

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE ALE SCLEROZEI LATERALE AMIOTROFICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Diana Găină¹ – cercetător științific,

Anna Belenciuc^{1,2} – cercetător științific stagiar,

Vitalie Lisnic^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. universitar,

Svetlana Pleșca¹ – dr. în medicină, șef laborator Vertebro-neurologie,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,

Catedra Neurologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²

e-mail – belenciuc@gmail.com, tel. +37369533233(mob.)

Rezumat

Obiectivul nostru a fost de a evalua caracteristicile epidemiologice și clinice ale sclerozei laterale amiotrofice (SLA), în Republica Moldova pe parcursul unei perioade de 5 ani (2009-2013). Pentru a stabili un număr cât mai vast de cazuri, s-au folosit mai multe surse de informare, inclusiv medicii neurologi, medicii de alte specialități medicale, cabinetele de neurofiziologie. Diagnosticul SLA s-a bazat pe criteriile de El Escorial. Incidența medie anuală a fost de 0,43 la 100.000 de locuitori (95% CI 0,18-0,80). În ziua prevalență (31 decembrie 2013) o rată de prevalență de 2,64 la 100.000 de locuitori a fost calculată. Vârsta medie la debut a fost de 55,7 ani, variind între 28-82 ani. Cele mai multe cazuri au fost în grupa de vârstă 51-60 ani. Raportul între sexul masculin și feminin a fost de 2:1. Durata medie a bolii de la primele simptome până la diagnostic a fost de 14,6 luni. Spectrul clinic al SLA a cuprins forme convenționale: debut spinal, la nivelul membrelor superioare sau inferioare, sau debut bulbar. În concluzie, datele clinice despre SLA au fost similare cu alte studii din Europa. Datele de incidență și prevalență s-au dovedit a fi mai mici decât în țările europene, ceea ce ar putea fi explicat printr-o adresare tardivă la neurolog, subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere și în celelalte cazuri, nu este stabilit deloc.

Cuvinte-cheie: scleroza laterală amiotrofică, incidență, prevalență

Summary. Epidemiological and clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Republic of Moldova

Our objective was to evaluate the epidemiological and clinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the Republic of Moldova during a 5-year period (2009–2013). To ensure complete case ascertainment, multiple sources of information were used, including neurologists, other medical specialties, neurophysiology laboratories. ALS diagnosis was based on El Escorial criteria. The average annual incidence was 0.43 per 100,000 inhabitants (95% CI 0,18-0,80). On prevalence day (December 31, 2013) a prevalence rate of 2.64 per 100,000 inhabitants was found. Mean age at onset was 55,7 years, and it ranged from 28 to 82 years. The peak incidence of ALS was in the age group 51-60. The male: female ratio was 2:1. The mean duration of the disease from the first symptoms till the diagnosis was 14,6 months. The clinical spectrum of ALS comprised conventional forms: spinal onset, beginning in the upper or lower limbs, or bulbar onset. In conclusion, the clinical ALS data was similar to other epidemiological studies in Europe. The incidence and prevalence data proved to be lower than in European countries, which could be explained by a late addressing to the neurologist, underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, incidence, prevalence

Резюме. Эпидемиологические и клинические аспекты бокового амиотрофического склероза в Республике Молдова

Цель нашего исследования, оценить эпидемиологические и клинические характеристики бокового амиотрофического склероза (БАС) в Республике Молдова в течение 5-летнего периода (2009-2013 гг). Для обеспечения данных были использованы несколько источников информации, в том числе данные неврологов, врачей других медицинских специальностей, кабинетов нейрофизиологии. БАС диагноз был основан на критериях El Escorial. Среднегодовая заболеваемость составила 0,43 на 100 000 жителей (95% ДИ 0,18-0,80). На 31 декабря 2013, был найден показатель распространенности 2,64 на 100000 жителей. Средний возраст было 55,7 лет, в рамках от 28 до 82 лет. Пик заболеваемости БАС был в возрастной группе 51-60 лет. Соотношение мужчины: женщины было 2: 1. Средняя продолжительность заболевания от первых признаков до диагноза было 14,6 месяцев. Клинический спектр БАС включил в себе традиционные формы: начало с верхних или нижних конечностей, или бульбарное начало. В заключение следует отметить, что клинические данные БАС схожи с результатами других клинических исследований в Европе. Данные заболеваемости и распространенности оказались ниже, чем в европейских странах, что может быть объяснено поздним обращением к неврологу, недооцениванием диагноза, который в некоторых случаях устанавливается с задержкой а в других случаях не выявляется вообще.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, заболеваемость, распространенность

Introducere

Scleroza laterală amiotrofică (SLA), reprezintă o patologie neurodegenerativă care afectează sistemul nervos motor. Ea cauzează dizabilități fizice progresive și cumulative, ce duc eventual spre deces prin insuficiența funcțională a musculaturii respiratorii [2].

Există două forme de SLA, sporadică și familială. Formele sporadice sunt cele mai frecvente, formele familiale nereprezentând decât aproximativ 10% din cazuri, dar în același timp cu o eterogenitate fenotipică și genetică semnificativă [16]. Mutații ale genei superoxid dismutază 1 (SOD1) nu se găsesc decât în 20% din cazurile de forme familiale și în aproximativ 1% din cele de forme sporadice [24]. În formele sporadice, mai multe gene de susceptibilitate au fost identificate, dar rolul patogen al acestora rămâne înțeleș greșit [27]. Ambele forme ale bolii au aceleași semne, simptome și prognostic, diferența principală reprezentând-o doar factorul cauzal [12].

Caracteristicile clinice ale SLA au fost pentru prima dată descrise drept o entitate clinico-patologică de către Jean Martin Charcot, în 1869 și, în articolele ulterioare în 1874. Totuși, cu ceva timp înainte, Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1852) și, Cruveihler (1853), au făcut observări importante, ce au contribuit în perceperea clinică și patologică a bolii [20].

SLA afectează neuronii motori superiori din cortexul precentral și neuronii motori inferiori din măduva spinării și trunchiul cerebral. Prezentarea clasică a SLA este caracterizată prin slăbiciune insidioasă, progresivă, asimetrică și atrofie musculară, în combinație cu semne neurologice, în special, fasciculații și hiperreflexie. Tabloul clinic depinde de regiunea sistemului nervos care este afectată [3]. Majoritatea pacienților (65%), prezintă la debut simptomele afectării membrelor, pe când 30% din cazuri se caracterizează prin simptomatologia disfuncției bulbare, pre-

cum dizartria sau disfagia. Restul pacienților (5%), prezintă un debut respirator [18]. Mușchii involuntari (cum ar fi cei ce controlează bătaile cardiace, funcțiile tractului gastrointestinal, a colonului și a vezicii urinare) și funcțiile sexuale nu sunt afectate în cadrul SLA [11].

În prezent, interesul studiilor epidemiologice este dat de necesitatea să se înțeleagă mai bine factorii de risc de mediu și să se evalueze impactul evoluțiilor observate în gestionarea bolii în termeni de prevenire și de supraviețuire. În afară de aceasta, studiile asociate cu datele descriptive și caracterizarea fenotipică detaliată reprezintă o bază indispensabilă pentru studiile în genetică [18].

Scopul acestui studiu a fost de a elucida aspectele epidemiologice și clinice în scleroza laterală amiotrofică în Republica Moldova la populația de 3557634 locuitori [29] în ziua prevalenței la 31 decembrie, 2013.

Material și metode

Pacienții diagnosticați cu SLA au fost incluși în studiu. Diagnosticul s-a făcut în conformitate cu criteriile El Escorial din 1994 și criteriile El Escorial revizuite [6, 7] (Tabelul 1). Pacienții cu alte boli ale motoneuronului (atrofie musculară progresivă, scleroză laterală primară) au fost excluși din studiu. Diagnosticul pentru pacienți s-a bazat pe datele clinice și electrofiziologice, testele de laborator și investigațiile neuroimagistice servind pentru diagnosticul diferențial.

Sursele epidemiologice pentru studiu le-au constituit pacienții cu diagnostic relevant stabilit până în 2015. Acestea au inclus pacienți internați în secțiile Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN), în perioada 2007-2015, pacienți examinați ambulator în policlinica INN, pacienți examinați ambulator în cabinetele de electromiografie.

Toate datele clinice și preclinice de la sursele

menționate mai sus au fost analizate pentru a face diagnosticul și clasificarea SLA. Înregistrările au folosit clasificarea ICD-10-CM pentru a specifica diagnosticul de BNM SLA. Boala stabilită la pacienți a fost marcată cu codul G12.2.

O analiza retrospectivă a înregistrărilor sub formă de chestionar a fost utilizată pentru datele clinice și demografice ale pacienților. Odată cu colectarea datelor, o echipă de specialiști a verificat diagnosticele.

Analiza statistică a materialelor colectate a început cu constituirea unui singur set de date. Au fost prelucrate informațiile cu privire la semnele clinice obiective, debutul maladiei, datele de diagnostic, a evoluției clinice a bolii.

Tabelul 1

Criteriile El Escorial revizuite, pentru diagnosticul SLA

SLA clinic definită	Semne și simptome de NMP și NMC în trei regiuni
SLA clinic definită- sprijinită pe date paraclinice	Semne și simptome de NMP și NMC într-o regiune și prezența unei mutații genetice
SLA probabilă clinic	Semne și simptome de NMP și NMC în două regiuni, cu unele semne de NMC rostral de cele de NMP
SLA probabilă clinic- sprijinită pe date paraclinice	Semne de NMC în una sau mai multe regiuni și semnele de NMP definite prin EMG în cel puțin 2 regiuni
SLA posibilă clinic	Semne și simptome de NMP și NMC într-o regiune, sau Semne de NMC în cel puțin două regiuni, sau Semne și simptome de NMP și NMC în două regiuni, fără semne de NMC rostral de cele de NMP

Rezultate

În ziua de prevalență (31 decembrie 2013), au fost înregistrate 94 de persoane cu reședință în Republica Moldova, care suferă de SLA în conformitate cu criteriile El Escorial, populația țării la această dată fiind de 3559497 locuitori [2]. Prevalența brută estimată a fost de 2,64 la 100000 de locuitori.

În urma cercetărilor efectuate s-a depistat o predominare a sexului masculin asupra celui feminin, raportul bărbați femei fiind 2,03:1, astfel la momentul studiului obținându-se la o prevalență brută de 1,67 (95% CI: 1,38 – 2,06) la femei și 3,67 (95% CI: 2,43 – 4,39) la bărbați.

Din cazurile prevalente, 31 (32,9%) au fost de sex feminin, cu vârsta medie de $56,96 \pm 8,9$ ani și 63 (67,1%) au fost de sex masculin, cu vârsta medie $54,14 \pm 10,8$ ani. Cele mai mari estimări au fost observate în grupa de vârstă 50-59 de ani, ceea ce este caracteristic pentru ambele sexe. Datele sunt expuse în Fig. 1.

Rata medie de incidență anuală a SLA în Republica Moldova a fost de 0,43 la 100 000 populație (95% CI=0,29 – 0,56). Rata medie anuală a incidenței pentru populația de vârstă mai mare de 18 ani a fost de 0,59 la 100 000 de persoane (95% CI=0,38 – 0,78).

Distribuția de 94 de cazuri prevalente pe zone administrative în Republica Moldova, a fost următoarea: 34,0% - Centru, 23,8% - municipiul Chișinău, 18,8% - Nord, 10,7% - Sud, 5,3% - Unitățile teritoriale din stânga Nistrului și 7,4% - UTA Găgăuzia (Fig. 2).

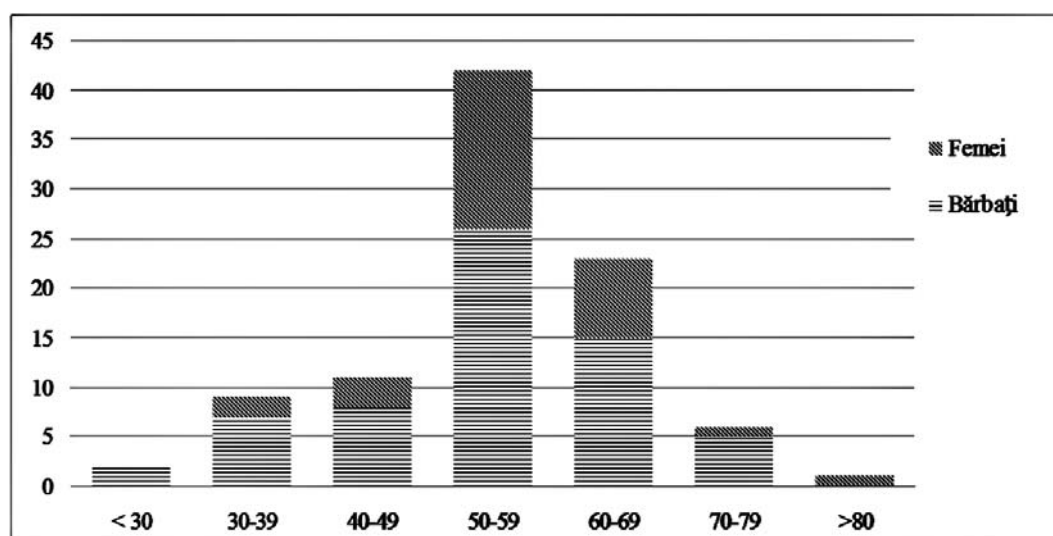


Fig. 1. Repartizarea pe grupele de vârstă în dependență de sex.

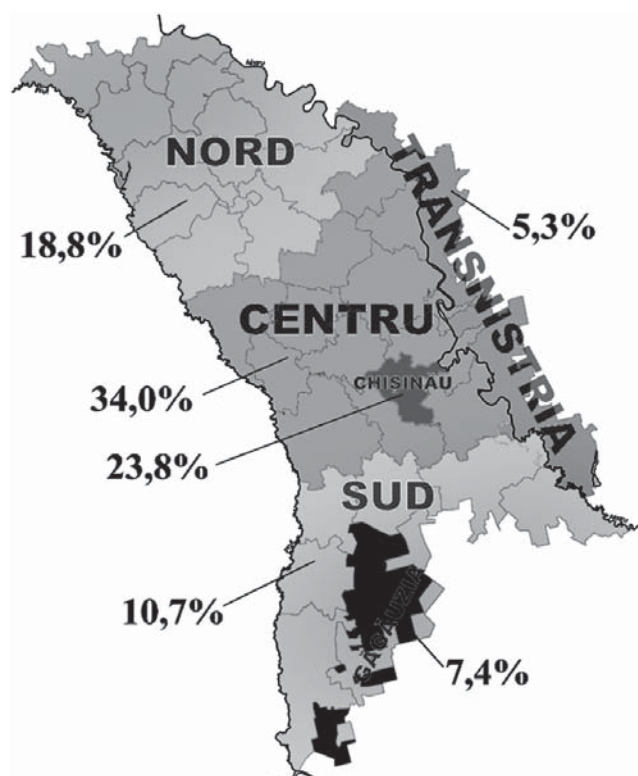


Fig. 2. Repartizarea pe zone administrative în Republica Moldova.

Repartizarea după regiunea afectată inițial (forma bulbară sau spinală), de asemenea a fost efectuată în conformitate cu sexul pacienților. S-a observat predominarea debutului spinal al SLA (67,1%) asupra celui bulbar (32,9%). Cifre mai înalte de forma bulbară au fost înregistrate la femei. Datele sunt expuse în Fig.3.

De asemenea, în cadrul studiului, s-a evidențiat durata medie dintre debutul bolii și confirmarea diagnosticului este 14,6 luni, iar intervalul a cuprins perioada de timp de la 6 până la 24 de luni.

Distribuția după manifestările clinice la debut este prezentată în Tabelul 2.

Toate formele de SLA cercetate au fost sporadice.

Tabelul 2

Simptome inițiale la pacienții cu SLA din Republica Moldova

Simptom	Nr. de pacienți	%
Slăbiciune	32	34,04
Amiotrofie	10	10,63
Fasciculații	8	8,51
Crampe musculare	3	3,19
Încordare musculară	4	4,25
Dizartrie/disfagie/disfonie	31	32,9
Pierdere ponderală	6	6,38

Discuții

Prevalența sclerozei laterale amiotrofice în Republica Moldova s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa. O explicație ar fi neglijarea de către pacient a primelor semne și simptome apărute, prin urmare adresarea tardivă la medicul neurolog. Pe de altă parte, atunci când pacientul se adresează la timp, motivul că nu se depistează SLA ar fi subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere, în alte cazuri, nu este stabilit deloc. Un rol important în diagnosticare îl joacă abordarea corectă a pacientului cu suspecție la SLA, evaluarea minuțioasă a tuturor semnelor clinice obiective, colectarea anamnesticii, efectuarea detaliată a examenului neurologic și al celui electrofiziologic, cunoașterea criteriilor El Escorial, vor duce la creșterea profesionalismului și depistarea cazurilor probabil omise de SLA din teritoriul țării noastre.

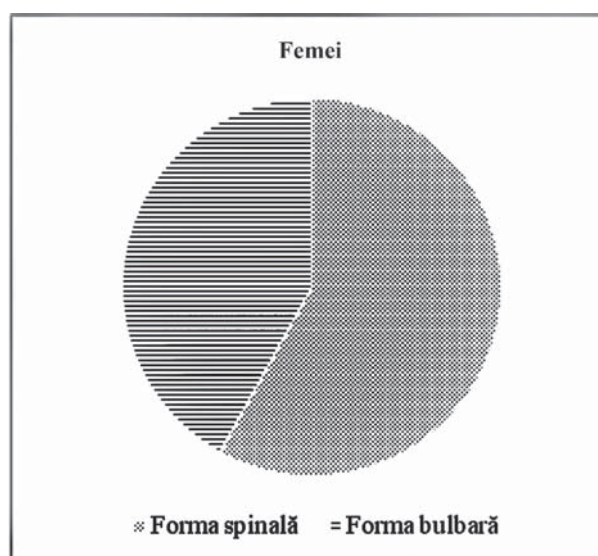
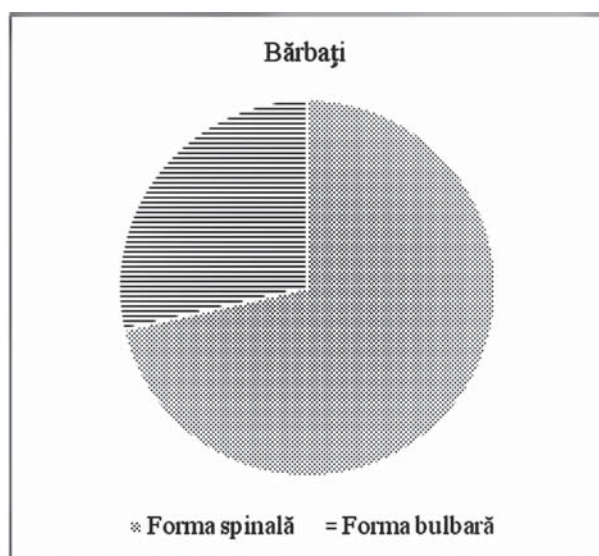


Fig. 3. Repartizarea pacienților după forma SLA la debut, în dependență de sex.

În 2010 Logroscino și coaut. au efectuat o analiză detaliată a epidemiologiei sclerozei laterale amiotrofice în Europa [18]. Pe baza de 1028 de cazuri noi diagnosticate înregistrate pentru perioada de doi ani, 1998-1999, rata medie de incidență anuală a SLA în Europa a fost de 2,16 la 100 000 populație (95% II=2.0 - 2.3). Rata medie anuală a incidenței pentru populația europeană de vârstă mai mare de 18 ani a fost de 2,7 la 100 000 de persoane (95% II=2.5 - 2.9) [18].

În urma cercetărilor efectuate dintre cazurile patologice s-a depistat o predominare a sexului masculin asupra celui feminin: 554 bărbați comparativ cu 474 femei. Rata incidenței anuale a sexului masculin și feminin în cadrul populației cu vârstă mai mare de 18 ani este de 3,0 (95% II=2.8 - 3.3) și 2,4 la 100 000 de persoane respectiv (95% II=2.2 - 2.6; raportul dintre bărbați: femei = 1.3) [18].

Mai multe studii ale registrelor populației au fost realizate, marea majoritate în diferite regiuni europene, în special în Anglia, în Scoția, în Irlanda și în Italia, precum și în SUA (Tabelul 3).

Incidența SLA este evaluată în funcție de studiile efectuate între 0,4 și 2,6 pentru 100.000 locuitori pe an [4]. Aceste cifre arată o mare variabilitate a incidenței în funcție de studiu. Mai multe lucruri pot explica această variabilitate: variația mărimii populației studiate, utilizarea de criterii de diagnosticare diferite și utilizarea de registre din surse diferite. În același timp, variabilitatea incidenței calculate în studiile recente prospective ale populației este mai mică variind de la 1,4 la 2,3 pentru 100.000 locuitori pe an [28,19,5,13,1,31,25].

Datele publicate plecând de la registrele europene

și cele ale Americii de Nord arată că impactul SLA crește începând cu vârsta de 40 de ani. În unele studii populaționale, există o incidență de vârf pentru grupa de vârstă între 65 și 75 de ani, simultan pentru bărbați și femei. În cadrul studiilor de date emise de unele centre specializate, acest vârf de incidență reprezintă o grupă de vârstă mai tânără (55-60 de ani) [15, 17]. Această diferență ar putea fi consecința unei preferințe de selectare, subiecții mai tineri afectați putând fi trimiși mai repede într-un centru specializat. După vârsta de 75 de ani, se observă un declin rapid al incidenței, probabil din cauza unui subdiagnostic, subiecții vârstnici prezentând comorbidități, cu un acces mai dificil la serviciile specializate, sau al existenței de forme evolutive mai rapide conducând la deces înainte ca diagnosticul să fie sigur.

În mai multe studii realizate înainte de 1990, se prevedea un raport bărbați/femei de 2/1, în prezent, în studiile prospective ale populației acesta este aproape de 1,6/1. Două ipoteze ar putea explica această diferență a raportului. Prima este cea metodologică, datele mai vechi venind în principal de la centrele specializate, ceea ce induce o preferință de selectare. A doua este legată de evoluția socio-economică: femeile în prezent ar putea fi expuse mai frecvent factorilor de risc profesionali și de mediu. Totuși, există întotdeauna o prevalență a patologiei la bărbați, dar nici o ipoteză formulată nu a fost verificată.

Vârsta de debut a bolii este un factor predictiv regăsit constant în cadrul studiilor [8, 10, 30, 22, 9]. Un studiu retrospectiv asupra 1034 pacienți urmăriți într-un centru de referință a arătat că vârsta de debut era un factor predictiv de supraviețuire independent [9]. Într-un studiu diferit, Gil și coaut. au raportat re-

Tabelul 3

Principalele studii populaționale referitor la incidența SLA în Europa și SUA

Referințe	Regiunea și bazinul de populație	Anii de selectare	Număr de pacienți	Criterii de diagnosticare	Incidența (pentru 100 000 locuitori/an)
O'Toole O și coaut., 2007 [23]	Irlanda	1995–2004	465	El Escorial, 1994	2,0 (1,9–2,2)
Beghi și coaut., 2007 [5]	Italia (Lombardia)	1998–2002	517	El Escorial, 1994	2,1 (0,6–3,2)
Forbes și coaut., 2007 [13]	Scoția	1989–1998	1226	El Escorial, 1994	2,38 (2,25–2,52)
Logroscino și coaut., 2005 [19]	Italia (Puglia)	1998–1999	130	El Escorial, 1994	1,6 (1,3–1,9)
Sorenson și coaut., 2002 [28]	Statele Unite - Minnesota	1925–1998	77		1,7
PARALS, 2001 [25]	Italia (Piemont și Val d'Aoste)	1995–1996	221	El Escorial, 1994	2,50 (2,21–2,88)
Abhinav și coaut., 2007 [1]	Anglia (sud-est)	2002–2006	138		1,10 (0,8–1,4)
Vazquez și coaut., 2008 [31]	Uruguay	2002–2003	89	El Escorial, 1994	1,37

zultate identice, cu un risc de deces de 2,4 ori mai ridicat la subiecții cu vârsta mai mare de 55 de ani [14]. De asemenea, în cadrul unui studiu prospectiv al populației condus între 1998 și 1999, Zoccolella și coaut. au stipulat faptul că o vârstă mai tânără în momentul diagnosticării ar fi un factor predictiv independent de supraviețuire mai lungă [32]. Mai mulți factori ar putea determina o progresie mai lentă a bolii la subiecții mai tineri, în special un fenotip diferit, cu o frecvență redusă a formelor de debut bulbare, absența comorbidităților și o alocare terapeutică diferită, mai puțin intensivă la subiecții mai în vârstă [10]. Cu toate acestea, Turner și coaut. au observat faptul că o vârstă avansată nu exclude o supraviețuire mai lungă [30].

Chiar dacă anumite studii nu au evidențiat o relație între forma de debut și durata de supraviețuire, acestea au demonstrat că formele de debut bulbare sunt asociate unei progresii clinice mai rapide [14]. În cadrul studiului Czaplinski și coaut., supraviețuirea pacienților cu o afectare inițială a membrilor era semnificativ superioară celei a pacienților care prezentau inițial semne bulbare (respectiv de 3,74 ani și 2,80 ani, $p < 0,001$) [9]. Numeroase publicații au raportat faptul că existența de semne de afecțiune bulbară de la debutul evoluției bolii ar fi un factor previzional greșit [26,8,21,10,22,9,32]. Unii autori au sugerat faptul că prezența semnelor de afectare bulbară ar putea fi în raport cu un efect al vârstei, pacienții mai vârstnici prezentând mai frecvent forme de debut bulbare [30]. Cu toate acestea, pentru Zoccolella și coaut., vârsta la momentul diagnosticării nu influența supraviețuirea pacienților bulbari, indicând de asemenea faptul că existența de semne bulbare la debutul evoluției era un factor independent previzional greșit [32].

Un interval scurt de timp între apariția primelor simptome și diagnosticare este un factor previzional greșit [10]. În cadrul studiului Czaplinski și coaut., supraviețuirea era semnificativ superioară la pacienții la care intervalul de timp al diagnosticării era mai mare de 12 luni, comparativ cu pacienții cu un interval de timp inferior (respectiv 4,04 și 2,61 ani; $p < 0,001$). În analiza multivariată, acest interval rămâne semnificativ și independent asociat supraviețuirii. De asemenea, Zoccolella și coaut., comparând supraviețuirea pacienților au raportat faptul că un interval de timp al diagnosticării mai lung era un factor predictiv semnificativ pentru o supraviețuire mai lungă în analiza multivariată [32]. În același timp, un studiu realizat pe aceeași cohortă de pacienți și pentru care scopul era determinarea factorilor predictivi ai unei lungi supraviețuiri (zece ani), a arătat că intervalul de timp al diagnosticării nu permitea determinarea supraviețuirii în ani.

Concluzii:

1. În baza studiului efectuat au fost determinate date epidemiologice (incidența, prevalența) și criteriile clinice caracteristice SLA în Republica Moldova (vârsta, sexul, regiunea afectată, forma de debut, intervalul dintre debutul patologiei și stabilirea diagnosticului, manifestările clinice predominante).

2. Standardizarea cu populația Europei, prin distribuirea populației generale după vârstă și sex, a demonstrat faptul că nu există diferențe semnificative în caracteristicile clinice între structura populației din Republica Moldova și cea europeană.

3. Datele de incidență și prevalență s-au dovedit a fi mai mici decât în țările europene, ceea ce ar putea fi explicat printr-o adresare tardivă la neurolog, subestimarea diagnosticului, care, în unele cazuri, este stabilit cu întârziere și în celelalte cazuri, nu este stabilit deloc.

4. Evaluarea minuțioasă a tuturor semnelor clinice obiective, colectarea anamnesticalui, efectuarea detaliată a examenului neurologic și al celui electrofiziologic, cunoașterea criteriilor El Escorial, vor duce la creșterea profesionalismului și depistarea cazurilor probabil omise de SLA din teritoriul țării noastre.

Bibliografie

1. Abhinav K., Stanton B., Johnston C., Hardstaff J., Orrell R.W., 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*, 29 (2007), pp. 44–48.
2. Acary Souza Bulle Oliveira, Roberto Dias Batista Pereira: *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Three letters that change the people's life*. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(3-A):750-782.
3. Anne D. Walling: *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lou Gehrig's disease*. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 15; 59(6):1489-1496.
4. Beghi E., Logroscino G., Chio A., Hardiman O., Mitchell D., Swingler R., și coaut., *The epidemiology of ALS and the role of population-based registries*, *Biochim Biophys Acta*, 1762 (2006), pp. 1150–1157.
5. Beghi E., Millul A., Micheli A., Vitelli E., Logroscino G., *Incidence of ALS in Lombardy, Italy*, *Neurology*, 68 (2007), pp. 141–145.
6. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. și coaut. *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1:293–9.
7. Brooks, B.R. *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Subcommittee on Motor Neuron Disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation

of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J. Neurol. Sci.*, 124 Suppl, 96-107. 1994.

8. Chio A., Mutani R., Mora G., *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study*, *Neurology*, 61 (2003), pp. 1826-1827.

9. Czaplinski A., Yen A.A., Simpson E.P., Appel S.H., *Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis*, *Muscle Nerve*, 34 (2006), pp. 702-708.

10. del Aguila M.A., Longstreth Jr. W.T., McGuire V., Koepsell T.D., van Belle G., *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study*, *Neurology*, 60 (2003), pp. 813-819.

11. Desai, Swash M., *Essentials of diagnosis in motor neuron disease*. 1-20, Kuncel, R.W. (ed.), Saunders, Edinburgh, 2002.

12. Edward DeSimone II, Eric Schlegel: *The Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. US Pharm. 2009;34(8):HS10-HS12.

13. Forbes R.B., Colville S., Parratt J., Swingle R.J., *The incidence of motor neuron disease in Scotland*, *J Neurol*, 254 (2007), pp. 866-869.

14. Gil J., Preux P.M., Alioum A., Ketzoian C., Desport J.C., Druet-Cabanac M., și coaut., *Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach*, *Amyotroph Lateral Scler*, 8 (2007), pp. 224-229.

15. Gunnarsson L.G., Lindberg G., Soderfeldt B., Axelson O., *Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation*, *Acta Neurol Scand*, 83 (1991), pp. 394-398.

16. Kunst C.B., *Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis*, *Am J Hum Genet*, 75 (2004), pp. 933-947.

17. Kurtzke J.F., *Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis*, *Adv Neurol*, 56 (1991), pp. 245-270.

18. Logroscino G. și coaut. : *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 385-390 (2010).

19. Logroscino G., Beghi E., Zoccolella S., Palagano R., Fraddosio A., Simone I.L., și coaut., *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (2005), pp. 1094-1098.

20. Lokesh C. Wijesekera, P. Nigel Leigh: *Amyotrophic lateral sclerosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3.

21. Magnus T., Beck M., Giess R., Puls I., M. Naumann M., Toyka K.V., *Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival*, *Muscle Nerve*, 25 (2002), pp. 709-714.

22. Millul A., Beghi E., Logroscino G., A. Micheli A., E. Vitelli E., A. Zardi A., *Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry*, *Neuroepidemiology*, 25 (2005), pp. 114-119.

23. O'Toole O., Trayno B.J., Brennan P., Sheehan C., Frost E., Corr B., și coaut., *Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2008), pp. 30-32.

24. Pasinelli P., Brown R.H., *Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics*, *Nat Rev Neurosci*, 7 (2006), pp. 710-723.

25. Piemont and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS), *Incidence of ALS in Italy*, *Neurology*, 56 (2001), pp. 239-244.

26. Preux P.M., Couratier P., Boutros-Toni F., Salle J.Y., Tabaraud F., Bernet-Bernady P., și coaut., *Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors*, *Neuroepidemiology*, 15 (1996), pp. 153-160.

27. Schymick J.C., Talbot K., Traynor B.J. *Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No. 2:R233-R242.

28. Sorenson E.J., Stalker A.P., Kurland L.T., Windebank A.J., *Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998*, *Neurology*, 59 (2002), pp. 280-282.

29. StatBank. 2 Number of population (online). Available at: www.statistica.md

30. Turner M., Al-Chalabi A., *Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study*, *Neurology*, 59 (2002), pp. 2012-2013.

31. Vazquez M.C., Ketzoian C., Legnani C., Rega I., Sanchez N., Perna A., și coaut., *Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study*, *Neuroepidemiology*, 30 (2008), pp. 105-111.

32. Zoccolella S., Beghi E., Palagano G., Fraddosio A., Guerra V., Samarelli V., și coaut., *Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2008), pp. 33-37.