

Enfermedad de la neurona motora

C. Márquez Infante, M.D. Jiménez Hernández, J.M. Aguilera Navarro
y F. Sánchez Caballero

Sección de Neurología. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla. Sevilla.

Introducción

El término enfermedad de la neurona motora (ENM) engloba una serie de enfermedades que tienen en común la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, de los núcleos motores del tronco cerebral y de las neuronas de las áreas corticales motoras, de forma aislada o en combinación. La degeneración de la neurona motora inferior (NMI) del asta anterior medular y de los núcleos motores del tronco cerebral y de la neurona motora superior (NMS), combinada en distintos grados, se denomina esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y es la enfermedad más frecuente con diferencia -86% de la serie de 708 casos de ENM de Norris et al (1993)¹-; cuando la degeneración afecta exclusivamente a la NMI se denomina atrofia muscular progresiva (AMP) y representa el 2% en la misma serie; la degeneración pura de la NMS es la esclerosis lateral primaria (ELP) que supone el 4%; la afectación de la musculatura craneal con signos tanto de NMS como de NMI se designa como parálisis bulbar progresiva (PBP), pero parece ser sólo una forma de inicio de ELA¹. Un 10% de los casos de ELA son familiares, casi siempre con una transmisión autosómica dominante¹. Por último, las atrofas musculares espinales (AME) forman un grupo aparte de enfermedades hereditarias con degeneración de la NMI, de clínica muy variable, que no vamos a considerar en este trabajo.

Epidemiología

La incidencia de la ENM se estima en 1-2 casos nuevos/100.000 habitantes/año y la prevalencia en 4-6 casos/100.000². Ello supondría en España unos 400-800 casos nuevos cada año y la existencia de

unos 1.660-2.400 casos. La enfermedad es más frecuente en varones con una proporción 1,5:1; es excepcional en menores de 40 años y alcanza un pico de incidencia en la quinta y sexta décadas², aunque la incidencia es mayor en las siguientes décadas si se considera proporcionalmente a la población susceptible³. La distribución geográfica de la enfermedad es bastante homogénea en todo el mundo, excepto en la península Kii de Japón y en la isla de Guam, en la que la prevalencia de una enfermedad relacionada con la ELA, que asocia parkinsonismo y demencia, es hasta 100 veces superior⁴. Un 10% de los casos de ELA son familiares con transmisión autosómica dominante. Con estudios de ligamiento se ha localizado el gen en el cromosoma 21⁵ y, en un 20% de las familias, se ha detectado una mutación en este cromosoma en el gen de la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa (Cu/Zn SOD)^{6,7}.

Manifestaciones clínicas

El primer síntoma de ELA suele ser la debilidad muscular, que representa el 63% en la serie de 318 pacientes estudiados por Gubbay et al (1985)⁸. El 23% de los pacientes comienzan con una monoparesia, un 20% con paraparesia, un 22% con síntomas bulbares y un 10% con amiotrofia aislada. Es de destacar que en un 9% los primeros síntomas son dolores musculares y calambres y que el inicio con fasciculaciones, sin paresia ni amiotrofia, es muy poco frecuente (4%)⁸.

La afectación de la NMI se manifiesta por debilidad, amiotrofia y fasciculaciones, que comienzan de una forma focal y posteriormente se generalizan. Las fasciculaciones benignas que aparecen en personas sanas son de distribución más limitada y generalmente descargan a una frecuencia más rápida. Sin embargo, la presencia de fasciculaciones en mayores de 45 años debe ser seguida estrechamente, por la ma-

yor probabilidad de desarrollar una ENM⁹. Las manifestaciones de la degeneración de la NMS incluyen debilidad, espasticidad, hiperreflexia, reflejos patológicos y signos pseudobulbares. El signo de Babinski no es muy frecuente en los primeros estadios de la evolución. La presencia de reflejos exaltados en extremidades amiotróficas y paréticas es muy característica de la enfermedad. La disartria y la disfagia son consecuencia de la afectación de los núcleos motores del tronco cerebral o de las vías corticobulbares, en distintas combinaciones. La amiotrofia y fasciculaciones en la lengua son también características. La sialorrea es consecuencia de la disfagia. El laringospasmo es una complicación comprometida que se ha atribuido a irritación laringea. Los síntomas respiratorios pueden comenzar por ortopnea debido a la parálisis del diafragma y evolucionan a la insuficiencia respiratoria restrictiva, en la que la retención de CO₂, con somnolencia domina sobre la disnea. Las parestesias son un síntoma común, que no se acompaña de signos de déficit sensitivo en la exploración, aunque sí se pueden detectar alteraciones en los exámenes cuantitativos de la sensibilidad. Los movimientos oculares se afectan sólo excepcionalmente y los esfínteres suelen estar respetados.

El curso de la enfermedad es inexorablemente progresivo y conduce a la muerte en un plazo medio de tres años, aunque hay variabilidad entre individuos. La causa de muerte suele ser la insuficiencia respiratoria y sus complicaciones. El único dato clínico con valor pronóstico es la edad, que se relaciona inversamente con la supervivencia¹⁰.

Etiopatogenia

La causa de la ENM permanece desconocida. Los agentes implicados con mayor o menor evidencia en la etiopatogenia han sido muchos: virus, metales pesados, abiotrofia o envejecimiento prematuro, mutaciones múltiples del ADN, etc. Actualmente las investigaciones se centran preferentemente en factores genéticos, toxicidad celular por radicales libres (RL), excitotoxicidad por glutamato, depósito de neurofilamentos, déficit de factores tróficos y autoinmunidad; es probable que la enfermedad aparezca por la acción de varios factores relacionados, de forma que

unos actúen como iniciadores y otros como perpetuadores de la misma.

Factores genéticos y radicales libres

Los RL que se forman en las células como consecuencia del metabolismo aerobio pueden ser tóxicos si se producen en exceso o fallan los mecanismos de defensa. La enzima Cu/Zn SOD es uno de los mecanismos de defensa más importantes, pues cataliza la transformación del RL superóxido en agua oxigenada y oxígeno. Como ya se ha dicho, en un 20% de los casos de ELA familiar existe una mutación en el gen de la Cu/Zn SOD (SOD1) situado en el cromosoma 21⁶. Pero no está claro que la disminución de actividad de Cu/Zn SOD sea la responsable del daño neuronal en la ELA; de hecho, en el modelo de ratón transgénico de ELA, en cuyo genoma se ha incorporado el gen humano SOD1, la degeneración de las neuronas motoras parece derivada más bien de una ganancia de función de la Cu/Zn SOD que de un déficit de la misma⁷.

Excitotoxicidad por glutamato

El glutamato es un aminoácido no esencial que actúa como neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central. Se ha sugerido que una alteración en el transportador glial GLT-1 da lugar a un aumento del glutamato extracelular, que es neurotóxico¹¹, mediante la activación de los receptores no NMDA que permitirían la entrada de Ca²⁺ en la célula; éste activaría una serie de enzimas (entre ellas la fosfolipasa A2 y la sintetasa de óxido nítrico) que darían lugar a la formación de RL, con lo que esta hipótesis se relaciona con la anterior. Por otra parte, la paralbúmina y la calbindina (proteínas que tamponan el Ca²⁺ citoplasmático) se expresan pobremente en el citoplasma de las neuronas motoras, lo que daría una explicación a la alteración selectiva de las mismas en la ELA¹¹. En dos ensayos clínicos controlados se ha demostrado que el riluzole, un fármaco inhibidor de la liberación presináptica del glutamato, posee un efecto modesto que alarga la supervivencia de los enfermos con ELA^{12,13}. La gabapentina, otro fármaco antiglutamato también ha mostrado efectos esperanzadores¹⁴.

Alteraciones de los neurofilamentos

Los neurofilamentos actúan en el mantenimiento de la arquitectura neuronal y están implicados en el transporte axonal. En la ELA se han observado depósitos de neurofilamentos en los cuerpos neuronales y en los axones¹⁵. En ratones transgénicos, la sobreexpresión de neurofilamentos con subunidades ligeras (NF-L) o pesadas (NF-H) produce una ENM^{16,17}. En tres pacientes con ELA esporádica se han encontrado mutaciones del gen de la subunidad NF-H¹⁸. Por lo tanto, las alteraciones de los neurofilamentos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la ELA.

Factores tróficos

Existen numerosos argumentos que sostienen la existencia de unos factores tróficos, sintetizados en la fibra muscular, que tendrían un papel importante en la supervivencia de las neuronas motoras, aunque no se han aislado hasta el momento. Si se han descrito múltiples factores neurotróficos que promueven la supervivencia neuronal, aunque ninguno específico de las neuronas motoras. Algunos aumentan la supervivencia de las neuronas motoras *in vitro* e *in vivo*, como el GDNF (*glial-cell-line-derived neurotrophic factor*), el CTNF (*ciliary neurotrophic factor*), el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), etc. y otros *in vivo* como el IGF-I (*insulin-like growth factor*)¹⁹. En un ensayo clínico controlado publicado recientemente, el IGF-I recombinante humano enlenteció la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA sin efectos adversos importantes²⁰.

Autoinmunidad

La hipótesis de un origen autoinmune de la enfermedad se ha basado en varias evidencias²¹, entre ellas la detección de anticuerpos contra los canales del calcio de las terminales nerviosas de la unión neuromuscular en pacientes con ELA²². Sin embargo, esta hipótesis ha sido cuestionada recientemente²³.

Anatomía patológica

El músculo esquelético muestra fibras musculares pequeñas y anguladas aisladas o en grupos, que se tiñen fuertemen-

te con la NADH y las esterasas no específicas, algunas en forma de diana, hallazgos que corresponden a atrofia neurogénica. En casos más avanzados es común el agrupamiento por tipo de fibra⁴.

En el sistema nervioso central, el hallazgo principal es la pérdida de neuronas motoras en el asta anterior medular, de los núcleos motores del tronco cerebral y de las células de Betz de la corteza motora; las raíces espinales ventrales y los nervios craneales motores están atroficos, y existe una degeneración con desmielinización y gliosis de la vía corticoespinal. Las neuronas del núcleo sacro de Onuf y de los núcleos oculomotores están típicamente respetadas⁴. Recientemente se han descrito algunos hallazgos interesantes en la patología de la ELA, entre los que destacan: a) una disminución en el asta anterior de los niveles de sinaptofisina (una proteína de 38 kDa que forma parte de las vesículas de las terminales presinápticas) y que indica una pérdida de terminales presinápticas; b) un depósito de neurofilamentos en los axones de las neuronas del asta anterior, ya comentado, que parece ser una alteración precoz y se considera una consecuencia de las alteraciones del transporte axonal; c) la presencia de estructuras en forma de madejas con inmunohistoquímica positiva para ubiquitina (una proteína de 8,5 kDa que actúa en la lisis no lisosomal ATP-dependiente de proteínas celulares anormales) y que son muy características de la ELA, aunque no específicas; d) la fragmentación del aparato de Golgi en las neuronas motoras medulares, que parece ser un suceso precoz en la patogenia de la enfermedad; e) el estudio histoquímico de los clásicos cuerpos de Bunina (probablemente el único hallazgo patológico específico de la ELA) sugiere que éstos representan el depósito de material proteináceo relacionado con el aparato de Golgi, y f) la presencia de estos hallazgos y otros en los modelos de ratones transgénicos con distintas mutaciones del gen SOD1¹⁵.

Diagnóstico

La ausencia de un dato clínico o paraclínico patognomónico, y el pronóstico ominoso de la enfermedad, hacen que el diagnóstico de ENM deba basarse en la exclusión de otras entidades y en un alto grado de certeza clínica. Además, con el previsible desarrollo de terapéuticas efica-

ces, la precocidad en el diagnóstico va a ser cada vez más importante.

Aunque se afirma que para un neurólogo experimentado diagnosticar una ENM rara vez entraña dificultad, el diagnóstico inicial es erróneo hasta en un 27% de los casos y, al serlo, da lugar a exploraciones y tratamientos innecesarios²⁴.

La *World Federation of Neurology* ha establecido, en una reunión celebrada en El Escorial (España), unos criterios que clasifican la certeza diagnóstica en definitiva, probable, posible y sospechada (tabla 1)²⁵. Estos criterios están firmemente asociados al diagnóstico anatomopatológico de ELA, de forma que en un estudio anatomoclínico de 32 pacientes con criterios de ELA, frente a 30 controles, se encontró una especificidad del 100% para el diagnóstico de ELA definida; 81,3% para ELA probable; 80% para ELA posible y sólo del 33,3% para ELA sospechada²⁶. Las entidades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial aparecen en la tabla 2. No las discutiremos aquí, ya que constituyen un capítulo aparte de esta Unidad Temática.

Exploraciones complementarias

Exámenes de laboratorio

Como ya se ha dicho, no existe un marcador bioquímico de la enfermedad. Para establecer el diagnóstico diferencial y excluir otras entidades se precisan los análisis clínicos que aparecen en la tabla 3. Hay que destacar que la creatinfosfoquinasa puede estar elevada, sobre todo en los casos en que la atrofia y debilidad muscular evolucionan rápidamente. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o puede mostrar una leve hiperproteinorraquia.

Técnicas de neuroimagen

La utilidad de los estudios neurorradiológicos radica fundamentalmente en la exclusión de otras entidades (compresión medular o radicular, malformaciones de la unión craneocervical, lesiones intracraneales...). La localización del estudio radiológico y la técnica a emplear viene dada por la clínica. En general es preferible la imagen por resonancia magnética (IRM) a la tomografía computarizada (TC).

Además, en la IRM se ha detectado una ligera atrofia de las áreas motoras de la corteza cerebral y lesiones hiperintensas en las imágenes potenciadas en T₂, que

representan degeneración walleriana, en la vía corticoespinal y en otras estructuras, como el cuerpo caloso, en pacientes con ENM²⁷.

Estudios electrofisiológicos

El diagnóstico de ENM se apoya fundamentalmente en los estudios electrofisiológicos.

La electroneurografía motora y sensitiva muestran una disminución de la amplitud de los potenciales compuestos de acción muscular en las regiones afectas, con potenciales de acción sensitivos normales. Se deben realizar estímulos proximales en los estudios de conducción motora para descartar la neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción²⁸.

La electromiografía de aguja concéntrica en los músculos afectados detecta en reposo actividad espontánea en forma de fibrilaciones, ondas positivas y fasciculaciones; un trazado simplificado en la

TABLA 1
Criterios El Escorial de la *World Federation of Neurology* para el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica

Se requiere la presencia de:

1. Signos de NMS clínicos o electromiográficos
2. Signos de NMI
3. Progresión de la enfermedad

Se requiere la ausencia de:

1. Signos sensitivos
2. Alteraciones de esfínteres
3. Alteraciones visuales
4. Disfunción autonómica
5. Enfermedad de Parkinson
6. Demencia de tipo Alzheimer
7. Enfermedades que pueden simular una ELA

El diagnóstico de ELA se apoya en los siguientes hallazgos:

1. Fasciculaciones en una o más regiones*
2. Alteraciones neurogénas en el EMG
3. Conducción nerviosa motora y sensitiva normales (las latencias motoras distales pueden estar alargadas)
4. Ausencia de bloqueos de la conducción

Categorías diagnósticas

1. *ELA definida*: signos de NMS y de NMI (clínicos o electromiográficos) en tres regiones
2. *ELA probable*: signos de NMS y de NMI en dos regiones, con los signos de NMS rostrales a los de NMI
3. *ELA posible*: signos de NMS y de NMI en una región, o signos de NMS en dos o tres regiones
4. *Sospecha de ELA*: signos de NMI en dos o tres regiones

*Regiones: tronco cerebral, médula cervical, médula dorsal, médula lumbosacra. NMS: neurona motora superior; NMI: neurona motora inferior; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EMG: electromiograma.

Modificada de World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases²⁵.

TABLA 2
Diagnóstico diferencial de la esclerosis lateral amiotrófica

Mielopatías

Mielopatía cervical espondiloartrósica
Enfermedades de la unión craneocervical
Siringomielia
Tumores medulares

Síndromes disimmunológicos

Gammapatía monoclonal con neuropatía motora
Neuropatía motora multifocal
Linfoma
Síndromes paraneoplásicos

Síndromes de neurona motora inferior con anticuerpos antigangliósidos

Síndromes endocrinológicos
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hiperinsulinismo
Amiotrofia diabética

Infecciosos

Sifilis
Infección por VIH
Mielopatía por HTLV-1
Síndrome postpolio
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacobs

Defectos genéticos enzimáticos

Déficit de hexosaminidasa A
Adrenoleucodistrofia

Intoxicaciones por metales pesados

Plomo
Mercurio

Enfermedades por agentes físicos

Radiación
Descarga eléctrica

Enfermedades vasculares

Mielopatía vascular progresiva
Malformaciones arteriovenosas medulares
Síndrome pseudobulbar por lesiones isquémicas bihemisféricas

Miopatías

Miositis por cuerpos de inclusión
Miopatías distales

Enfermedades benignas de la neurona motora

Amiotrofia monomielica
Síndrome de Kennedy

Miscelánea

Amiotrofia de origen parietal
Síndrome fasciculación-calambre
Latirismo
Tumores cerebrales parasagitales y del tronco cerebral

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 3
Análisis clínicos en el diagnóstico de enfermedad de la neurona motora

Hemograma y análisis bioquímicos básicos
Creatinfosfoquinasa (CK)
Función tiroidea (TSH, T₄ libre)
Vitamina B₁₂ y ácido fólico
Plomo y mercurio en sangre y en orina de 24 horas, otros metales según sospecha epidemiológica
Serología luética y de VIH
Inmunolectroforesis de sangre y orina
Hexosaminidasa A en menores de 30 años
Anticuerpos antigangliósidos, en casos de atrofia muscular progresiva
Estudio genético en la sospecha de ELA familiar
Estudio de LCR en casos seleccionados

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; LCR: líquido cefalorraquídeo.

contracción muscular voluntaria, y potenciales de unidad motora de amplitud y duración aumentadas, todo ello indicativo de denervación y reinervación. La presencia de estos hallazgos electrofisiológicos en músculos de regiones no afectadas clínicamente tiene especial relevancia en el diagnóstico. Por este motivo, el estudio debe incluir siempre músculos proximales y distales de las cuatro extremidades y, opcionalmente, músculos craneales (geniogloso) y paravertebrales dorsales²⁹. Se han descrito anomalías de los potenciales evocados somatosensoriales en pacientes con ENM cuyo significado es oscuro; sin embargo, estudios recientes sugieren que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial con mielopatías compresivas³⁰.

La estimulación magnética transcortical puede detectar un alargamiento del tiempo de conducción motora central en enfermedades con afectación de las vías motoras corticoespinales y, por tanto, también en la ENM, pero la utilidad clínica de la prueba es limitada³¹.

Pruebas de función respiratoria

Se aconsejan desde estadios precoces de la enfermedad para controlar la afectación de la musculatura respiratoria. Una capacidad vital forzada menor del 50% es el dato que mejor predice el fallo respiratorio³². La presión inspiratoria máxima refleja la función diafragmática y la capacidad ventilatoria, y la presión espiratoria máxima el estado de los músculos de la pared torácica y abdominal y la capacidad de toser.

Tratamiento

Tratamiento sintomático y de las complicaciones

Una vez establecido con seguridad el diagnóstico de ENM, el primer paso debe ser proporcionar al paciente y a su familia una información sobre su enfermedad, adecuada a su personalidad y estado psicológico. La rehabilitación tiene un papel importante durante toda la evolución de la enfermedad y deberá adecuarse a cada momento evolutivo, empleando ejercicios activos, terapia ocupacional, movilizaciones pasivas de articulaciones, aparatos ortopédicos, fisioterapia respiratoria, etc., según el estado del paciente. Si la espasticidad es importante, lo que no es

frecuente, puede tratarse con baclofén 15-80 mg/día en tres o cuatro dosis.

El dolor de origen muscular y osteoarticular es frecuente y debe tratarse con rehabilitación y antiinflamatorios no esteroideos, como primera elección. Un tratamiento coadyuvante puede ser la amitriptilina a dosis de 25-100 mg/día en una sola dosis nocturna. Este mismo fármaco es el más indicado en el caso, frecuente, de que se asocie una depresión reactiva. Si la disfagia es importante y causa desnutrición o aspiraciones, está indicada la gastrostomía endoscópica percutánea, que es una técnica rápida, sencilla y bien tolerada, que mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia³³. La hipersialorrea puede controlarse con amitriptilina. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia respiratoria. Si aparece precozmente cuando el resto de las funciones motoras están bien conservadas y el paciente aún puede caminar, se pueden utilizar técnicas no invasivas de ventilación asistida. En estados avanzados de la enfermedad, la decisión de aplicar o no ventilación mecánica mediante traqueostomía, debe valorarse cuidadosamente en cada caso, de acuerdo con el paciente y su familia.

Tratamiento específico

Riluzole

El primer fármaco aprobado como tratamiento de la ELA, por haber demostrado modificar la historia natural de la enfermedad, es el riluzole. Se trata de un agente antiglutamato de mecanismo de acción no totalmente aclarado, pero del que hay evidencias de que puede actuar impidiendo la liberación presináptica de glutamato, bloqueando su unión a los receptores postsinápticos o bloqueando los canales del sodio³⁴. Como ya se ha dicho, dos ensayos clínicos controlados han demostrado que prolonga la supervivencia frente a placebo, aunque desgraciadamente el efecto es modesto^{12,13}. Se usa por vía oral a una dosis de 50 mg dos veces al día. Aunque en general es bien tolerado, se debe controlar periódicamente la función hepática, por la elevación de transaminasas que puede provocar.

Gabapentina

La gabapentina es otro fármaco antiglutamato que probablemente actúa dismi-

nuyendo la cantidad de neurotransmisor disponible en las vesículas presinápticas para ser liberado y, al igual que el riluzole, su uso prolonga la supervivencia en el modelo de ratón transgénico SOD y protege los cultivos de neuronas motoras organotípicas de la médula espinal de los efectos excitotóxicos del glutamato³⁵. En un ensayo clínico controlado se ha observado, en los pacientes tratados con gabapentina 2.400 mg/día, una tendencia a una evolución más lenta de la enfermedad que no adquirió un rango de significación estadística, por lo que se requieren nuevas investigaciones en esta línea¹⁴.

Factores neurotróficos

Ya se comentó que son varios los factores tróficos que se están ensayando en el tratamiento de la ELA, debido a la eficacia que han demostrado en cultivos de tejidos y modelos animales. De entre ellos, el IGF-I recombinante humano ha demostrado, en un ensayo clínico controlado publicado recientemente, que enlentece la progresión de la enfermedad sin efectos adversos importantes²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norris F, Sheperd R, Denys EUK, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993; 118: 48-55.
2. Kurtzke JF. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. En: Rowland LP, ed. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases*. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1991; vol 56: 245-270.
3. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, Chu CP, Okazaki H. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minnesota, 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 1986; 5: 61-70.
4. Swash M, Schwartz MS. *Neuromuscular diseases. A practical approach to diagnosis and management* (3th ed.). Londres: Springer-Verlag, 1997; 103-107.
5. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Rouleau G, Jeffers AJ, et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.381-1.384.
6. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
7. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, et al. Motor neuron degenerations in

- mice that express a human Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264: 1.772-1.775.
8. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. Amyotrophic lateral sclerosis: a study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 1985; 232: 295-300.
 9. Eisen A, Stewart H. Not-so-benign fasciculation. *Ann Neurol* 1994; 35: 375-376.
 10. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993; 16: 27-32.
 11. Rothstein JD. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology* 1996; 47 (Supl. 2): S19-S25.
 12. Bensimon G, Lacombez L, Meininger V, ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
 13. Lacombez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, ALS/Riluzole Study Group II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996; 347: 1.425-1.431.
 14. Miller RG, Ross MA, Ringel SP, Ravits JM, Petajan JH, Parry GJ, et al. Placebo-controlled trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1.383-1.388.
 15. Hirano A. Neuropathology of ALS: An overview. *Neurology* 1996; 47 (Supl. 2): S63-S66.
 16. Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW. Increased expression of neurofilament NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease. *Cell* 1993; 73: 23-33.
 17. Coté F, Collard JF, Julien JP. Progressive neuromyopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell* 1993; 73: 35-46.
 18. Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, Meininger V, Dib M, Rouleu GA, et al. Variants of the heavy neurofilaments subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Gen* 1994; 3: 1.757-1.761.
 19. Barinaga M. Neurotrophic factors enter the clinic. *Science* 1994; 264: 772-774.
 20. Lai EC, Felice KJ, Festoff BW, Gawel MJ, Gelinias DF, Kratz R, et al. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 49: 1.621-1.630.
 21. Appel SH, Smith RG, Engelhardt JI, Stefani E. Evidence for autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1993; 118: 169-174.
 22. Smith RG, Hamilton S, Hofmann F, Schneider T, Nastainczyk W, Birnbaumer L, et al. Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J med* 1992; 327 (24): 1.721-1.728.
 23. Vincent A, Drachman DB. Amyotrophic lateral sclerosis and antibodies to voltage-gated calcium channels - new doubts. *Ann Neurol* 1996; 40: 691-693.
 24. Belsh JM, Schiffman PL. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *J Neurol Sci* 1996; 139 (Supl.): 110-116.
 25. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Supl.): 96-107.
 26. Caudhuri KR, Crump S, Al-Sarraj S, Anderson V, Cavanagh J, Leigh PN. The validation of El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1995; 129 (Supl.): 11-12.
 27. Mascalchi M, Salvi F, Valzania F, Marcacci G, Bartolozzi C, Tassinari CA. Corticospinal tract degeneration in motor neuron disease. *AJNR* 1995; 16: 878-880.
 28. Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, Hays AP, Younger DS, Ucinini A, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: Is it a distinct entity? *Neurology* 1992; 42: 497-505.
 29. Behnia M, Kell JJ. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1.236-1.241.
 30. De Carvalho M, Conceicao I, Alves M, Sales Luis ML. Somatosensory evoked potentials in the differential diagnosis between spinal cord compression and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 72-76.
 31. Claus D, Brunhölzl C, Kerling FP, Henschel S. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 129 (Supl.): 30-34.
 32. Hopkins LC, Tatarian GT, Pianta TF. Management of ALS: Respiratory care. *Neurology* 1996; 47 (Supl. 2): S123-S125.
 33. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 695-698.
 34. Doble A. The pharmacology and mechanisms of action of riluzole. *Neurology* 1996; 47 (Supl. 4): S233-S241.
 35. Gurney ME, Cutting FF, Zhai P, Doble A, Taylor CP, Andrus PK, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 147-157.