

Amyotrofická laterální skleróza

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²CEITEC – Středoevropský technologický institut MU Brno

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je závažné neurodegenerativní onemocnění, charakterizované progresivní ztrátou mozkových a/nebo míšních motoneuronů, klinicky se projevující progredujícími čistě motorickými parézami s výskytem fascikulací. Potíže začínají často monomelicky a postupně dochází k jejich šíření na ostatní končetiny, trupové svaly i svaly bulbární. U části pacientů (cca 25 %) proces naopak primárně postihuje bulbární svalové skupiny a projevuje se iniciálně dysartrií a dysfagií, s následnou generalizací. Diagnostika onemocnění je především klinická a opírá se o tzv. revidovaná El Escorial kritéria. Potvrzení subklinického postižení periferního motoneuronu je možné pomocí elektromyografického vyšetření. Terapie onemocnění je především symptomatická a vyžaduje multidisciplinární přístup. Průběh onemocnění zpomaluje podávání riluzolu (inhibitor glutamátu).

Klíčová slova: amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu, neurodegenerace, paréza, bulbární syndrom, respirační insuficience.

Amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by progressive degeneration of motor neurons in the primary motor cortex, corticospinal tracts, brainstem and spinal cord. Progressive muscular paralysis with fasciculations represent a typical clinical presentation. Initially, only one extremity is usually affected with further progression and generalisation. In some patients (approximately 25 %), bulbar syndrome with dysarthria and dysphagia is a dominant feature at the beginning of the disease course with later generalisation of the process. The diagnosis is clinically based and is performed according so-called revised El Escorial criteria. Electromyography is useful particularly for confirmation of the neurodegenerative process in subclinically affected regions. The management of ALS is multidisciplinary, supportive and mainly palliative. Riluzole (glutamate inhibitor) is the only drug known to extend survival in ALS patients.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, nerve degeneration, paresis, bulbar palsy, respiratory insufficiency.

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je závažné neurodegenerativní onemocnění, charakterizované progresivní ztrátou mozkových a/nebo míšních motoneuronů. Jedná se o vzácné onemocnění: v Evropě je incidence ALS podle recentních studií přibližně 2,16/100 000 obyvatel a rok (Logroscino et al., 2010), prevalence 6/100 000 obyvatel. Asi 5–10 % případů je familiárních, zbylých 90–95 % představuje sporadická forma onemocnění. Postižení je častější u mužů a to v poměru přibližně 1,2–1,6:1. Klinicky se onemocnění manifestuje nejčastěji v šesté a sedmé dekádě, vzácné však nejsou ani případy s manifestací daleko časnější – asi 5 % případů

představují pacienti do 30 let věku (Logroscino et al., 2010).

Klasifikace, terminologie

Amyotrofická laterální skleróza patří do širší skupiny onemocnění, označovaných jako „onemocnění motoneuronu“ (motor neuron disease, MND). Kromě vlastní ALS včetně jejích variant (viz níže) a familiárních forem patří do této skupiny onemocnění také spinální svalové atrofie (spinal muscular atrophies – SMA), bulbospinální muskulární atrofie (bulbospinal muscular atrophy – BSMA) a v širším slova smyslu např. i post-polio syndrom (Finsterer et Burgunder 2014, webové stránky

Neuromuscular Disease Center, Washington University 2016). Nejčastější formou onemocnění je tzv. klasická spinální ALS, postihující generalizovaně centrální i periferní motoneurony (iniciálně převážně na končetinách), která představuje cca 65 % všech ALS případů. Druhou nejčastější formou je progresivní bulbární paralýza (PBP) (téměř 25 % ALS pacientů). U této formy onemocnění dochází iniciálně k výhradnímu či dominantnímu postižení bulbárních svalů při lézi periferních motoneuronů (případně při kombinovaném centrálním a periferním postižení v této distribuci). Variantou je paralýza pseudobulbární s izolovanou lézí centrálních motoneuronů pro bulbární oblast



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., evlckova@email.cz

Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 362–365

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2016

Tab. 1. Aktuální diagnostická kritéria ALS (Awaji-shima doporučení (de Carvalho et al., 2008) k revidovaným El Escorial kritériím (Brooks et al., 2000))

Podmínky dg. ALS:
■ Průkaz degenerace dolního motoneuronu (lower motor neuron – LMN) klinickým, elektromyografickým nebo neuropatologickým vyšetřením
■ Průkaz degenerace horního motoneuronu (upper motor neuron – UMN) klinickým vyšetřením
■ Progresivní šíření symptomů v rámci jedné oblasti a/nebo na další oblasti, stanovené na základě anamnézy, klinického vyšetření a/nebo elektromyografiky
Vylučující kritéria:
■ Elektrofyziologický či patologický průkaz jiného onemocnění, které by mohlo vysvětlit symptomy postižení LMN nebo UMN
■ Nález zobrazovacích metod, prokazující jiné onemocnění, které by mohlo vysvětlit klinické či elektrofyziologické abnormality
Diagnostické kategorie:
Definitivní ALS
■ Klinické nebo elektrofyziologické známky postižení UMN a LMN ve třech oblastech
Pravděpodobná ALS
■ Klinické nebo elektrofyziologické známky postižení UMN a LMN ve dvou oblastech, alespoň některé známky postižení UMN jsou rostrálnější než LMN
Možná ALS
■ Klinické nebo elektrofyziologické známky postižení: <ul style="list-style-type: none"> ■ UMN a LMN (současně) jen v jedné oblasti nebo ■ UMN ve dvou a více oblastech ■ UMN a LMN ve dvou oblastech, žádné známky postižení UMN nejsou rostrálnější než postižení LMN

Poznámky: Awaji-shima doporučení zdůrazňuje rovnocennost klinických a elektrofyziologických nálezů v hodnocení neurogenických změn ve sledovaných oblastech v porovnání s předchozí verzí kritérií, založenou především na klinickém vyšetření (Brooks et al., 2000) (změny jsou vyznačeny kurzívou). Jediná kategorie, zohledňující v předchozí verzi kritérií EMG nálezy (tj. pravděpodobná, laboratorně podporovaná ALS) byla proto vypuštěna.

Neuropatologický průkaz zahrnuje u žijícího pacienta zejména svalovou biopsii s průkazem neurogenických (a nikoli myogenních) změn, ev. potvrzení diagnózy posmrtně pomocí autopsie. Klinické známky postižení UMN: klonus, Babinského příznak, chybějící kožní břišní reflexy, zvýšený svalový tonus, neobratnost.

Klinické známky postižení LMN: atrofie, slabost.

Elektrofyziologické známky LMN postižení: viz tabulka 2.

Hodnocené oblasti: bulbární, cervikální, torakální a lumbosakrální.

(webové stránky Neuromuscular Disease Center, Washington University, 2016). Méně častými formami onemocnění je progresivní (spinální) svalová atrofie (PMA), u níž je neurodegenerativní proces zaměřen především na motoneurony periferní (8 % ALS pacientů) a primární laterální skleróza (PLS) postihující pouze motoneurony centrální (2 % ALS případů) (Ambler, 2006).

Etiologie a patogenese

Z hlediska etiopatogeneze onemocnění se v současnosti většina autorů kloní k hypotéze komplexní patofyziologie, zahrnující interakci genetické predispozice s vícečetnými faktory zevního prostředí, vedoucí k akcentované neurodegeneraci motoneuronů (Shaw, 2007). Ta je zřejmě podmíněna souhrou či návazným působením řady různých mechanismů, mezi něž patří např. oxidativní stres, toxické působení excitačních aminokyselin (zejména glutamátu), poruchy homeostázy kalciového metabolismu, dysfunkce mitochondrií a neurofilament, porucha axoplazmatického transportu, působení prozánětlivých cytokinů atd. Predilekční postižení motoneuronů je pravděpodobně důsledkem řady specifických rysů těchto buněk. Jedná se o buňky

největší a nejdelší, proto mají značné energetické nároky a neobvykle vysoký axoplazmatický transport. Předpoklady pro vznik onemocnění jsou zřejmě do značné míry geneticky podmíněné. V současnosti je známo více než 20 genů, jejichž mutace mohou vést k rozvoji ALS, a jejich počet aktuálně rychle narůstá. Mutace těchto genů jsou prokázovány u pacientů s familiární ALS, ale i u významné části jedinců se sporadickou formou onemocnění (Renton et al., 2014). Řada mutací asociovaných s rizikem rozvoje ALS vede ke snížené odolnosti pacienta k výše zmíněným patogenetickým mechanismům. Jedná se např. o mutace v genech, kódujících enzym superoxiddismutáza 1 (SOD1), jehož dysfunkce snižuje odolnost vůči oxidativnímu stresu, nebo mutace v genech pro proteiny neurofilament a další bílkoviny, podílející se na axoplazmatickém transportu.

Klinické projevy

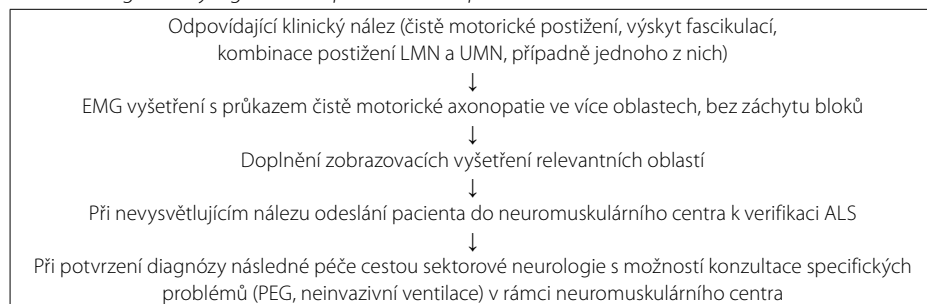
Onemocnění se projevuje postupně progresující svalovou slabostí a to nejčastěji v rámci smíšené parézy (v důsledku současného postižení centrálního i periferního motoneuronu), případně parézy periferní nebo centrální. Při postižení

periferního motoneuronu dochází k rozvoji svalových atrofií. Charakteristické jsou fascikulace, tedy samovolné aktivace a kontrakce jednotlivých motorických jednotek (motorická jednotka je definována jako soubor svalových vláken, inervovaných jedním motoneuronem). Fascikulace jsou patrné klinicky a verifikovatelné elektrofyziologicky při elektromyografickém EMG vyšetření. V některých případech může dokonce předcházet rozvoj slabosti, a to o měsíce, vzácně i roky. Častým příznakem jsou i svalové křeče (krampí), postihující končetinové svalstvo i svaly axiální. V závislosti na tom, zda dominuje postižení centrálního nebo periferního neuronu, jsou šlachookosticové reflexy a svalový tonus v postižené distribuci zvýšené (častěji, až charakteru klonu) či snižované. Mohou (ale nemusí) být pozitivní pyramidové iritační jevy (např. Babinského příznak). Začátek onemocnění je pozvolný, nenápadný a většinou fokální s postižením pouze určité svalové skupiny, nejčastěji na jedné horní nebo jedné dolní končetině. Méně častý je začátek bulbární s dysartrií, dysfagií a atrofií a fascikulacemi jazyka – bulbární symptomy jsou obecně častější u žen a ve starším věku (43 % pacientů ve věku nad 70 let má bulbární symptomy ve srovnání s pouze 15 % pacientů pod 30 let věku) (Haverkamp et al., 1995). Téměř u všech pacientů s bulbární formou onemocnění se postupně objeví sialorhea (excesivní slinění v důsledku poruchy polykání slin) a lehká centrální faciální paréza. Časté jsou i pseudobulbární symptomy, zejména emoční labilita. U většiny pacientů s bulbární formou onemocnění se do 1–2 let od začátku bulbárních příznaků rozvíjí i postižení končetin. Asi u 5 % pacientů s ALS je prvním příznakem respirační slabost, bez výrazné slabosti končetinové či bulbární (de Carvalho et al., 1996). Vedle vlastních motorických příznaků jsou u pacientů s ALS časté kognitivní abnormality a to v rámci širokého spektra od narušení frontálních exekutivních funkcí (20–40 % pacientů s ALS) až po plně vyjádřenou frontotemporální demenci (přibližně 5 % případů) (Phukan et al., 2007). Součástí klinického obrazu je také řada komorbidit, které závažným způsobem ovlivňují kvalitu života pacientů. Jedná se zejména o depresi, úzkost, emoční labilitu, únavu a poruchy spánku, ale také zácpu či hypersalivaci a u některých pacientů také bolest (většinou nociceptivní). Průběh onemocnění je progresivní a dochází k postupné generalizaci včetně postižení respiračních svalů, klinicky se projevujícího dušností. Charakteristické je ušetření okohybných svalů a sfinkterů, stejně jako

Tab. 2. EMG kritéria pro ALS podle Awaji-shima doporučení (de Carvalho et al., 2008)

■	Klinické a elektrofyziologické abnormality mají stejný diagnostický význam v hodnocení degenerace LMN v příslušné oblasti.
■	Podmínkou diagnózy je průkaz chronických neurogenních změn, dokumentovaný např.:
■	změnami parametrů motorických jednotek (motor unit potentials – MUPs) na základě jejich kvantitativní či kvalitativní analýzy: vyšší amplitudou a trváním MUPs, většinou současně se zvýšeným počtem fází
■	sníženým nábojem MUPs, tj. rychlým pálením redukovaného počtu jednotek
■	průkazem nestabilních a komplexních MUPs, které jsou u většiny pacientů prokazatelné při použití filtrů v rozmezí 500 Hz–5 kHz
■	Současný průkaz akutních neurogenních změn (fibrilací, pozitivních ostrých vln).
■	Při průkazu chronických neurogenních změn v jehlové EMG je záchyt fascikulací (především komplexní morfologie) ekvivalentní průkazu fibrilací a pozitivních vln.

Tab. 3. Diagnostický algoritmus u pacientů se sus. ALS



intaktní senzitivita. Rychlost progresu je variabilní a u konkrétního pacienta napovídá o jeho prognóze. Prognóza onemocnění je obecně nepříznivá, průměrné trvání je mezi 2 a 4,3 lety. Deset let přežívá asi 4 % pacientů (Testa et al., 2004). Nejčastější příčinou smrti je respirační selhání a další ventilační komplikace, zejména pneumonie.

Diagnostika

Diagnostika ALS je založená na průkazu progredující čistě motorické symptomatiky s postižením centrálního a periferního motoneuronu (upper and lower motor neuron – UMN a LMN) u klasické formy (případně jednoho z nich u ostatních klinických forem) v rámci klinického vyšetření s verifikací a detekcí subklinických abnormalit pomocí vyšetření elektromyografického (EMG) (tabulky 1–3). Součástí diagnostického procesu je i vyloučení jiných onemocnění, která mohou ALS napodobovat (tabulka 4) (Wijesekera et Leigh, 2009).

V současnosti je pro diagnostiku využívána modifikovaná verze původních tzv. El Escorial kritérií. Tato kritéria (založená především na klinickém průkazu postižení UMN a LMN) byla vytvořena v roce 1994 a následně revidována v roce 2000 (Brooks et al., 2000). Další (a prozatím poslední zásadní) úprava diagnostických kritérií byla provedena v r. 2008 v rámci tzv. Awaji-shima konsenzu (de Carvalho et al., 2008) (tabulky 1 a 2), který posílil význam EMG nálezů a postavil průkaz subklinických elektrofyziologických abnormalit na roveň klinických známek postiže-

ní periferního motoneuronu. Léze UMN a LMN je v rámci těchto kritérií hodnocena ve čtyřech klinických oblastech (oblast mozkového kmene, krční, hrudní a bederní míchy). Podle počtu postižených oblastí lze pacienta zařadit do určité diagnostické kategorie (tabulka 1). Tato kritéria umožňují stanovení diagnózy ALS s vysokým stupněm jistoty a jsou jednoznačně vhodná pro účely výzkumných studií. V klinické praxi se však často setkáváme s pacienty, kteří mají typické klinické známky progredujícího postižení dolního motoneuronu, bez známek postižení motoneuronu horního a to zejména v úvodních stádiích onemocnění. Tito pacienti uvedená diagnostická kritéria nesplní, přestože ALS (resp. variantou tohoto onemocnění) jednoznačně trpí. V rámci klinické praxe je proto k těmto jedincům nutné přistupovat stejně jako k pacientům splňujícím kritéria uvedená v tabulce 1.

EMG vyšetření vykazuje u pacientů s ALS známky čistě motorické axonální neuropatie se záchytem fascikulací. Postižení by podle současných kritérií (tabulka 2) mělo kombinovat známky akutní denervace a chronické neurogenní změny. Záchyt fascikulací lze považovat za alternativu průkazu akutních denervačních potenciálů se stejnou diagnostickou hodnotou (de Carvalho et al., 2008) (tabulka 2). Samotné fascikulace však nejsou spolehlivým průkazem onemocnění ALS a mohou se vyskytovat i u zdravých osob (bez dalších známek axonálního postižení, takzvané „benigní svalové fascikulace“) nebo v rámci jiných

klinických jednotek (např. chronických radikulopatií). U pacientů s ALS je nicméně morfologie fascikulací většinou abnormální a odpovídá chronickým neurogenním změnám motorických jednotek (mají tedy vyšší amplitudu, delší trvání a vyšší počet fází). Pro průkaz abnormalit v cervikální a lumbální oblasti je požadován záchyt relevantních změn alespoň ve dvou svalech, inervovaných z různých kořenů a různých periferních nervů. V oblasti hlavových nervů a hrudní míchy je dostačující průkaz změn v jednom vyšetřeném svalu (jazyk, žvýkáci či mimické svaly pro oblast mozkového kmene, paraspinnální svaly v nebo pod úrovní Th6 a/nebo svaly břišní stěny pro hrudní oblast). Subklinickou lézi centrálního motoneuronu lze většinou potvrdit pomocí motorických evokovaných potenciálů (MEP). Vhodný diagnosticko-terapeutický algoritmus je navržen v tabulce 3.

Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciálně-diagnostické rozvahy je nejčastěji zvažována vertebrogenní etiologie obtíží (cervikální myelopatie, lumbální stenóza, vícekořenové postižení), případně jiné neuromuskulární choroby (multifokální motorická neuropatie, myastenien gravis, myopatie, polyneuropatie) (tabulka 4).

Samostatnou otázkou je možnost asociace ALS a maligních nádorových onemocnění. Podle metaanalýzy publikovaných studií (Corcia et al., 2015) je výskyt ALS jako typického paraneoplastického syndromu (s pozitivitou onkoneurálních protilátek) možný, ale zcela raritní. Také provedené epidemiologické studie (Freedman et al., 2014) neprokázaly signifikantní asociaci ALS a registrovaných maligních onemocnění.

Terapie

Management péče o pacienty s ALS je v současnosti založen na multidisciplinárním přístupu s významným zapojením paliativní medicíny. Přestože jde o onemocnění nevyléčitelné, mnoho klinických symptomů lze úspěšně terapeuticky ovlivnit a komplexní péče o pacienty je směřována k zachování co nejlepší kvality života a schopnosti sebeobsluhy. Jediným dosud schváleným lékem s prokazatelným efektem na zpomalení progresu onemocnění je antagonist glutamátu riluzol (Rilutek, Sclefic), jehož efekt je však poměrně omezený a podle metaanalýzy kontrolovaných studií prodlužuje život pacientů v průměru o 2–3 měsíce

Tab. 4. Diferenciální diagnostika ALS

Klinická dg.	Hlavní rozdíly oproti ALS
Spondylogenní cervikální myelopatie	Radiologický průkaz významné míšní komprese Senzitivní abnormality při klinickém vyšetření Absence LMN postižení v lumbosakrální oblasti (pokud nejde o tandemovou stenózu) a v torakální oblasti Intaktní bulbární oblast
Lumbální stenóza	Korelující radiologický náález Subjektivně bolesti a další senzitivní symptomy Senzitivní abnormality při klinickém vyšetření Není postižena bulbární ani torakální oblast ani oblast cervikální (nejde-li o tandemovou stenózu)
Multifokální motorická neuropatie	Výrazně pomalejší progresse postižení Dlouhodobě asymetrické postižení, odpovídá distribuci jen některých periferních nervů v příslušné oblasti Na EMG multifokální demyelinizační léze (bloky) Není postižena bulbární oblast, není léze UMN
Polyneuropatie (PNP)	Subjektivní či objektivní senzitivní symptomy Abnormální senzitivní neurogram dle EMG Odlišná dynamika postižení (výrazně pomalejší progresse u chronických PNP a/nebo rychlejší u AIDP) Není postižení UMN a u chronických PNP většinou ani bulbární postižení
Myastenia gravis	Typické kolísání slabosti (progrese během aktivity) EMG náález bez známek axonopatie Není postižení UMN
Myopatie	Slabost je obvykle od počátku symetrická a postihuje zejména proximální svalové skupiny Nejsou výraznější svalové atrofie ani fascikulace Korelující EMG náález (bez známek neurogenní léze, naopak menší jednotky kratšího trvání, jejich časný nábor) Není postižení UMN

(Miller et al., 2007). Ve stadiu klinického zkoušení bylo nebo je více než 100 dalších preparátů (Wijesekera et Leigh, 2009), intenzivně je zkoumán i možný efekt transplantace kmenových buněk. Signifikantní efekt těchto postupů (při současně akceptovatelné bezpečnosti jejich aplikace) u humánních pacientů s ALS však dosud prokázán nebyl. Významným faktorem zpomalení progresse onemocnění je dostatečná výživa, zejména přívod proteinů, který lze řešit m.j. doplňkově tekutou výživou (tzv. sipping, např. přípravky Nutridrink). Poruchy polykání, které jsou častým klinickým projevem onemocnění, je v rámci prevence malnutrice nutno řešit dostatečně včas a to nejlépe

perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG), případně gastrostomií chirurgickou. V průběhu progresse onemocnění má velký význam symptomatická terapie, zaměřená na podávání mukolytik ke zlepšení odkáslávání a ventilačních parametrů, léčbu zácpy, ovlivnění fascikulací (antiepileptiky) a svalových křečí (myorelaxancií), případně bolesti (vzhledem k spíše nociceptivnímu charakteru bolesti pomocí běžných analgetik či nesteroidních antirevmatik, případně opioidů). Klíčovou součástí terapeutického procesu je také psychologická podpora pacientů a příbuzných, která je na místě již od časných fází průběhu onemocnění. Významná je i péče sociální vzhledem k rychle pro-

gredující ztrátě soběstačnosti pacienta. Dechovou nedostatečnost lze řešit neinvazivní ventilační podporou, případně tracheostomií a řízenou ventilací, jedná se však o komplexní a složitou otázku především z etického hlediska a při jejím řešení je nutno vždy zohlednit přání pacienta. Obecně je pro péči o pacienty s ALS klíčová dobrá spolupráce s rodinou pacienta a dostatečná informovanost pacienta i jeho blízkých včetně sdělení o prognóze onemocnění a předpokládaných komplikacích, které je podkladem správného načasování PEG či neinvazivní ventilace a informovaného rozhodnutí o případné umělé plicní ventilaci. Rozhodnutí pacienta a rodiny je nezbytné vždy zaznamenat do dokumentace, optimálně formou pozitivního či negativního reverzu. Významnou roli v péči o pacienty s ALS hrají neuromuskulární centra, která zajistí expertní diagnostiku onemocnění (to vč. případné možnosti poskytnutí druhého názoru na žádost pacienta, praktického lékaře či ošetřujícího neurologa vzhledem k závažnosti fatální diagnózy) a mohou pomoci se zajištěním neinvazivní ventilační podpory či výživy pacienta (zavedení gastrostomie), ev. psychologickou péčí. Jejich role však není v přebírání pacientů do péče – tu je nutné zajistit v místě bydliště pacienta spolupráci praktického lékaře, spádového neurologa a lůžkového oddělení spádové nemocnice. Péče o pacienty v terminálních stádiích onemocnění zahrnuje především tlumení úzkosti, stresu a dušnosti. Optimálním řešením je zajištění terminální péče cestou hospicových zařízení.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR–RVO (FNBr - 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1072/2015 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

LITERATURA

- Ambler Z. Amyotrofická laterální skleróza. Neurol. praxi 2006; 1: 9–12.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1: 293–299.
- Corcia P, Gordon PH, Camdessanche JP. Is there a paraneoplastic ALS? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015; 16: 252–257.
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol 2008; 119: 497–503.
- de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. J Neurol Sci 1996; 139: 117–122.
- Finsterer J, Burgunder JM. Recent progress in the genetics of motor neuron disease. Eur J Med Genet 2014; 57(2–3): 103–112.
- Freedman DM, Wu J, Daugherty SE, Kuncel RW, Enewold LR, Pfeiffer RM. The risk of amyotrophic lateral sclerosis after cancer in U.S. elderly adults: a population-based prospective study. Int J Cancer 2014; 135(7): 1745–1750.
- Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. Brain 1995; 118: 707–719.
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E; EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 385–390.
- Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001447.
- Neuromuscular Disease Center, Washington University: webové stránky, dostupné na <http://neuromuscular.wustl.edu/spinal/als.htm>.
- Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2007; 6: 994–1003.
- Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci 2014; 17: 17–23.
- Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1046–1057.
- 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: 208–212.
- Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 3.