

LINEE GUIDA VALUTATIVE SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia caratterizzata da sintomi e segni di degenerazione del I e II motoneurone, comportanti astenia e atrofia progressiva dei muscoli degli arti, toracici e addominali e ad innervazione bulbare. Nella SLA, meno frequentemente, possono essere coinvolte anche le funzioni sfinteriali, oculomotorie e cognitive.

Sono segnalate disfunzioni cognitive tra il 20% e il 50% dei casi e tra il 5% e il 15% si associa un quadro clinico di demenza fronto-temporale (relativa conservazione della memoria, cambiamenti precoci dei tratti di personalità, apatia o disinibizione, euforia, perseverazione nei compiti motori e cognitivi, comportamenti ritualistici e ripetitivi, eloquio ridotto).

In letteratura viene riportata un'incidenza variabile secondo l'area geografica: 0,43 nuovi casi/100000/ anno nell'Asia meridionale a 2,35 nuovi casi/anno/100000 nell'Europa occidentale. La prevalenza è di circa 6-8 casi per 100000 abitanti. L'incidenza aumenta con l'età fino ad avere un picco tra i 65-75 anni di età.

L'*exitus* avviene in media tra i 2 e i 4 anni dall'inizio dei sintomi; nel 5-10% dei casi è segnalato un decorso della durata di 10 anni o più. L'esordio dei sintomi avviene in media tra i 58 e i 63 anni nei casi sporadici di SLA-e tra i 43 e i 52 anni nei casi familiari di SLA (circa il 5-10% dei casi totali).

L'età avanzata e l'esordio bulbare sono ritenuti i più importanti fattori prognostici negativi. La SLA rientra, dunque, nel gruppo delle patologie rare (affetti meno di 5 soggetti su 10.000 residenti) secondo la legislazione europea (Regulation (EC) No 847/2000 of April 27, 2000.)

Nelle forme più tipiche l'esordio della malattia è caratterizzato da sintomi insidiosi quali stanchezza, ridotta tolleranza allo sforzo fisico, fascicolazioni, crampi, debolezza e atrofia muscolare in alcuni muscoli.

I primi segni obiettivabili si apprezzano, in genere, alla muscolatura distale di un arto superiore. Spesso il sospetto diagnostico è indotto da una triade tipica di segni costituita da astenia e atrofia delle mani e dell'avambraccio, lieve spasticità degli arti, iperriflessia generalizzata e assenza di disturbi e/o deficit sensitivi.

Progressivamente si diffondono le fascicolazioni e l'atrofia muscolare con coinvolgimento anche della parte prossimale degli arti e dei muscoli ad innervazione bulbare con conseguente interessamento delle funzioni della fonazione e della deglutizione.

L'*exitus* avviene, in genere, per l'insufficienza respiratoria dovuta all'astenia del diaframma e della restante muscolatura ausiliaria alla dinamica ventilatoria.

La *etiopatogenesi* della SLA non è chiara. Sono state formulate diverse ipotesi.

- eccitotossica: eccesso di trasmissione eccitatoria glutammatergica mediata da ridotto funzionamento dei meccanismi di clearance neurotrasmettitoriale sinaptica responsabile di un aumento di uptake di Calcio con effetti tossici;
- danno ossidativo: questa ipotesi è basata in parte sull'osservazione che nel 20% dei casi di tipo familiare è stata trovata una mutazione del gene SOD1 (superossidodismutasi) che codifica per un enzima antiossidante.

- fattori genetici: sono state identificate diversi geni implicati nella etiopatogenesi della SLA che sono raggruppabili nelle seguenti categorie:

a) Geni che alterano la proteostasi e il controllo di qualità delle proteine

b) Geni che alterano la stabilità, la funzione e il metabolismo dell'RNA

c) Geni che disturbano la dinamica del citoscheletro nell'assone e nel terminale del motoneurone

I geni che risultano mutati più di frequente sono:

- C9orf 72 che sembra essere il gene più frequentemente mutato in Europa e negli Stati Uniti ed è associato anche a una percentuale (25%) di casi di Demenza fronto-temporale; il difetto si trasmette con modalità autosomica dominante;
- SOD1 è il secondo gene implicato per ordine di frequenza, l'enzima codificato ha un'importante funzione antiossidante nel citoplasma;
- TARDBP codifica la sintesi di una proteina che regola la trascrizione, il trasporto e la stabilità dell'mRNA la cui alterazione determina la presenza di inclusioni citoplasmatiche anomale;
- FUS che codifica la sintesi di una nucleo proteina che regola l'espressione genica dell'mRNA quali complessivamente rendono ragione del 70% delle forme familiari e del 10% delle forme sporadiche.

Sono stati anche ipotizzati meccanismi di tipo autoimmune, infettivo e tossico con una molteplicità di meccanismi patogenetici ipotizzati che potrebbe rendere ragione delle difficoltà nell'individuare strategie terapeutiche.

CRITERI DIAGNOSTICI

Come previsto dal Decreto Ministeriale N° 279 del 18 maggio 2001, la SLA rientra nell'elenco delle patologie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. Per consentirne un'identificazione univoca ai fini dell'esenzione la SLA è stata associata ad uno specifico codice di 6 caratteri (codice di esenzione): **RF0100**. In relazione al suddetto Decreto Ministeriale le Regioni hanno identificato dei Presidi per Malattie Rare per il rilascio della Certificazione di Malattia Rara con il relativo codice di esenzione e del piano terapeutico.

Nella seguente tabella sono riportati i criteri diagnostici tratti da *EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS)*, European Journal of Neurology, 2012, 19, pagg. 360-375.

Criteri diagnostici rivisitati <i>El Escorial</i>
SLA clinicamente definita: segni clinici di interessamento di I e II motoneurone o segni elettrofisiologici, in tre regioni
SLA clinicamente definita con supporti laboratoristici: segni clinici di interessamento di I o II motoneurone in una regione con paziente portatore di mutazione patogenetica del gene SOD1
SLA clinicamente probabile: evidenze cliniche o elettrofisiologiche di interessamento di I e II motoneurone in due regioni con alcuni dei segni di I motoneurone rostrali rispetto a quelli di II motoneurone
SLA clinicamente possibile: segni clinici o elettrofisiologici di I e II motoneurone in una sola regione, o Segni di I motoneurone in almeno due regioni, o Segni di I e II motoneurone in due regioni in assenza di segni di I motoneurone rostrali a quelli di II motoneurone. Gli studi di laboratorio e le neuroimmagini devono escludere altre diagnosi.

Recentemente sono stati proposti criteri diagnostici che consentono un ulteriore miglioramento della qualità diagnostica:

Criteri diagnostici di Awaji-Shima aggiornati secondo Geevasinga et al
Slia definita: evidenza clinica o elettrofisiologica di segni di I e II motoneurone in regione bulbare e almeno in due regioni spinali, o segni di I e II motoneurone in tre regioni spinali
Slia probabile: evidenza clinica o elettrofisiologica di segni di I e II motoneurone in almeno due regioni con alcuni segni di I motoneurone rostrali rispetto ai segni di II motoneurone
Slia probabile: con supporto di esami di laboratorio: evidenza clinica di segni di I e II motoneurone in una regione con evidenza elettrofisiologica di segni di II motoneurone in 2 regioni
Slia possibile: evidenza clinica o elettrofisiologica di segni di I e II motoneurone in una sola regione, o solo segni di I motoneurone in due o più regioni, o segni di II motoneurone rostrali rispetto ai segni di I motoneurone

In buona sostanza per porre diagnosi di SLA occorre l'evidenza di:

- degenerazione del II motoneurone (clinica, elettrofisiologica o neuropatologica)
- degenerazione del I motoneurone (clinica)
- progressività della diffusione dei segni o sintomi

E', inoltre, necessario che non vi siano evidenze elettrofisiologiche e patologiche di altre malattie che possano spiegare il quadro clinico e di segni neuroradiologici ascrivibili ad altre patologie compatibili con il quadro clinico.

Le regioni sono quella craniobulbare, cervicale (arti superiori), toracoaddominale, lombosacrale (arti inferiori).

I segni di I motoneurone sono: aumento dei riflessi osteotendinei, tono spastico, riflessi patologici (Babinski, Hoffman...).

I segni di II motoneurone sono: ipostenia, atrofia, fascicolazioni.

Le metodiche elettrofisiologiche utilizzate sono l'Elettromiografia che può documentare segni di denervazione, rimodellamento dell'unità motoria con aumento della durata dei potenziali d'azione, l'Elettroencefalografia che in genere mostra nessuna o modeste alterazioni delle Velocità di Conduzione Nervosa, la Stimolazione Magnetica Transcranica che può mostrare riduzioni di ampiezza del tratto corticospinale e alterazioni del tempo di conduzione centrale.

Esistono alcune varianti della SLA rappresentate da:

- Sclerosi Laterale Primaria: caratterizzata da un interessamento del I motoneurone e con decorso lento e sopravvivenza superiore ai 10 anni
- Atrofia Muscolare Progressiva: caratterizzata da un interessamento del II motoneurone e con decorso lento e sopravvivenza superiore ai 5 anni
- Paralisi Bulbare Progressiva: caratterizzata dalla paralisi rapidamente progressiva dei muscoli masticatori, del faringe e della lingua con conseguente disfagia, disartria, disfonia e difficoltà della masticazione.

Le terapie utilizzate nella SLA sono di tipo sintomatico: anticolinesterasici, antispastici, anticolinergici per la scialorrea, fisiochinesiterapia, sussidi meccanici ed elettronici, PEG, sostegno psicologico, assistenza ventilatoria, antidepressivi e farmaci per il trattamento del dolore.

L'uso del Riluzolo, un farmaco ad azione antilutammिनergica, ha dimostrato un aumento della sopravvivenza tra i 3 e i 6 mesi.

La scala funzionale più usata in ambito clinico è la ASLFRS-R:

1) Linguaggio

- 4 Processo fonatorio normale
- 3 Alterazione evidenziabile del linguaggio
- 2 Linguaggio comprensibile con necessità di ripetizioni
- 1 Necessità di comunicazione non verbale associata al linguaggio
- 0 Comunicazione impossibile

2) Salivazione

- 4 Normale
- 3 Lieve aumento di salivazione; può avere perdita di saliva notturna
- 2 Moderato eccesso di salivazione; può avere minima perdita di saliva
- 1 Marcato eccesso di salivazione con perdita di saliva
- 0 Marcata perdita di saliva; richiede uso costante del fazzoletto

3) Deglutizione

- 4 Normale
- 3 Iniziali problemi alimentari occasionalmente va di "traverso"
- 2 Necessità di modificazioni della consistenza della dieta
- 1 Necessità di alimentazione enterale supplementare
- 0 Alimentazione esclusivamente parenterale o enterale

4) Scrittura

- 4 Normale
- 3 Parole leggibili con scrittura lenta o approssimativa
- 2 Non tutte le parole sono leggibili
- 1 Capace di impugnare la penna ma non di scrivere
- 0 Incapace di impugnare la penna

5a) Utilizzo delle posate (alimentazione per via orale)

- 4 Normale
- 3 Rallentato ed impacciato, non necessita di aiuto
- 2 Può tagliare il cibo, sebbene lento ed impacciato; in alcuni casi necessita di aiuto
- 1 Il cibo deve essere tagliato da altri, può alimentarsi da solo lentamente
- 0 Deve essere imboccato

5b) Manipolazione (nel caso di alimentazione per PEG)

- 4 Normale
- 3 Rallentato e impacciato ma non necessita di aiuto
- 2 Necessità di aiuto con dispositivi di fissaggio e chiusura
- 1 Fornisce minima collaborazione al caregiver
- 0 Totale dipendenza dal caregiver

6) Abbigliamento e igiene personale

- 4 Normale
- 3 Indipendenza con fatica o con ridotta efficacia
- 2 Assistenza intermittente o modalità sostitutive
- 1 Necessità di assistenza per la cura della persona
- 0 Totale dipendenza

7) Girarsi nel letto e coprirsi con lenzuola e coperte

- 4 Normale
- 3 Lento e impacciato ma non necessità di aiuto
- 2 Può girarsi o aggiustare le lenzuola da solo, ma con grande difficoltà
- 1 Può iniziare il movimento ma non può girarsi o sistemarsi le coperte da solo
- 0 Necessita totalmente assistenza

8) Deambulazione

- 4 Normale
- 3 Iniziali difficoltà della deambulazione
- 2 Cammina con assistenza (con ausilio o ortesi)
- 1 Movimenti non finalizzati alla deambulazione
- 0 Nessun movimento utile e finalizzabile degli arti inferiori

9) Salire le scale

- 4 Normale
- 3 Lentamente
- 2 Lieve instabilità o fatica
- 1 Necessità di assistenza (compreso mancorrente)
- 0 Non è in grado

10) Respirazione

- 4 Normale
- 3 Dispnea quando cammina
- 2 Dispnea concomitante a una o più delle seguenti azioni: mangiare, lavarsi, vestirsi
- 1 Dispnea a riposo, difficoltà a respirare quando si siede o si sdraia
- 0 Significativa difficoltà con indicazione all'uso di supporto respiratorio meccanico

11) Ortopnea

- 4 Normale
- 3 Qualche difficoltà notturna con respiro più corto, non usa più di 2 cuscini
- 2 Necessità di più di due cuscini per dormire
- 1 Può dormire seduto
- 0 Incapace di dormire

12) Insufficienza Respiratoria

- 4 Assente
- 3 Intermittente uso di strumenti a ventilazione assistita a due livelli (BiPap)
- 2 Uso continuo di BiPap durante la notte
- 1 Uso continuo di BiPap di notte e di giorno
- 0 ventilazione meccanica invasiva con intubazione o tracheostomia

Lo score va da 0 a 48.

Uno studio (F.Kimura et al. *Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS*. Neurology 2006;66:265-267.) dimostra che un punteggio inferiore a 38 alla ASLFRS-R alla prima valutazione correla significativamente con una più veloce progressività della patologia rispetto ai punteggi che vanno da 38 a 48.

Si delinea così una situazione di criticità clinica che induce a mettere velocemente in atto tutti i necessari presidi assistenziali.

VALUTAZIONE MEDICO LEGALE

La ASLFRS-R può essere considerata un utile strumento di ausilio nella valutazione medico legale. Deve essere premesso che la valutazione medico legale deve prendere in considerazione ogni eventuale comorbilità con particolare attenzione alla eventuale presenza di deficit cognitivi.

E' del tutto ovvio che un eventuale deficit della deambulazione comportante la necessità di aiuto permanente di un accompagnatore comporterà il riconoscimento della **indennità di accompagnamento** a prescindere dai punteggi ottenuti negli altri items così come il ricorso a ventilazione meccanica invasiva (punteggio 0 nell'item Insufficienza Respiratoria della ASLFRS-R) identifica la necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita.

Si ritiene che, in presenza di diagnosi di SLA definita o probabile, secondo i criteri di El Escorial sopra riportati, con punteggio alla ASLFRS-R tra 48 e 38 il giudizio medico legale debba essere:

-INVALIDO con TOTALE e permanente inabilità lavorativa: 100% art.2 e 12 L 118/71

o

-INVALIDO ultrasessantacinquenne con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni ed i compiti propri della sua età (L.509/88.124/98) grave 100%.

-nei casi di SLA possibile con punteggio tra 48 e 38, in considerazione del fatto che non è utilizzabile il criterio prognostico, si deve valutare il singolo caso in base ai deficit funzionabili obiettivabili.

-nei casi di SLA definita o probabile o possibile con punteggio alla ASLFRS-R inferiore a 38 e superiore a 31, fermo restando quanto considerato in premessa circa la deambulazione, l'Assistito dovrà essere considerato nella condizione di necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti

quotidiani della vita per punteggi di 0 o 1 in uno degli items deglutizione, utilizzo delle posate-manipolazione in caso di PEG, abbigliamento e igiene personale, insufficienza respiratoria.

-nei casi di SLA definita con diritto all'indennità di accompagnamento dovrà essere applicato il DM 2 agosto 2007 voce 8.

-nei casi di SLA definita o probabile o possibile con punteggi pari o inferiori a 31 l' Assistito dovrà essere considerato nella condizione di necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita.Nei casi di SLA definita dovrà essere applicato il DM 2 agosto 2007 voce 8.

Per quanto attiene alla valutazione medico legale dell'Handicap di cui alla **Legge 104/92** si ritiene che:

- nei casi di SLA definita l'Assistito debba considerarsi portatore di Handicap grave art. 3 comma 3 L.104/92;

- nei casi di SLA probabile o possibile con punteggi inferiori a 38 alla ASLFRS-R l'Assistito debba considerarsi portatore di handicap grave art. 3 comma 3 L. 104/92 con eventuali indicazioni di rivedibilità che dovranno essere previste solo nei casi di dubbia evolutività dei sintomi e segni.

Si raccomanda, inoltre, la puntuale attestazione dei requisiti sanitari secondo quanto previsto dall'art 4 del D.L. 9 febbraio 2012, n. 5 e si rimanda alla pubblicazione della Commissione Medica Superiore presente sul sito internet INPS

Si raccomanda, infine, la piena applicazione di quanto previsto al punto 3.1 della Circolare INPS 131/2009 - **indicazione di eventuali patologie gravi previste nell'allegato al DM 2.8.2007 (al fine di contenere i tempi di convocazione entro 15 giorni)**- laddove il certificato medico introduttivo alla domanda riporti la diagnosi di SLA.

Deve essere ricordato, inoltre, che il Legislatore **con Decreto del 14 aprile 2022 del Ministero dell'Economia e delle Finanze ha esplicitamente aggiunto al punto 8 del DM 2 agosto 2007 tra l'elenco di patologie per le quali sono esclusi accertamenti di controllo e di revisione in ambito assistenziale la "malattia del motoneurone"**

Si riportano in forma sinottica le proposte valutative:

SLA definita o probabile con punteggio Alla ASLFRS-R tra 48 e 38	-INVALIDO con TOTALE e permanente inabilità lavorativa: 100% art.2 e 12 L 118/71 -INVALIDO ultrasessantacinquenne con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni ed i compiti propri della sua età (L.509/88.124/98) grave 100%
SLA possibile con punteggio alla ASLFRS-R tra 48 e 38	Percentuale di invalidità determinate in base ai deficit funzionali obiettivabili
SLA definita, probabile, possibile con punteggio alla ASLFRS-R tra 37 e 32	Indennità di accompagnamento con punteggi di 0 o 1 in uno degli items 3-5a-5b-6-10. Nei casi di SLA definita attribuzione di DM 2 agosto 2007 voce 8
SLA definita	Portatore di Handicap art 3 comma 3 L.104/92
SLA probabile o possibile con punteggi alla ASLFRS-R inferiori a 38	Portatore di Handicap art 3 comma 3 L.104/92. L'indicazione di rivedibilità deve essere limitata ai casi con dubbia evolutività dei sintomi

Il VicePresidente della Commissione Medica Superiore
Angelo Moroni

Il Presidente della Commissione Medica Superiore
Raffaele Migliorini

BIBLIOGRAFIA

The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function.

Jesse M. Cedarbaum,*, Nancy Stambler, Errol Maltb, Cynthia Fullerb, Dana Hiltb, b b 1 Barbara Thurmond, Arline Nakanishi, BDNF ALS Study Group (Phase III Journal of the Neurological Sciences 169 (1999) 13–21

La Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale predice la sopravvivenza nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica in ventilazione meccanica invasiva*

Daniele Lo Coco, MD; Santino Marchese, MD; Vincenzo La Bella, MD, PhD; Tommaso Piccoli, MD; Albino Lo Coco, MD (CHEST Edizione Italiana 2007; 3:43-48)

EFNS GUIDELINES

EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force European Journal of Neurology 2012, 19: 360–375

The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Peter M.Andersena, Sharon Abrahamsb, Gian D. Borasioc, Mamede de Carvalhod, Adriano Chioe, Philip Van Dammeff, Orla Hardimang, Katja Kollweh, Karen E. Morrisoni, Susanne Petrih, Pierre-Francois Pradatj, Vincenzo Silanik, Barbara Tomikl, Maria Wasnerm and Markus Webern

Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology*® 2009;73:1218–1226

R.G. Miller, MD, FAAN, C.E. Jackson, MD, FAAN, E.J. Kasarskis, MD, PhD, FAAN, J.D. England, MD, FAAN D. Forshef, RN W. Johnston, MD S. Kalra, MD J.S. Katz, MD H. Mitsumoto, MD, FAAN J. Rosenfeld, MD, PhD, FAAN C. Shoosmith, MD, BSc M.J. Strong, MD S.C. Woolley, PhD

Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology*® 2009;73:1227–1233

R.G. Miller, MD, FAAN C.E. Jackson, MD, FAAN E.J. Kasarskis, MD, PhD, FAAN J.D. England, MD, FAAN D. Forshef, RN W. Johnston, MD S. Kalra, MD J.S. Katz, MD H. Mitsumoto, MD, FAAN J. Rosenfeld, MD, PhD FAAN C. Shoosmith, MD, BSc M.J. Strong, MD S.C. Woolley, PhD

Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease & Clinical Diagnosis of Sporadic ALS [Jeffrey M. Statland](#), MD,¹ [Richard J. Barohn](#), MD,¹ [April L. McVey](#), MD,¹ [Jonathan Katz](#), MD,² and [Mazen M. Dimachkie](#), MD¹ [Author information Copyright and License information Disclaimer](#) *Neurol Clin.* 2015 Nov; 33(4): 735–748

Journal of the Neurological Sciences 169 (1999) 13–21

www.elsevier.com/locate/jns

The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function

Jesse M. Cedarbaum^{a,*}, Nancy Stambler^a, Errol Maltab^a, Cynthia Fuller^b, Dana Hiltb^b, Barbara Thurmond^c, Arline Nakanishi^d, BDNF ALS Study Group (Phase III)

Sclerosi laterale amiotrofica

http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=1&area=M

alattie_del_sistema_nervoso

http://www.aisla.it/wp-content/uploads/2017/08/DCA_045_18lug2017_PDTA_SLA_All_01.pdf

Sclerosi laterale amiotrofica e patologie neurodegenerative. Percorso diagnostico terapeutico ASReM

Nature. 2016 Nov 10;539(7628):197-206. doi: 10.1038/nature20413.

Decoding ALS: from genes to mechanism.

[Taylor JP¹](#), [Brown RH Jr²](#), [Cleveland DW^{3,4}](#).

Int J Epidemiol. 2017 Feb 1;46(1):57-74. doi: 10.1093/ije/dyw061.

Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis.

[Marin B^{1,2,3,4,5,6}](#), [Boumediene F^{1,2,3}](#), [Logroscino G^{5,6}](#), [Couratier P^{1,2,7}](#), [Babron MC^{8,9}](#), [Leutenegger AL^{8,9}](#), [Copetti M¹⁰](#), [Preux PM^{1,2,3}](#), [Beghi E⁴](#).

Handb Clin Neurol. 2016;138:225-38. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.

The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis.

[Talbott EO¹](#), [Malek AM²](#), [Lacomis D³](#).

Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1):37-45. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.002. Epub 2015 Dec

22. **Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature.**

[Couratier P¹](#), [Corcia P²](#), [Lautrette G³](#), [Nicol M³](#), [Preux PM⁴](#), [Marin B⁴](#).

Br Med Bull. 2016 Sep;119(1):87-98. doi: 10.1093/bmb/ldw026. Epub 2016 Jul 22.

Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.

[Morgan S¹](#), [Orrell RW²](#).

Nat Rev Neurol. 2016 Nov;12(11):651-661. doi: 10.1038/nrneurol.2016.140. Epub 2016 Sep

23. **Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS.**

[Geevasinga N¹](#), [Menon P¹](#), [Özdinler PH²](#), [Kiernan MC³](#), [Vucic S¹](#).

Neurology, August 16, 2016; 87 (7) ARTICLE

Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis

A multicenter prospective study Nimeshan Geevasinga, Parvathi Menon, Daniel B. Scherman, Neil Simon, Con Yiannikas, Robert D. Henderson, Matthew C. Kiernan, Steve Vucic