

## Zasady postępowania w SLA

**Barbara Tomik**

SLA jest chorobą, jak dotąd, nieuleczalną. Intensywnie prowadzone badania i próby kliniczne, oceniające działanie nowych leków, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w dziedzinie leczenia przyczynowego. Jedyne stosowane w SLA leki, Riluzole (Rilutek), powoduje zaledwie wydłużenie czasu przeżycia niektórych chorych o kilka miesięcy, nie poprawiając jakości ich życia<sup>1</sup>. W sytuacji specyficzności choroby i braku określonego postępowania przyczynowego, bardzo ważne stają się zasady postępowania wobec nieuleczalnie chorego, a więc idee łagodzenia następstw choroby (działanie objawowe, opieka paliatywna).

### *Riluzole (Rilutek)*

Jedynym lekiem mającym wpływ na przebieg SLA jest jak dotąd *Rilutek*. Dokładny mechanizm działania Riluteku w SLA jest nieznany, ale lek ten ma co najmniej trzy uchwytnie punkty działania, które mogą wpływać na jego skuteczność: (1) hamuje uwalnianie glutaminianu, (2) hamuje receptory NMDA i kainowe, (3) utrzymuje w nieaktywności zależne od potencjału kanały sodowe<sup>2</sup>. Ponadto, w szeregu badań in vitro i in vivo wykazano jego działanie neuroprotekcjne<sup>3-4</sup>. Dwie wieloośrodkowe próby kliniczne wykazały, że po 18 miesiącach terapii lek zmniejsza ryzyko śmierci (lub tracheostomii) o 35%, co w praktyce oznacza wydłużenie życia przeciętnie o 2-3 miesiące; i to nie u wszystkich chorych<sup>5</sup>. Badania dowodzą, że leczenie Rilutekiem w dawce 100 mg dziennie (2x 50 mg), przez 18 miesięcy, nieznacznie wydłuża czas przeżycia chorych, ale niestety nie wpływa na poprawę ich stanu klinicznego i jakości życia<sup>1, 5-7</sup>. Lek jest bezpieczny, dając niekiedy niewielkie podniesienie poziomu enzymów wątrobowych, stąd wskazana jest ich systematyczna kontrola. Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko jak to możliwe, zaraz po przedstawieniu choremu

diagnozy<sup>8</sup>. Wskazane jest pełne przedstawienie choremu (oraz opiekunowi) potencjalnych możliwości terapeutycznych leku (w istocie jego niewielkiego działania terapeutycznego) oraz ewentualnych powikłań mogących wystąpić po jego stosowaniu. W literaturze podkreśla się niewielki efekt terapeutyczny leku w późnym stadium choroby. Nie jest jasne, od jakiej granicy wiekowej lek nie powinien być stosowany.

Nie zaleca się stosowania Riluzole w innych chorobach neuronu ruchowego (pierwotne stwardnienie boczne, postępujący zanik mięśni, wrodzona parapareza spastyczna)<sup>8</sup>.

Należy podkreślić, że w literaturze brak, w chwili obecnej, naukowych przesłanek dotyczących stosowania w SLA następujących leków: *witamin, antyoksydantów (jak koenzym Q-10, beta-karoten), selegilina, preparatów ginkgo-biloba, kreatyny, immunoglobulin podawanych dożylnie, sterydów, leków immunosupresyjnych (cyklosporyna), interferonów, kopaksonu, minocykliny, ceftriaxonu, czynników neurotroficznych (VEGF) oraz terapii komórkami macierzystymi*<sup>8</sup>. Ze względu na intensywnie prowadzone badania naukowe, zarówno na poziomie doświadczalnym jak i klinicznym oraz kolejne próby lekowe, być może niektóre z wymienionych leków staną się w przyszłości rzeczywistym leczeniem przyczynowym choroby, jednak w chwili obecnej brak takich dowodów.

*Zasady opieki paliatywnej w SLA.* Według europejskich standardów medycznych *opiekę nad chorymi na SLA powinny sprawować wielospecjalistyczne zespoły* składające się z lekarzy (neurolog, pulmonolog, gastrolog, specjalista rehabilitacji, lekarz opieki paliatywnej), logopedy, dietetyka, rehabilitantów, fizjoterapeutów, psychologa, wykwalifikowanych pielęgniarek i osób z opieki socjalnej, doradców zawodowych oraz współpracujących opiekunów chorego<sup>2,9-11</sup>. Specjalistyczna, zorganizowana diagnostyka, leczenie i opieka jest możliwa w centrach medycznych (klinikach, szpitalach) zajmujących się diagnozowaniem SLA, które zapewniają choremu okresowe (co 2-3 miesiące) wizyty lekarskie, kontrole

logopedyczne, psychologiczne. Takie ośrodki powinny sprawnie współpracować z neurologiem lub lekarzem rodzinnym bezpośrednio opiekującym się chorym, oraz z opiekunami chorego. W badaniach Traynor i wsp., (2003)<sup>11</sup> oraz Chio i wsp., (2004a)<sup>9</sup> wykazano pozytywne oddziaływanie wielospecjalistycznych grup opieki na przeżycie chorych na SLA, niezależnie od działania innych czynników prognostycznych (wiek, czas trwania choroby, objawy opuszkowe, tempo progresji).

Naczelną zasadą opieki paliatywnej nad nieuleczalnie chorym jest zapewnienie mu *maksymalnej poprawy jakości życia* tj. zmniejszenie dokuczliwych objawów choroby (leczenie symptomatyczne), zagwarantowanie wsparcia psychicznego, socjalnego i duchowego przy zachowaniu pełnej autonomii chorego oraz możliwości świadomego podejmowania przez niego decyzji, jak również ich zmiany<sup>12-13</sup>. Ważnym zadaniem opieki paliatywnej jest *wczesne rozmawianie na temat fazy terminalnej choroby, przygotowanie chorego do świadomego podjęcia decyzji co do możliwości przedłużenia życia* (sztuczna wentylacja), podjęcia decyzji o przebywaniu w domu, hospicjum. Rozmowy takie powinny być ponawiane (zwłaszcza jeśli wystąpią pierwsze objawy nieświadomości oddechowej), aby dać choremu czas na oswojenie się z problemami, na świadome zadecydowanie o dalszym postępowaniu. Należy inicjować dyskusję dotyczącą decyzji i sposobu zakończenia życia kiedykolwiek chory zapyta lub „otwierać drzwi” dla informacji dotyczących końca życia lub/i możliwych interwencji<sup>8</sup>. Chory powinien być poinformowany o prawnej sytuacji dotyczącej jego woli i świadomych planów oraz powinien zostać zapoznany z zasadami systemu opieki zdrowotnej. Zaleca się ponowne przedyskutowanie postępowania w stanie terminalnym co 6 miesięcy oraz pomoc w sformułowaniu świadomej woli chorego<sup>8</sup>.

Podstawą dobrej opieki nad chorym na SLA jest regularny kontakt z pacjentem, jego opiekunem, rodziną i wzajemna współpraca. Należy pamiętać, że opiekę nad chorym sprawuje także jego rodzina, bliscy, często też ludzie bezinteresownie związani z działaniami na

rzecz poprawy komfortu życia chorych na SLA. Osoby te tworzą stowarzyszenia, grupy dyskusyjne wspierające się w wymianie informacji na temat choroby, jej leczenia, pokonywania codziennych problemów związanych z SLA, we wzajemnej pomocy. Ta forma działania, dzisiaj w dobie komputerów i internetu, jest coraz bardziej popularna.

W Polsce nie ma jeszcze sprawnie działających wielospecjalistycznych zespołów zajmujących się diagnozowaniem i opieką nad chorymi na SLA, chociaż w wielu klinikach neurologicznych kraju organizowane są specjalistyczne poradnie dla chorych z chorobami neuronu ruchowego, powstaje wielopłaszczyznowa opieka medyczna oraz wsparcie leczenia i opieki chorego w domu. Często warunki ekonomiczne zmuszają rodziny do pozostawienia chorych w szpitalach (oddziały internistyczne, neurologiczne). Nie zawsze istnieją możliwości postępowania paliatywnego u chorych w stanie terminalnym i stosowania wspomaganie nieinwazyjną sztuczną wentylacją, gastrostomią, co przedłuża życie chorego. Rodzi to problemy także natury etycznej. Powoli dochodzimy do wniosku, że postawienie rozpoznania choroby jest dopiero pierwszym krokiem, który pociąga za sobą konieczność organizacji sprawnego systemu zabezpieczającego chorym lepsze warunki życia.

*Leczenie symptomatyczne w SLA.* Chory na SLA w pełni świadomy istoty choroby, boryka się z narastającymi objawami klinicznymi, które stopniowo ograniczają jego samodzielność ruchową, możliwości wykonywania codziennych prostych czynności, wreszcie kontakt z otoczeniem. Niesprawność i spastyczność kończyn bywa przyczyną bólu i kurczy mięśni. Niedowład kończyn prowadzi do dystalnych obrzęków i wtórnych zaburzeń autonomicznych. Niekiedy szybko dołączają się: nadmierne ślinienie, krztuszenie, bezsenność i lęk. Często objawom labilności emocjonalnej towarzyszy depresja. Z czasem pojawiają się zaburzenia oddechowe. Pacjent, który żyje z takimi objawami wymaga szczególnej opieki i celowanego postępowania objawowego, w tym także rehabilitacyjnego i psychoterapeutycznego. *Poza*

*włączeniem do leczenia Riluteku, istotnym jest wczesne wdrożenie farmakologicznego postępowania symptomatycznego (objawowego), ale także zabezpieczenie chorego w odpowiedni sprzęt ortopedyczny, wdrożenie logopedycznej terapii mowy i stosowanie urządzeń wspierających komunikację oraz odpowiednie postępowanie usprawniające połykanie i oddychanie.*

Postępowanie objawowe u chorych na SLA jest metodą leczenia z wyboru. Brak skutecznej terapii przyczynowej zobowiązuje do jak najszerszego działania rehabilitacyjnego i łagodzenia skutków choroby. Narastające objawy choroby nie są wskazaniem do stałej opieki szpitalnej, wręcz przeciwnie, tak długo jak to możliwe należy umożliwić choremu pobyt w domu. Istnieją obecnie różnorodne możliwości wspomagania ruchowego chorego (wielofunkcyjne wózki i łóżka rehabilitacyjne), prowadzenia sztucznego odżywiania, początkowo przez zgłębnik dożołądkowy, a następnie przez gastrostomię, zabezpieczenie kontaktu z otoczeniem przez komputerowe systemy „alfabetyczne”, wreszcie umożliwienie chorym z niewydolnością oddechową sztucznej wentylacji w warunkach domowych (dzięki przenośnym respiratorom). Wszystkie te działania zmierzają do poprawy jakości życia każdego chorego na SLA.

Poniżej, przedstawiono krótko postępowanie objawowe zalecane w najczęściej spotykanych i uciążliwych objawach choroby.

*Nadmierne ślinienie.* Do stałego wycieku śliny z ust doprowadza osłabienie i stopniowy zanik mięśni żwaczy. Objaw ten jest nasilany przez depresję tym bardziej, że jest uciążliwy dla chorego także z powodów społecznych. Chorzy, którzy nie mogą opanować stałego wypływania śliny z ust, wstydzą się, izolują w domu. Z tego względu, w postępowaniu

objawowym, lekami z wyboru są trójcykliczne antydepresanty zwłaszcza Amitryptylina (posiadająca komponentę antycholinergiczną) w dawce 25-50 mg 2-3 x na dobę<sup>14</sup>. W przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania leków z tej grupy (zwłaszcza zaburzenia rytmu serca), zaleca się stosowanie Atropiny podjęzykowo (0.25-0.75 mg 3x dz)<sup>2</sup>, lub przezskórne stosowanie skopolaminy (1.5 mg przez 3 dni)<sup>15</sup>. Giess i wsp. (2000)<sup>16</sup> wykazali redukcję nadmiernego wypływania śliny po zastosowaniu iniekcji z toksyny botulinowej typu A do ślinianek. Z kolei Andersen i wsp. (2001a)<sup>17</sup> wykazali pozytywne rezultaty po napromienieniu ślinianek podżuchwowej i przyusznej.

Zastosowanie farmakoterapii w nadmiernym ślinieniu u chorych jest niezbędne nie tylko ze względu na psychiczną uciążliwość objawu. Wielokrotnie powtarzana czynność mechanicznego wycierania ust chustką powoduje podrażnienia skóry, jej zakażenie. Ponadto, nadmiar wydzieliny może spowodować odruchowy kaszel i skurcz krtani. Mechaniczne ssaki są pomocne w redukowaniu nadmiernej ilości śliny. Można zaopatrzyć się w taki sprzęt w aptece, ale należy pamiętać, że mechaniczne usuwanie śliny powoduje także jej wzmożoną produkcję. Procedura ta szczególnie jest potrzebna u chorych z przeciwwskazaniami do farmakoterapii. Czasami, udaje się uzyskać zmniejszenie objawów stabilizując głowę we właściwej pozycji poprzez użycie kołnierza szyjnego i zastosowanie ćwiczeń wzmacniających mięśnie szyi. Konieczne jest poinformowanie rodziny o właściwym ułożeniu chorego w czasie snu, zalecana jest pozycja na boku (zapobiega aspiracji śliny do dróg oddechowych). Nadmiernie lepka i ciągnąca się *wydzielina z drzewa oskrzelowego* jest również przyczyną dyskomfortu chorego. Przenośne, domowe mechaniczne ssaki pozwalają na usunięcie wydzieliny tylko z górnych dróg oddechowych. Stosowanie leków mukolitycznych (N-Acetylocysteina 200-400 mg 3x dz,<sup>8</sup>) antagonistów receptorów beta adrenergicznych (Propranolol, Metoprolol) lub leków rozszerzających oskrzela (Theophilinum) może być pomocne w rozrzedzeniu wydzieliny, chociaż brak kontrolowanych badań naukowych

wskazujących na zasadność stosowanie tych leków w SLA<sup>18</sup>. Niekiedy preparaty te stosuje się wziewnie w nebulizatorze.

*Labilność emocjonalna*-płacz lub śmiech patologiczny są objawami zespołu rzekomoopuszkowego; występują często wraz z dyzartrią, dysfagią oraz nadmiernym ślinieniem, stanowiąc jednocześnie dowód bezradności chorego, który próbuje zapanować nad mimowolnym afektem. Objaw ten jest bardzo uciążliwy, także dla bliskich i opiekunów chorego. Brooks i wsp (2004)<sup>19</sup> wykazali, że kombinacja Dextrometorphanu oraz Chinidyny zmniejsza zaburzenia emocjonalne i poprawia jakość życia chorych. Niestety w ciągu 4-tygodniowej terapii zaobserwowano występowanie objawów ubocznych aż u 89% chorych. Warto zwrócić uwagę na nowy lek: AVP-923-Neurodex, który jest kombinacją właśnie Dextromethorphanu i Chinidyny i aktualnie jest testowanych w badaniach klinicznych ([www.alsa.org](http://www.alsa.org)).

Trzeba podkreślić, rodzinie i opiekunom, że labilność emocjonalna (przymusowy śmiech lub płacz) nie jest objawem choroby psychicznej chorego, lecz wynika z organicznego uszkodzenia mózgu<sup>20</sup>. Należy pamiętać, że tylko nasilona labilność emocjonalna, stanowiąca znaczną uciążliwość, powinna być leczona farmakologicznie. Również leki antydepresyjne takie jak: Fluvoxamina<sup>21</sup>, Amitriptylina, Citalopram, stosowane z powodzeniem w innych chorobach neurologicznych<sup>22</sup>, mogą być stosowane w zmniejszeniu labilności emocjonalnej w SLA. *Spastyczność* może być główną dolegliwością pacjentów, u których dominuje uszkodzenie GNR (dróg korowo-rdzeniowych). Chorzy ci wymagają specjalistycznej fizykoterapii<sup>23</sup>, połączonej z hydroterapią (ćwiczenia w basenie z ciepłą wodą 32-34 stopnie<sup>24</sup>), krioterapią<sup>8</sup>. Mimo braku randomizowanych prób klinicznych z zastosowaniem miorelaksantów w SLA, na podstawie doświadczenia klinicznego, zaleca się stosowanie leków rozluźniających mięśnie: Baclofen w dawce początkowej 5 mg, następnie zwiększanej do 30mg (w miarę potrzeby do 75 mg w 3 dawkach) lub Mydocalm (dawka dobową: 150 -

450 mg), Myolastan (100 mg/d), Relifex (500 mg/d), Relanium (10-30 mg/d). Niektórzy autorzy zalecają także, w opornych przypadkach, stosowanie Dantrolene (20 – 100 mg/d)<sup>8</sup>. Warto pamiętać, że zmniejszenie spastyczności prowadzi do większego osłabienia siły mięśniowej, o czym należy poinformować chorego.

*Ból* jest objawem często występującym u chorych na SLA. Towarzyszy zwłaszcza chorym z nasilonymi objawami z GNR, u których osłabienie siły mięśni i spastyczność prowadzą do znacznego unieruchomienia stawów. Ograniczenie ruchomości stawu barkowego może doprowadzić nawet do zapalenia torebki lub pochewki mięśnia dwugłowego, co wymaga specjalistycznego postępowania ortopedycznego. Drugim czynnikiem wywołującym ból u chorego, jest niemożność zmiany pozycji ciała związana z osłabieniem lub spastycznością mięśni, prowadząca do nadmiernego ucisku skóry i kości. Ból może mieć charakter epizodyczny lub być dominującą dolegliwością chorego. Leczenie obejmuje fizykoterapię zwalczającą przykurcze i zmniejszającą częstość kurczy mięśni, oraz farmakoterapię: proste analgetyki (Paracetamol), niesterydowe leki przeciwzapalne (np. Ibuprofen, Diklofenak), leki blokujące receptory sodowe (Tegretol, Fenytoina) czy wreszcie leki przeciwdepresyjne jak: Amitryptylina lub Doxepin, stosowane w mono-lub politerapii<sup>8</sup>. W nasilonych bólach obowiązują zasady postępowania p-bólowego wg standardów WHO (1990): proste analgetyki ⇒ tramadol ⇒ opioidy.

*Kurcze mięśni* są dość powszechnym, nie tylko wczesnym, objawem u chorych na SLA. Szczególnie często pojawiają się w nocy. Najczęściej dotyczą mięśni kończyn dolnych, mogą także występować w mięśniach kończyn górnych, czy w klatce piersiowej (niekiedy mogą być mylnie wiązane z dolegliwościami w chorobie niedokrwiennej serca) oraz w ścianie brzucha (mogą wówczas naśladować np. kolkę żółciową). Leczeniem stosowanym, na podstawie empirycznej, jest postępowanie fizykoterapeutyczne (masaż, ćwiczenia, zwłaszcza wieczorem), hydroterapia oraz stosowanie leków takich jak: Baklofen, Relanium, Mydocalm,



Myolastan, Werapamil, preparaty magnezu. Diener i wsp. 2002<sup>25</sup> wykazali zmniejszenie nasilenia kurczy mięśni po Chinidynie, jednak badanie nie było przeprowadzone u chorych na SLA. Chorzy skarżą się także na dokuczliwe *fascykulacje mięśni*, które pojawiają się nagle i wywołują w części mięśnia niekiedy bolesny, wyczuwalny ręką skurcz. Ograniczenie występowania fascykulacji próbuje się osiągnąć przez stosowanie Tegretolu, Fenytoiny, Gabapentyny. Czasem Rilutek (2x 50 mg/dobę) ma wpływ na zmniejszenie ich nasilenia. Ważna jest fizykoterapia (rozciąganie mięśni, ciepłe okłady kończyn), prowadzona szczególnie wieczorem.

Innym problemem występującym dość często w SLA są *zaburzenia snu*<sup>26</sup>. Mogą być związane ze zmniejszoną ilością ruchu w ciągu dnia, bólami i kurczami mięśniowymi, lękiem, depresją, hypowentylacją, dusznością. Prowadzą one wtórnie do zmniejszenia i tak już upośledzonej aktywności chorego w ciągu dnia. Zaleca się stosowanie Zolpidemu oraz Amitryptyliny<sup>14</sup>.

Chorzy z objawami SLA często żyją w *lęku i depresji*, które nasilane są przez progresję choroby, a zwłaszcza utratę możliwości komunikacji, postępujące zaburzenia połykania i kalectwo ruchowe oraz nieświadome oddechowają. Depresje wśród chorych na SLA są dość częstym zjawiskiem<sup>27-28</sup>. Wydaje się, że należy je rozpatrywać jako reakcje na nieodwracalne i postępujące kalectwo, lecz nie można też wykluczyć ewentualnego wpływu zmian anatomopatologicznych i biochemicznych. W dotychczasowych badaniach nie zaobserwowano zwiększenia odsetka samobójstw w grupie chorych na SLA<sup>29</sup>. Udowodniono, że choroba ta wiąże się z dużym napięciem, niezależnie od stanu jej zaawansowania, zaś co przewidywalne, trudności w akceptacji choroby wzrastają wraz z nasileniem ciężkości objawów. Na stopień trudności adaptacyjnych mają również wpływ trudności komunikacyjne pacjentów oraz stosowane sposoby ich przezwyciężania<sup>30</sup>.

Według Dengler (1999)<sup>31</sup> depresja i bezsenność towarzyszą chorym na SLA we wszystkich stadiach choroby. Lęk jest najbardziej nasilony po wystąpieniu pierwszych objawów niesprawności oddechowej.

Amitryptylina jest najczęściej stosowanym preparatem ze względu na swoje efektywne działanie p-depresyjne i p-bólowe, oraz niski koszt. Podaje się także: preparaty SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) tj: Sertaliny, Fluoksetyny lub Paroksetyny. W terapii lęku można stosować benzodwiazepiny (Relanium, Lorazepam). Oprócz leczenia farmakologicznego powyższych zaburzeń duże znaczenia ma psychoterapia<sup>32-33</sup> oraz powstawanie grup wsparcia dla chorych złożonych z pacjentów, ich rodzin, opiekunów i ludzi bezinteresownych, którzy chcą wspierać chorych na SLA.

W postępowaniu objawowym nie można zapomnieć o stosowaniu *profilaktyki przeciwzakrzepowej* u chorych tj: fizykoterapia, unoszenie kończyn, częsta zmiana ich ułożenia, stosowanie pończoch uciskowych. Nie zaleca się stosowania leczenia antykoagulantami<sup>8</sup>. Nie należy zapominać o *zaparciach* spowodowanych zmniejszoną podażą płynów i przyjmowaniem rozdrobnionego czy zmiksowanego pożywienia. Zaleca się zwiększenie ilości płynów, w miarę możliwości stosowanie diety bogatoresztkowej oraz postępowanie farmakologiczne (Bisacodyl, czopki z gliceryny, inne) Niekiedy konieczne jest okresowe stosowanie hegaru.

*Postępowanie rehabilitacyjno-ortopedyczne.* Zwiększenie zakresu ruchów chorego i jak najdłuższe utrzymanie jego zdolności do samodzielnego wykonywania codziennych czynności jest głównym zadaniem specjalistycznej rehabilitacji ruchowej, która powinna być prowadzona od momentu postawienia rozpoznania. Takie postępowanie ma także ważny dla chorego- aspekt psychologiczny. U chorych, obok utraty funkcji ruchowych pojawia się także uczucie przewlekłego zmęczenia. Dlatego też, prowadzenie rehabilitacji ruchowej (biernej i

czynnej) oraz fizykoterapii nie może powodować nadmiernego obciążenia mięśni, co mogłoby przyspieszyć proces ich zaniku. *Zabiegi rehabilitacyjne powinny być stosowane kilkakrotnie w ciągu dnia i, co szczególnie ważne, dostosowane do indywidualnych możliwości ruchowych chorego.* Są to: ćwiczenia w sali gimnastycznej, zajęcia ruchowe w basenie wzmacniające odpowiednie grupy mięśni, ćwiczenia czynne na sali chorych (chodzenie w balkonikach, stabilizatorach), czy też ćwiczenia bierne w łóżku chorego (połączone z masażem leczniczym u pacjentów bez spastycznego napięcia)<sup>23</sup>. U chorych z nadmierną męczliwością mięśni, niewielką poprawę mogą przynieść indywidualnie dobrane dawki Pirydostygminy. Utrzymanie samodzielności chorego jest możliwe po wykonaniu w domu chorego nieskomplikowanych usprawnień np.: zamocowania poręczy przy wannie i toalecie, podwyższenia toalety, wykorzystania przyrządów pomagających w jedzeniu, ubieraniu się (rezygnacja z guzików na rzecz zamków błyskawicznych) itp. Następnym krokiem w postępowaniu rehabilitacyjnym jest przekonanie chorego do wykonywania w domu prostych elementów ćwiczeń rehabilitacyjnych, początkowo ze specjalistyczną kontrolą rehabilitanta czy fizykoterapeuty, później z udziałem rodziny pacjenta<sup>23</sup>. Bardzo istotnym elementem postępowania rehabilitacyjnego jest dobranie dla chorego odpowiedniego sprzętu ortopedycznego. W przypadku obecności zaburzeń chodu (opadanie stopy, niestabilność, trudności w utrzymaniu równowagi, upadki przy zwrotach ciała) stosuje się łuski, strzemiona, laski, balkoniki; w bardziej zaawansowanych stanach – wózki inwalidzkie. Podobnie, w osłabieniach ręki - można używać odpowiednie stabilizatory na palce czy stawy nadgarstka i łokcia. Obecność objawów związanych z osłabieniem mięśni szyi i karku (opadanie głowy, ból kręgosłupa, wyciekanie śliny z ust) można zmniejszać przez stabilizowanie mięśni odpowiednio dobranym kołnierzem ortopedycznym (w przypadkach z nasilonym opadaniem głowy rekomendowane są kołnierze sztywne). U chorych leżących stosuje się wielofunkcyjne łóżka ortopedyczne pozwalające na zmianę pozycji chorego co kilka godzin, oraz materace

przeciwodleżynowe. Warto pamiętać o wyższym ułożeniu stóp i rąk, co zmniejsza nasilenie objawów wegetatywnych występujących w dystalnych odcinkach kończyn (obrzęk, zasinienie, oziębienie)<sup>34</sup>.

*Postępowanie u chorych z dyzartrią.* Głównym zadaniem logopedów, lekarzy i opiekunów chorych na SLA z zaburzeniami mowy jest utrzymanie optymalnej, efektywnej komunikacji tak długo, jak to możliwe. Według najnowszych doniesień z literatury<sup>35-36</sup>, ważnym jest nie tylko skupianie się na chorym z dyzartrią, ale także na podtrzymaniu możliwości komunikacji partner-partner (tj. chory-opiekun). Komunikacja, to przecież coś więcej niż tylko mowa. Najbliżsi chorego, muszą wypracowywać indywidualne metody porozumiewania się, nie tylko przy użyciu słów. Ta ostatnia kwestia nabiera obecnie szczególnego znaczenia - prawidłowy, chociaż niepełny kontakt chorego z partnerem-opiekunem zapewnia mu zrozumienie, możliwość współpracy oraz wydostanie się z socjalnego zamknięcia (jakie niesie narastająca dyzartria). Najnowsze badania sugerują stosowanie u chorych na SLA z narastającymi zaburzeniami mowy strategii wspomagających takich jak: 1/ strategii niewerbalne: zwrócenie uwagi na porozumiewanie się gestami, kontakt wzrokowy oraz ekspresja twarzy mówiącego chorego, 2/ strategii stosowane w czasie mówienia: powtarzanie, literowanie, podkreślanie (akcentowanie) słowa kluczowego, stosowanie głębokiego oddechu, skupianie się tylko na mówieniu, relaksacja, oszczędzanie energii- właściwy dobór słów, 3/ strategii stosowane w czasie rozmowy: humor, odpowiednia interpretacja przez partnera, potwierdzenie zrozumienia chorego, naprowadzanie go na odpowiedni kontekst, zogniskowanie się na jednej kwestii<sup>35-36</sup>.

Przy narastających zaburzeniach dyzartrycznych wykorzystuje się metody systemu ACC (ang. augmentive and alternative communication system; polski: wspomagający zastępczy system komunikacji, zwiększający możliwości komunikacyjne), których stosowanie podnosi

jakość życia chorych na SLA i zapewnia utrzymanie kontaktu z otoczeniem. W pierwszym okresie, u chorych ze sprawną ręką stosuje się metodę pisemnego porozumiewania się. W innych przypadkach, używa się tablic z alfabetem, na których pokazuje się choremu odpowiednie litery, on potakuje lub neguje ich przydatność ruchem głowy. Stosuje się również protezy unoszące opadające podniebienie, które mogą być przydatne w redukowaniu nadmiernego nosowania oraz mogą poprawiać artykulację. Z bardziej “wyszukanych” sprzętów można zastosować przenośne elektroniczne wyświetlacze głosu, na których chory może wystukać; jak na klawiaturze komputerowej; odpowiednie zdanie, które program komputerowy przetworzy na głos („sztuczna mowa”). Ten sprzęt, jak i wiele innych nowoczesnych systemów komputerowych ułatwiających porozumiewanie się (np. dla chorych sztucznie wentylowanych - komputery sterowane ruchem gałek ocznych lub powiek za pomocą promieni podczerwieni, czy komunikacja z użyciem komputerowo przetwarzanych sygnałów: fal EEG i korowych potencjałów wywołanych), jest w Polsce praktycznie nieosiągalny, chociaż w wielu krajach świata codziennie stosowany przez chorych<sup>2,34</sup>

*Postępowanie u chorych z dysfagią.* Trudności w połykaniu zazwyczaj pojawiają się w kilka miesięcy od wystąpienia objawów opuszkowych. U 3/4 chorych na SLA dysfagia wyprzedza niewydolność oddechową. Chorzy skarżą się na utrudnione połykanie początkowo płynów, potem także pokarmów stałych; pojawia się krztuszenie. Stopniowo następuje wyciekanie płynów przez nos, narastają trudności w przesuwaniu pokarmów do gardła i kolejnych odcinków przewodu pokarmowego; może wystąpić aspiracja treści pokarmowej i płynów do dróg oddechowych (co jest groźnym powikłaniem ze względu na możliwość pojawienia się zachyłkowego zapalenia płuc, zwłaszcza w przypadkach tzw. niemej aspiracji). Problemy te spowodowane są osłabieniem mięśni warg, żwaczy, języka, podniebienia miękkiego, mięśni gardła, oraz prostowników szyi. Objawy są nasilone przez depresję i lęk przed

zachłyśnięciem. U większości pacjentów konieczna jest modyfikacja diety na półpłynną, ale o wzmożonej konsystencji<sup>37</sup>. Wskazane jest także dbanie o większą kaloryczność posiłków; rekomenduje się dostarczenie nawet dodatkowych 2000 kcal w postaci wysokobiałkowych odżywek<sup>38</sup>. Chory powinien być karmiony częściej (5-6x na dobę), ale małymi porcjami. Istotne jest także stosowanie technik ułatwiających połykanie (odpowiednie ułożenie głowy z pochyleniem do przodu, tzw. połykanie nagłośniowe<sup>39-40</sup>). Jeśli żywienie drogą naturalną staje się niemożliwe, stosuje się podawanie zmiksowanego pokarmu, płynów czy suplementację pożywienia poprzez zgłębnik żołądkowy (sondę dożołądkową), które jest jednak rozwiązaniem czasowym, wywołując dyskomfort, stany zapalne oraz możliwość powstania refluksu żołądkowo-przełykowego i zachłyśnięcia się treścią pokarmową<sup>41</sup>. Alternatywnym i zalecanym sposobem postępowania jest bezpośrednie dożołądkowe podawanie pokarmu tj. wykonanie u chorego gastrostomii (PEG - przezskórna gastrostomia endoskopowa lub PRG - przezskórna radiologiczna gastrostomia<sup>2,8</sup>). Znacznie rzadziej wykonuje się jejunostomię<sup>42-43</sup>.

PEG wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym (jeśli chory jest wydolny oddechowo) lub w ogólnym. Technikę założenia PEG i możliwe powikłania opisano w pracy Tomik i wsp., (2002)<sup>44</sup>. PEG jest zalecany, gdy wydolność oddechowa chorego (mierzona VC), wynosi powyżej 50% należnej normy<sup>39,45</sup>. Wskazane jest również rozważenie założenia PEG gdy utrata wagi ciała u chorego jest mniejsza niż 10%<sup>39-40</sup>.

Technika PEG jest bezpieczna, choć oczywiście sporadycznie mogą zdarzyć się powikłania (np. miejscowe stany zapalne, wypadnięcie drenu, niewydolność oddechowa jako następstwo znieczulenia). Podkreśla się, że chorzy z objawami opuszkowymi wymagają wcześniej założonej gastrostomii<sup>2</sup>.

Przeciwwskazaniem do stosowania gastrostomii (PEG lub PRG) są: prawdopodobieństwo śmierci chorego w najbliższych 3 miesiącach; chorzy, którzy nie mogą wyrazić świadomej

zgody na wykonanie procedury; brak opieki, która mogłaby kontrolować stan odżywienia chorego po założeniu gastrostomii<sup>2</sup>.

Nowsza technika - PRG jest jeszcze mało dostępna w naszym kraju. Jej przewaga nad PEG polega na tym, że nie trzeba stosować znieczulenia do założenia PRG, przez co ta metoda może być zastosowana u chorych z objawami niewydolności oddechowej<sup>9-10,46-47</sup>.

#### *Postępowanie u chorych z objawami niewydolności oddechowej.*

Pojawienie się objawów niewydolności oddechowej (uczucie duszności wysiłkowej, spoczynkowej, niewydolny odruch kaszlowy, tachypnoe, tachykardia, niekiedy też obwodowa sinica) świadczy o wkraczaniu chorego w końcową fazę choroby. Narasta stężenie parcjalne CO<sub>2</sub>, obniża się stopień utlenowania krwi, pojawia się kwasica oddechowa. Pacjenci w tym okresie choroby oprócz duszności często podają uporczywe bóle głowy, zmęczenie, niepokój i depresję, zaburzenia koncentracji, nadmierną dzienną senność, utratę wagi ciała<sup>2</sup>. Wydolność oddechową może dodatkowo gwałtownie osłabić aspiracja treści pokarmowej i stan zapalny dróg oddechowych. Niewielkie nasilenie objawów można łagodzić poprzez: wyższe ułożenie chorego (zwłaszcza w czasie snu), częstsze odsysanie śliny, fizykoterapię oddechową, stosowanie leków rozrzedzających wydzielinę (Mucosolvan tbl, inhalacje; Flegamina; ACC-acetylocysteina) oraz leków rozszerzających oskrzela (preparaty Amniophiliny), okresową tlenoterapię, oraz zabezpieczenie chorego z dysfagią przed możliwością aspiracji pokarmów do drzewa oskrzelowego (stosowanie zgłębników dożołądkowych czy gastrostomii).

Ważnym jest także, wczesne stosowanie ćwiczeń oddechowych oraz zapobieganie infekcjom jamy ustnej i dróg oddechowych, niekiedy nawet przez profilaktyczne włączanie antybiotyków o szerokim spektrum (najczęściej cefalosporyn nowych generacji).

Zwiększanie się zaburzeń gazometrycznych krwi doprowadza do okresowych zaburzeń świadomości chorego (stany pobudzenia, agresji, omamy). Pierwsze krótkotrwałe epizody duszności mogą być łagodzone podaniem Lorazepamu (podjęzykowo). W dłuższych epizodach duszności można podawać Morfinę- s.c. lub w infuzji<sup>8</sup>.

Nie ma zgodności w literaturze w jaki sposób obiektywnie i powtarzalnie monitorować objawy niedomogi oddechowej w SLA.

Najprostszym i wiarygodnym testem wydolności oddechowej jest VC (pojemność życiowa płuc) czy FVC (nasilona pojemność życiowa płuc) oceniana w badaniu spirometrycznym. Badanie to powinno być wykonane zarówno u chorego leżącego, jak i w pozycji siedzącej, w czasie każdej wizyty chorego<sup>8</sup>. Inną metodą - jest oksymetria (zwłaszcza nocna), która może być wykonywana w domu chorego, i której zaletą jest m.in. ciągłe monitorowanie stanu utlenowania krwi. Kolejną metodą analizującą wydolność oddechową chorego - może być ocena ciśnienia powietrza wdychanego (ang. sniff nasal preassure, SNP)<sup>2</sup>.

Przy narastających zaburzeniach oddechowych wentylację chorego można wspomagać stosując odpowiednie techniki. Sztuczną wentylację można prowadzić metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi. Ta druga metoda może być z powodzeniem stosowana w domu chorego, i to ona jest metodą zalecaną w SLA, w odróżnieniu od wentylacji inwazyjnej (ang. IV- invasive ventilation); prowadzonej stale (oddech zastępczy) po wykonaniu tracheostomii<sup>8</sup>.

W ostatnich latach spopularyzowano ideę nieinwazyjnych technik wspomagających oddychanie (ang. NIV- non-invasive ventilation) u chorych na SLA. Do wspomagania



oddechu u chorego używa się wówczas maski nosowej lub twarzowej z wykorzystaniem przenośnych respiratorów, działających na zasadzie zmian ciśnień. Według Liegh i wsp.

(2003)<sup>2</sup> kryteria sugerujące potrzebę stosowania NIV są następujące: (1) wystąpienie objawów jednego z niżej cytowanych objawów wskazujących na osłabienie mięśni oddechowych tj. duszność, duszność w pozycji stojącej (ortopnoe), zaburzenia snu (nie powodowane bólem), poranne bóle głowy, zaburzenia koncentracji, anoreksja, nadmierna senność w ciągu dnia, oraz (2) objawy obiektywne osłabienia mięśni oddechowy tj.  $FVC \leq 805$  lub  $SNP \leq 40$  cm H<sub>2</sub>O lub (3) poranny poziom CO<sub>2</sub> (z płątka usznego)  $\geq 6.5$  kPa.

Wspomaganie oddychania może przedłużyć życie chorego i poprawić jego komfort. Początkowo NIV poprawia jakość życia chorego z zaburzeniami oddechowymi<sup>48-49</sup>. Po kilku miesiącach, kiedy narasta niewydolność oddechowa i wydłuża się konieczny czas stosowania NIV, chorzy odczuwają dyskomfort związany ze stosowaniem masek nosowych, ustnych (niekiedy z powodu owrzodzeń na skórze twarzy, które powstają po ich długim stosowaniu)<sup>2,48</sup>. Nie ma jednomyślności, co do oceny, czy stosowanie IV poprawia jakość życia chorego ale na pewno je przedłuża<sup>39,50</sup>.

Podjęcie decyzji o stosowaniu technik wspomaganie oddychania jest trudne i ciągle brak jednoznacznych wskazań czy kryteriów, co do czasu ich zastosowania. Obowiązuje zasada, że od momentu postawienia rozpoznania SLA należy dążyć, wraz z chorym, do opracowania planu i opcji zastosowania wspomaganie oddychania w sposób planowy, tj. zanim wystąpią zaburzenia oddychania<sup>2,39,48</sup>. Z reguły, nieinwazyjna technika NIV powinna poprzedzać zastosowanie IV. W krajach europejskich i USA unika się stosowania IV (co kontrastuje z postępowaniem np. w Japonii). NIV początkowo jest stosowany jedynie w czasie snu-łagodząc hypowentylację. Gdy NIV staje się konieczna, również w czasie dnia, pojawia się silna psychologiczna i fizjologiczna zależność. Gdy NIV przestaje wystarczająco korygować

niewydolność oddechową i utlenowanie organizmu, należy rozważyć decyzję o podjęciu IV, lub o rozpoczęciu leczenia paliatywnego terminalnego okresu choroby (to ostatnie jest metodą z wyboru wg standardów europejskich<sup>8</sup>). Dzieje się tak wówczas wtedy, gdy NIV przestaje być efektywna na skutek zwiótczenia mięśni twarzy i nasilonego zespołu opuszkowego. Podejmując decyzję zastosowania IV, należy wziąć pod uwagę przede wszystkim wolę chorego, ale kolejny raz należy podkreślić, że chory musi być świadomym, iż zastosowanie IV jest sztucznym podtrzymywaniem jego życia, właściwie poza naturalne jego granice (czyli poza fazę terminalną choroby). Na tym etapie - chory praktycznie nie ma możliwości komunikowania się z otoczeniem, a jakość jego życia ciągle pozostaje zagadką.

Wielu chorych świadomie unika stosowania IV. Z punktu widzenia lekarza, stosowanie IV u chorych na SLA rodzi problemy natury etycznej (podstawowe pytanie: jak długo kontynuować IV?).

*Postępowanie u chorych w fazie terminalnej choroby.* Narastające objawy choroby, u świadomego swego stanu pacjenta, powodują nasilenie się lęku przed odejściem. Chorzy boją się śmierci, lękają się umierania; często pytają, co ich czeka w ostatnich chwilach.

Chory w stanie terminalnym ma prawo sam wybrać miejsce śmierci (dom, szpital, hospicjum). Jest to potwierdzeniem jego autonomii. W chwilach umierania chorego - ważne jest stosowanie zasad i metod opieki paliatywnej, o której już była mowa. Jasno i prosto należy dyskutować z chorym na temat nadchodzącego zakończenia życia, udzielić mu wsparcia duchowego, także zapewnić wsparcie religijne, jeśli chory życzy tego sobie.

Chorego w fazie terminalnej choroby należy wspomóc także farmakologicznie. Do łagodzenia niepokoju i terminalnej dezorientacji powodowanych przez hiperkapnię zaleca się stosowanie neuroleptyków np. Chlorpromazyna 12,5 mg, co 4 - 12 godzin, p.o., i.v. lub p.r.). W

zaburzeniach oddechowych (dyspnoe) i/lub bólu zaleca się stosowanie opioidów lub kombinacji opioidów z benzodwiazepinami. Dawki leków powinny być tak dobierane, żeby nie powodować groźnej dla życia depresji oddechowej<sup>13,51</sup>. W krótkich atakach nasilenia zaburzeń oddechowych stosuje się leki p-lękowe (Lorazepam 0,5-2,5 mg podjęzykowo)<sup>8</sup>. W zaburzeniach oddechowych trwających dłużej niż 30 minut należy podawać morfinę (2.5 mg po 4-6x/d)<sup>8</sup>. Przy nasilonych zaburzeniach oddechowych podaje się morfinę podskórną lub dożylnie zaczynając od 0.5 mg/godz i indywidualnie dobierając dawkę leku. Stosowanie tlenoterapii (nasila retencję CO<sub>2</sub>) zaleca się tylko jeśli wystąpi hipoksja<sup>8</sup>.

#### *SLA - terapia przyszłości?*

W świetle badań naukowych ostatnich lat, wydaje się, że polietiologiczny patomechanizm SLA, czy też ujęcie choroby jako kompleksu zdarzeń wykraczających li tylko poza selektywne uszkodzenie neuronów ruchowych, stwarza konieczność poszukiwania terapii przyczynowej ukierunkowanej jednocześnie na kilka zaburzonych biomechanizmów komórkowych oraz wielokomórkowy proces neurodegeneracyjny, dotyczący także komórek mikro-i astrogleju<sup>52</sup>. Jest to zapewne wyzwanie, tym bardziej aktualne, że wiele badań nad nowymi, potencjalnie skutecznymi w SLA lekami przynosi pozytywne efekty tylko w zwierzęcym modelu choroby (np. Minocyklina, Ceftriakson).

W tabeli 1 zamieszczono informacje dotyczące aktualnie prowadzonych badań lekowych u ludzi chorych na SLA w oparciu o informacje zawarte w amerykańskiej stronie internetowej [-www.alsa.org](http://www.alsa.org).

Tabela 1. Próby farmakoterapii w SLA w trakcie prób klinicznych lub badań eksperymentalnych.

<b>Tamoxifen</b>	lek hormonalny stosowany m.in. w raku płuc i sutka Stwierdzono, że przedłuża przeżycie w modelu mysim SLA. Trwają próby kliniczne w USA z użyciem Tamoxifenu u chorych na SLA.
<b>Thalidomid</b>	redukuje syntezę TNF-alpha i obecnie sprawdzana jest jego skuteczność u chorych na SLA.
<b>Minocyklina</b>	półsyntetyczna tetracyklina, która ma działanie neuroprotekcjne (hamuje aktywność kaspazy-1 i proces apoptozy), redukuje obumieranie komórek i przedłuża ich przeżycie w modelach zwierzęcych SLA, udaru mózgu, urazów, choroby Huntingtona i Parkinsona. Obecnie w USA, prowadzona jest III faza badań klinicznych z Minocykliną u chorych na SLA.
<b>Buspironu,</b>	lek przeciwłękowy, który naśladuje i stymuluje endogenną aktywność czynników neurotroficznych: NGF, BDNF. We wstępnych badaniach, na modelu mysim SLA, wykazano poprawę funkcji oddechowych myszy leczonych Buspironem w porównaniu ze zwierzętami nie leczonymi, w USA planowane jest badanie z jego użyciem.
<b>Ritonavir</b> <b>hydroksymocznik</b>	Ritonavir - lek antywirusowy stosowany w leczeniu infekcji HIV oraz hydroksymocznik -lek stosowany w leczeniu nowotworów, badane osobno w modelu mysim SLA przedłużają przeżycie myszy i zwalniają progresję choroby. Trwa rekrutacja chorych do badań klinicznych.
<b>IGF-1</b> <b>(Myotrophin™),</b>	czynnik wzrostu o istotnym działaniu neuroprotekcynym, który blokuje śmierć komórki oraz wspiera reinerwację mięśni, wzrost aksonów i ich regenerację. W badaniach w USA wykazano, że Myotrophin zwalnia progresję osłabienia mięśni u chorych na SLA, jednak badania przeprowadzone w Europie były negatywne. Stąd wznowienie prób klinicznych z Myotrophinem w USA
<b>AEOL 10150</b>	część małej molekuly nowej klasy katalitycznie działających antyoksydantów, zmniejszającej uwalnianie wolnych rodników tlenowych. W przedklinicznych badaniach na modelu zwierzęcym choroby wykazano zredukowanie uszkodzenia tkanek myszy z SLA po podaniu AEOL 10150.
<b>Ceftriaxon</b>	cefalosporyna III-ej generacji, działa na poziomie białek regulujących kwas glutaminowy, główny przekaźnik komórek nerwowych w OUN. W trakcie prób klinicznych u ludzi chorych na SLA
<b>Arimocloamol,</b>	stymulator białek szoku cieplnego jest kolejnym lekiem, który znajduje się w drugiej fazie oceny skuteczności u chorych na SLA. W modelu zwierzęcym choroby wykazano, że Arimocloamol zwalnia progresję w SLA (Kieran i wsp., 2004).
<b>AVP-923Neurodex</b>	preparat, który jest kombinacją Dextromethorphanu i Chinidyny , aktualnie jest testowanych w badaniach klinicznych ma zmniejszać nadmierne ślinienie

Poza proponowanymi powyżej kierunkami leczenia pojawiają się nadzieje na zastosowanie w SLA nowych metod terapeutycznych, jak: terapia genowa, stosowanie komórek macierzystych (embrionalnych i endogennych-celem odtworzenia nowych, funkcjonalnych neuronów), inhibitorów mRNA, neurotrofin<sup>52-54</sup>. Niestety, ramy tego opracowania nie pozwalają na szersze omówienie nowych metod terapii w SLA.

Wydaje się jednak, że kierunki przyszłych badań w terapii SLA zostały już jasno określone.

## Piśmiennictwo

1. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. i wsp. ALS Study Groups I and II. Long-term safety of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002;3(1):23-29.
2. Leigh P.N., Abrahams S., Al-Chalabi A. i wsp. The Management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2003; 70:Suppl IV, iv32-iv47.
3. Estevez AG, Stutzmann J-M., Barbeito L.: Protective effect of riluzole on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity in motoneuron-enriched cultures. *Eur J Pharmacol* 1995, 280, 47-53.
4. Rothstein JD, Kuncl RW.: Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 1995, 65, 643-651.
5. Miller R.G., Mitchell J.D., Lyon M., Moore D.H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS/motor neuron disease (MND)). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002.(2):CD001447.
6. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. i wsp. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994. 330:585-591.
7. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. i wsp. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet.* 1996; 347:1425-1431.
8. Andersen M.G., Borasio D., Dengler R. i wsp. FNS task force on Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with Good Practice Points. *Eur J Neurol.* 2005- *in press.*
9. Chio A., Mora G., Balzarino C., Mutani R. Interdisciplinary ALS Centres: Effect of survival and use of health services in a population-based survey. *Neurology* 2004a 62, Suppl 5:S23.003.
10. Chio A., Galletti R., Finocchiaro C. i wsp. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2004b; 75:645-647.
11. Traynor B.J., Alexander M., Corr B. i wsp. Effects of a multidisciplinary ALS clinic on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74:1258-1261.
12. Oliver D., Borasio G.D., Walsh D., eds. (2000). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis.* Oxford University Press, Oxford.
13. Mitsumoto H., Bromberg M., Johnston W. i wsp. Promoting excellence in end-of-life care in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord.* 2005; 6:145-154.

14. ForsheW D.A., Bromberg M.B. A survey of clinicians' practice in the symptomatic treatment of ALS. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*2003; 4: 258-263.
15. Talmi Y.P., Finkelstein Y., Zohar Y. Reduction of salivary flow in amyotrophic lateral sclerosis with Scopoderm TTS. *Head Neck*1.989; 11:565.
16. Giess R., Naumann M., Werner E. i wsp. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2000; 69:121-123.
17. Andersen P.M., Gronberg H., Frankzen L., Funegard . External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci.*2001b; 191:111-114.
18. Newall A.R., Orser R., Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci.*1996; 139 Suppl:43-4.
19. Brooks B.R., Thisted R.A., Appel S.H. i wsp. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan / quinidine: A randomized trial. The AVP-923 ALS Study Group *Neurology.* 2004;63 :1364-1370.
20. Poeck K. Pathologisches lachen und weinen bei bulber amyotrophischer lateralsklerose. *Deutsche Med Wochenschr.*1996; 94:310-314.
21. Iannaccone S., Ferini-Strambi L. Pharmacologic treatment of emotional lability. *Clin Neuropharmacol.*1996; 19:532-535 .
22. Schiffer R.B., Herndon R.M., Rudick R.A. Treatment of pathological laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med.*1985; 312:1480-1482.
23. Drory V.W., Goltsman E., Renik J.G. i wsp. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.*2001; 191:133-137.
24. Kesiktas N., Paker N., Erdogan N. i wsp. The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair.*2004; 18:268-273.
25. Diener H.C., Dethlefsen U., Dethlefsen-Gruber S. Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract.* 2002;56:243-246.
26. Hetta J., Jansson I. Sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1997; 244(4 Suppl 1): S7-9.
27. Leigh N., Ray-Chaudhuri K., Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry.* 1994; 57:886-896.
28. Montgomery G.K., Erickson L.M. Neuropsychological perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol-Clin.* 1987; 5(1): 61-81.
29. Bak T.H., Hodges J.R. The effects of motor neurone disease on language: further evidence. *Brain Lang.* 2004; 89:354-61.
30. Carrol T.S. Communication changes and challenges in ALS/MND. *J Speech Lang Pathol Audiol.* 1995; 19(4): 281-282.
31. Dengler R. Current treatment pathways in ALS: A European perspective. *Neurology.* 1999; 53: S4-10.
32. Gelinas D.F. Patient and caregiver communications and decisions, *Neurology.* 1997; 48: (suppl 4),9-14.

33. Chan C.W., Sinaki M. Rehabilitation management of the ALS patient In: Belsh JM, Schiffman PL, eds Amyotrophic lateral sclerosis : diagnosis and management for the clinician. Armonk ,NY Futura Publishing 1996; 315-331.
34. Mitsumoto H., Chad D.A., Piroo E.P. Amyotrophic lateral sclerosis, ed.FA. Davis Company – Philadelphia, 1998.
35. Ball L.J., Beukelman D.R., Pattee G.L. Communication effectiveness of individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *J Commun Disord.* 2004;37(3):197-215.
36. Murphy J.Communication strategies of people with ALS and their partners. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:121-126.
37. Hopkins LC, Tatrian GT, Pianta TF Management of ALS: respiratory care. *Neurology* 1996; 47(suppl2): 123 - S125
38. Nau KL, Bromberg MV, Forshew DA et al Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in a caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci* 1995; 129: 47 – 49
39. Miller R.G., Rosenberg J.A., Gelinas D.F. i wsp. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology.*1999; 52:1311-1323.
40. Desport J.C., Preux P.M., Truong C.T. i wsp. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; 1:91-96.
41. Mazzini L., Fagioli F., Boccaletti R. i wsp. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003; 4: 158-161.
42. Cogen R, Weinryb J Tube feeding. Providing the most nutrition with the least discomfort. *Postgrad Med* 1989; 85: 355 – 359.
43. Park RHR, Allison MC, Lang J et al Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *Br Med J* 1992; 304: 1406 – 1409.
44. Tomik B., Szczudlik A., Bobrzyński A. i wsp. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients with dysphagia. A preliminary report. *Neur. Neurochir. Pol.* 2002;36(5): 891-901.
45. Mathus-Vliegen L.M., Louwse L.S. i wsp. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc.* 1994; 40:463-469.
46. Heffernan C., Jenkinson C., Holmes T. i wsp. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5:72-83.
47. Thornton F.J., Fotheringham T., Alexander M. i wsp. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology.* 2002; 224:713-717.
48. Bourke S.C., Gibson G.J. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*2004 5:67-71.
49. Bourke S.C., Bullock R.E., Williams T.L. i wsp. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on the quality of life. *Neurology.* 2003; 61:171-177.
50. Cazzolli P.A., Oppenheimer E.A. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci.*1996; 139 Suppl:123-128.

51. Sykes N., Thoms A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology*.2003; 4:312-318.
52. Strong M.J., Kesavapany S., Pant H.C. The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(8):649-664.
53. Bruijn L.I., Houseweart M.K., Kato S. i wsp. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science*. 1998;281(5384):1851-1854.
54. Silani V., Leigh N. Stem therapy for ALS: hope and reality. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4(1):8-10.