2013, 14 (2);150-1

361. Gil J, Vazquez M, Ketzoian C, Perna A, Marin B. et al. Prognosis of ALS: Comparing data from Limousin referral centre, France and a Uruguayan population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009, 19:355-360

362. Scotton W, Scott K, Moore D, Almedom L, Wijesekera L, Janssen A, Nigro C. et al. Prognostic categories for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012, 13 (6):502-8

363. Lee C, Chiu Y, Wang K, Hwang C, Lin K. et al. Riluzole and Prognostic Factors in amyotrophic lateral sclerosis long -term and short –term survival: A population –based Study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol* 2013;23 (1): 35-40

364. Shoesmith C, Findlater K, Rowe A. et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 621-631.

365 Mandrioli J, Faglioni P, Nichelli P, Sola P. Prognostic indicators of survival. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2006; 7 (4): 217 – 226.

Прилог.бр. 1. Скала функционалности болесника са амиотрофичном латералном склерозом (ALSFRS-R скала)

Бод

Функција

Говор

- 4 уредан говор
- 3 јасно уочљив поремећај говора
- 2 говор разумљив само уз понављање
- 1 при говору постоји потреба за невокалном комуникацијом
- 0 потпун губитак корисног говора

Саливација (лучење пљувачке)

- 4 нормална
- 3 благо повећана количина пљувачке у устима, цурење пљувачке из уста ноћу
- 2 умерено повећана количина пљувачке у устима, цурење пљувачке из уста дању и ноћу
- 1 изразито повећана количина пљувачке у устима, цурење пљувачке из уста
- 0 изразито повећана количина пљувачке са сталном потребом за коришћење марамице

Гутање

- 4 уредна исхрана
- 3 рани поремећаји исхране –повремено загрцњавање
- 2 потреба за изменом конзистенције хране
- 1 потреба за додатном исхраном преко сонде
- 0 потпуна парентерална или ентерална исхрана

Рукопис

- 4 уредан
- 3 спор и неуредан рукопис, све речи читљиве
- 2 делимично нечитљив рукопис
- 1 способност држања оловке уз немогућност писања
- 0 немогућност држања оловке

Сечење хране и руковање разним оруђем

(за болеснике без гастростоме)

- 4 уредно
- 3 споро и неспретно, помоћ није потребна
- 2 могућност сечења намирница али споро и неспретно, потребна помоћ
- 1 потреба да друго лице сече храну, самостално једе
- 0 потреба за храњењем од стране другог лица

Сечење хране и руковање разним оруђем

(за болеснике са гастростомом)

- 4 уредно

- 3 неспретно али самостално обављање
- 2 потребна помоћ другог лица
- 1 могућност минималне помоћи другој особи која спроводи припрему исхране и неге
- 0 немогућност извођења било ког дела асистенције другој особи

Облачење и одржавање личне хигијене

- 4 уредно
- 3 самостално и потпуно самозбрињавање са напором или смањеном ефикасношћу
- 2 повремена асистенција или коришћење супституционих метода
- 1 потребна асистенција другог лицау самозбрињавању
- 0 потпуна зависност

Окретање у кревету и намештање постељине

- 4 уредно
- 3 самостално али споро и неспретно
- 2 самостално али веома отежано
- 1 самостално започиње радњу али захтева помоћ другог лица
- 0 беспомоћност

Ход

- 4 уредан
- 3 лаке тешкоће у ходу
- 2 ход уз помоћ другог лица
- 1 немогућност хода
- 0 губитак било каквог сврсисходног покрета ногу

Пењање уз степенице

- 4 уредно
- 3 споро
- 2 блага нестабилност или заморљивост
- 1 потребна помоћ другог лица
- 0 потпуна немогућност пењања уз степенице

Диспнеа

- 4 одсутна
- 3 јавља се приликом хода
- 2 јавља се приликом једне од следећих радњи: једење, купање, облачење
- 1 јавља се у миру, у седећем или лежећем положају
- 0 значајне тешкоће са дисањем које захтевају примену механичке вентилације

Ортопнеа

- 4 одсутна
- 3 тешкоће у сну ноћу због губитка даха, ибично не користи више од два јастука ноћу
- 2 потреба да се ноћу користе више од два јастука

1 спавање је могуће искључиво у седећем положају

0 немогућност спавања

Респираторна инсуфицијенција

4 одсутна

3 интермитентна примена ВiРАР-а

2 континуирана примена ВiРАР-а ноћу

1 континуирана примена ВiРАР-а ноћу и дању

0 инвазивна механичка вентилација преко тубуса или трахеостоме

Укупно:

Биографија

Др Светлана И. Костић Дедић је рођена 1967. године у Београду, уписала Медицински факултет 1985. године и завршила у јануару 1992. године са просечном оценом 9.14.

Обавезни лекарски стаж обавила у КБЦ Звездара током 1992. и 1993. године као стипендиста Министарства здравља.

У марту 1993. године започиње волонтерску специјализацију на Клиници за Неурологију и Психијатрију КБЦ Звездара и потом, од 1996. године проводи две године на Институту за Неурологију у Београду. Специјалистички испит је положила са одличном оценом 2000. године, након првог изласка на испит.

Од 24. августа 2000. године је у сталном радном односу у КБЦ Звездара, на основу наредбе Министарства здравља да се сви волонтери са просечном оценом већом од 9 запосле у институцијама у којима су волонтирали.

Током 2001. године је завршила стручну едукацију из области Клиничке електромиографије и евоцираних потенцијала на ВМА код Проф. Др Стевана Петковића.

Магистарски рад са темом „Фенотипско-епидемиолошке карактеристике болесника са фамилијарном амиотрофичном латералном склерозом“ под руководством ментора доц.др. Зорице Стевић је одбранила 2004. године.

У два маха 2004. и 2010. године је боравила у Бечу код Проф. В. Грисолда у оквиру програма размене Европског удружења неуролога. Учесник је Салцбуршких семинара из неурологије 2005. и 2007. године.

2008. године је одобрена израда докторске дисертације са темом „Прогностички фактори и њихова корелација са преживљавањем болесника са амиотрофичном латералном склерозом“ под руководством ментора доц. Др Зорице Стевић.

2011. године добија звање примаријуса.

Део резултата представљених у докторској дисертацији публиковани су у раду:

Svetlana Kostic Dedic; Zorica Stevic; Velimir Dedic; Vidosava Rakocovic Stojanovic; Milena Milicev; Dragana Lavrnjc. Is hyperlipidemia correlated with longer survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis? Neurological Research, 2012, 34 (6): 576-580

Прилог бр. 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

ПОТПИСАНА Др Светлана И. Костић Дедић

Бр уписа:

ИЗЈАВЉУЈЕМ

Да је докторска дисертација под насловом **“Прогностички фактори и њихова корелација са преживљавањем болесника са амиотрофичном латералном склерозом“**

-резултат сопственог истраживачког рада

-да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа

-да су резултати коректно наведени и

-да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других

лица. У Београду 20.04.2013

Потпис докторанта

Svetlana Kostic

Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ
ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКОГ РАДА

ИМЕ и ПРЕЗИМЕ аутора: Др Светлана И. Костић Дедић

Бр уписа:

Студијски програм: докторска дисертација, област : Неурологија

Наслов рада: **“Прогностички фактори и њихова корелација са преживљавањем болесника са амиотрофичном латералном склерозом“**

Ментор Проф.др. Зорица Стевић

Потписани Др Светлана И. Костић Дедић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истовентна електронској верзији коју сам предала за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду 20.04.2013

Потпис докторанта

Svetlana Kostic

Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: **“Прогностички фактори и њихова корелација са преживљавањем болесника са амиотрофичном латералном склерозом“** која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце креативне Заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. ауторство.
2. ауторство-некомерцијално
3. ауторство-некомерцијално-без прераде
4. ауторство-некомерцијално-делити под истим условима
5. ауторство-без прераде
6. ауторство-делити под истим условима

У Београду 20.04.2013

Потпис докторанта

Svetlana Kostic

