

Perspectivas en la esclerosis lateral amiotrófica

J. Martí-Fàbregas, L. Barraquer

*Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universidad Autónoma (Barcelona).*

(Rev Med Univ Navarra 1994; 39: 109-116).

Introducción

A pesar de haber transcurrido más de un siglo desde que Charcot sentara las bases clínicas y patológicas de una entidad a la que denominó Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), los conocimientos actuales sobre su etiología y tratamiento son claramente insatisfactorios. La ELA sigue siendo un enigma cuya resolución desafía a la Medicina moderna, que contempla impotente la debilidad progresiva que afecta a estos infortunados pacientes y que les llevará inexorablemente a un desenlace fatal en un plazo de pocos años. A pesar de tratarse de una enfermedad infrecuente, Bradley (1) ha calculado que con una incidencia de 2/10⁵, un núcleo familiar de 3 generaciones, si cada individuo tiene 2 hermanos y el tiempo de generación es de 20 años, 1 de cada 100 individuos tendrá en el transcurso de su vida un miembro del núcleo familiar afectado por la enfermedad.

En el transcurso de los años, se han planteado diversas hipótesis etiopatogénicas y se han llevado a cabo múltiples ensayos terapéuticos (1-5). La introducción de una nueva teoría o los resultados iniciales de los ensayos ha creado siempre expectativas optimistas que más tarde han debido abandonarse para devolvernos a la triste realidad. Sin embargo, de todos estos «fracasos» han podido extraerse conclusiones que limitan la dirección a seguir y que nos permiten contemplar con esperanza el futuro más o menos inmediato.

En este artículo revisamos las tendencias que sigue la investigación actual sobre esta enfermedad.

Límites nosológicos

Existe cierta confusión en la nomenclatura referente a esta enfermedad. Algunos autores prefieren utilizar el término Enfermedad de la Motoneurona (EMN), en singular, para referirse a aquella enfermedad en la que degeneran selectivamente la primera motoneurona (o motoneurona superior) y/o la segunda motoneurona (o motoneurona inferior) (6). Este término permite englobar los casos de degeneración restringida a la motoneurona inferior (Atrofia Muscular Progresiva), los limitados a la motoneurona superior (Esclerosis Lateral Primaria) y aquellos en que degeneran ambas motoneuronas (Esclerosis Lateral Amiotrófica). El término Parálisis Bulbar Progresiva se emplea para referirse a aquellos casos en que únicamente existen síntomas y signos de degeneración de las motoneuronas del tronco cerebral. Se trataría, por tanto, de un espectro de presentación de diversas formas de la misma enfermedad (4, 7). Este concepto parece aceptado actualmente por la mayoría de autores, aunque existen ciertas diferencias entre las diversas entidades que no permiten asumir esta clasificación como definitiva. El hecho de que la ELA sea con diferencia *la forma más frecuente* de EMN motiva que algunos autores usen ambos términos como *sinónimos*. Otra fuente de confusión es el uso del término Enfermedades de las Motoneuronas (en plural), para referirse a cualquier enfermedad en que se afecten las motoneuronas de forma primaria (por ejemplo atrofia muscular espinal) o secundaria (por ejemplo electrocución, siringomielia, irradiación, etc.).

En este artículo utilizaremos el término ELA como sinónimo de EMN.

Teorías etiopatogénicas

Cuando se aportan múltiples teorías para explicar una misma enfermedad, suele ocurrir que ninguna de ellas es suficiente para explicar en su totalidad los datos de que se dispone. Esta es probablemente la situación en que nos encontramos en la ELA, aunque cualquiera de las teorías presentadas es atractiva. Debe darse explicación a datos epidemiológicos (por ejemplo, la incidencia homogénea universal salvo los focos epidémicos, la preferencia para afectar a varones o la existencia de un 10% de casos de ELA familiar), clínicos (por ejemplo, la preferencia por afectar a determinados músculos y respetar a otros) o patológicos (por ejemplo, la selectividad en la destrucción de una población neuronal). Enumeraremos a continuación las teorías que consideramos más relevantes.

1) Alteración en el metabolismo del glutamato

Esta teoría ha sido propugnada por Plaitakis (8), en base a los niveles de glutamato aumentados en LCR y disminuidos en cerebro y médula espinal de pacientes con ELA (9-11), aunque no todos los autores coinciden en encontrar dichas anomalías (12). El glutamato pertenece a una familia de aminoácidos llamados excitotóxicos por actuar como neurotransmisores excitadores, y poder ocasionar la muerte de la neurona postsináptica por exceso de estimulación. La degeneración selectiva de la población de motoneuronas se explicaría por la acción moduladora local de la glicina (13). De forma similar, el tóxico causante del latirismo es un aminoácido excitóxico (L-BOAA) (14), y se ha pretendido que en la semilla de la *Cycas Circinalis* (implicada en los focos epidémicos de Guam) el aminoácido excitador aislado (L-BMAA) podría ser la causa de la enfermedad (15). La vía del glutamato como mecanismo lesional está mediada por la interacción con los receptores N-MDA (N-metil-D-aspartato) y no-N-MDA (AMPA/kainato) (16). Plaitakis comunicó los resultados positivos de un ensayo con aminoácidos ramificados (L-Leucina, L-isoleucina y L-valina) (17), los cuales actuarían estimulando el glutamato deshidrogenasa, enzima encargada de la destrucción del glutamato, cuya actividad se encuentra disminuida en la ELA (8). Sin embargo, la metodología de este ensayo fue ampliamente criticada (18-20) y sus resultados no han podido ser replicados (21), a pesar de que está en marcha un estudio multicéntrico. Tampoco han sido efectivos la L-Treonina

(22) o el uso de un antagonista selectivo del receptor N-MDA (el antitusígeno dextrometorfano [23]). Un espadarazo reciente a esta teoría es la localización en el cromosoma 21 (en el cual se encuentra el gen responsable de los casos de ELA familiar [24]) de un gen responsable de la subunidad GluR5 de los receptores no-N-MDA (25), que haría a las motoneuronas más sensibles a la acción neurotóxica del glutamato, explicando por tanto el fenómeno de la selectividad neuronal. También destacamos que al aplicar LCR de pacientes con ELA a cultivos neuronales, disminuye la supervivencia neuronal (26) y que este efecto neurotóxico puede bloquearse con antagonistas de los receptores AMPA/kainato, pero no con antagonistas del receptor N-MDA, pasando por tanto el *protagonismo* a la búsqueda de antagonistas para los receptores no-N-MDA (27). En definitiva, la hipótesis del glutamato goza actualmente de gran aceptación, aunque los datos apoyados no son concluyentes (28). Sus implicaciones terapéuticas (uso de nuevos antagonistas o modificación del metabolismo del glutamato) son evidentes (29).

2) Teoría de los radicales libres

Desde hace años, los radicales libres se han considerado como posibles agentes lesivos para las neuronas, en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o en el proceso de envejecimiento (30-34). Incluso se han llevado a cabo ensayos con fármacos antioxidantes, sin resultados concluyentes (35). En resumen, los radicales libres producidos por el metabolismo del oxígeno (los superóxidos) deben convertirse en condiciones normales, y gracias entre otros recursos a la enzima superóxido-dismutasa, en oxígeno y agua oxigenada, la cual a su vez debe ser eliminada. Recientemente, en la mayoría de familias (no todas) con ELA familiar se detectó una mutación para el gen del enzima SOD Cu-Zn (superóxido-dismutasa Cobre-Zinc) (36), localizado en el cromosoma 21, y que se traduce por una disminución en la actividad del citado enzima en los pacientes (37). Dicho hallazgo supone una auténtica revolución en la concepción de la ELA, aunque no se conoce la actividad de la enzima en los casos esporádicos (en los cuales no existe la mutación [38]), ni cómo dicha mutación puede traducirse en una muerte selectiva neuronal, ya que el enzima se encuentra ampliamente distribuido por toda la economía. Una explicación para la selectividad podría ligarse con la anterior teoría: En efecto, un exceso de estimulación glutaminérgica activaría a la xantino-oxidasa, enzima responsable de la producción de superóxidos. La ac-

ción tóxica de los superóxidos no podría contrarrestarse ya que el enzima encargado de eliminarlos (SOD) no funcionaría correctamente (39). Estamos a la espera de ensayos con productos que disminuyan la acción de la xantino-oxidasa o aumenten la actividad de la SOD (40-42).

3) Teoría autoinmune

Esta teoría se sustenta sobre un acúmulo reciente de datos a favor de trastornos inmunitarios en esta enfermedad (43), entre las que figuran: El aumento en la incidencia de paraproteinemias (44-46) y linfomas (47), la detección en algunos pacientes de anticuerpos anti-gangliósidos (48) (aunque algunos autores no han replicado este hallazgo), el desarrollo de un modelo experimental de ELA obtenido a partir de la inmunización de animales de experimentación con extractos de asta anterior (49), la detección de anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio de la unión neuromuscular (50), la inhibición de la reinervación de terminales nerviosas mediante el suero de pacientes (51) o la asociación superior a la esperada de enfermedades autoinmunes en los pacientes y sus familiares (52). A pesar de ser una hipótesis atractiva, juegan en su contra la ausencia de respuesta a los tratamientos inmunosupresores ensayados (53-58), la ausencia de reacción inflamatoria en los tejidos (aunque recientes estudios parecen sugerir lo contrario [59-60]) o los estudios normales de función linfocitaria. Todo ello hace imposible discernir en la actualidad si las alteraciones halladas son fenómenos primarios o epifenómenos.

4) Tóxicos

El concepto de la ELA como enfermedad causada por la acción de un neurotóxico exógeno ha disfrutado de múltiples candidatos a lo largo de los años, aunque ninguno de ellos haya demostrado de forma concluyente su protagonismo (61-62). Los tóxicos propuestos han sido a menudo el resultado de estudios epidemiológicos (63-64) y se ven reforzados por la demostrada disminución en la capacidad detoxificadora hepática de estos pacientes (65-66). La interacción con otros factores poco conocidos podría aumentar la patogenicidad de un tóxico, que sería directa o indirecta (por ejemplo, impidiendo la función de un enzima esencial para la supervivencia neuronal). Los tóxicos más comúnmente invocados han sido los metales pesados, especialmente el plomo (61, 62, 67, 68). Los ensayos con quelantes han sido infructuosos. El estudio de los focos epidémicos ha hecho pensar en la semilla de

la planta *Cycas circinalis* (que contiene un aminoácido neuroexcitotóxico, L-BMAA) (15). Spencer describió que la administración de grandes cantidades de este producto a primates desencadenaba una enfermedad parecida a la humana, aunque los efectos en animales son subagudos y reversibles y posteriormente estos estudios no han podido repetirse (69). Aunque parezca simplista, no puede descartarse absolutamente que la ELA sea consecuencia del contacto con un tóxico aún no determinado. Por otra parte, algunos autores han pretendido aislar en el suero de pacientes un tóxico endógeno circulante (70-72) que sería el responsable de la muerte neuronal al ser transportado retrógradamente hacia el cuerpo neuronal por el axón, gracias a la ausencia de barrera hematoencefálica en la unión neuromuscular. Dichos hallazgos tampoco han podido ser confirmados (73-76).

5) Virus

La conocida vulnerabilidad selectiva de las motoneuronas a la infección por el virus de la poliomielitis (77), ha hecho de éste un candidato ideal para explicar la enfermedad. Sin embargo, los datos epidemiológicos, serológicos, de microscopía electrónica o de aislamiento de virus no han conseguido demostrar una relación convincente, y también han sido negativos para una larga serie de otros virus examinados (78-82). La comunicación de la transferencia de la enfermedad a primates (83) a partir de tejidos de pacientes con ELA tampoco ha podido repetirse (84). Los tratamientos antivíricos ensayados han sido ineficaces (4, 85-89). Tras la descripción de un caso de ELA en un paciente con SIDA (90) y con la demostración de que la infección por HTLV-I podría en ocasiones traducirse con un cuadro clínico parecido a la ELA (91), se ha intentando implicar a los retrovirus (especialmente HIV, HTLV-I y HTLV-II) como causa de la enfermedad (47, 92, 93), aunque la búsqueda de secuencias retrovirales en pacientes con ELA ha sido repetidamente negativa (94, 95). En conclusión, *los apoyos en favor de una infección viral convencional en la ELA son débiles*, aunque no puede excluirse rotundamente que la enfermedad sea una consecuencia tardía de una infección precedente, sea causada por un virus desconocido, o pueda ser secundaria a una infección con una partícula priónica (96-98).

6) Déficit de factor trófico

Por analogía con el factor de crecimiento nervioso descrito por Levi-Montalcini (99) (un factor trófico

esencial para la supervivencia de las neuronas simpáticas), se ha postulado la existencia de un factor trófico específico para la motoneurona que sería elaborado en el músculo y transportado retrógradamente hasta el cuerpo neuronal, donde ejercería su actividad moduladora (100). El déficit de este hipotético factor, motivado por una variedad de posibles mecanismos (inmunológico, genético, tóxico, abiotrófico, etc.) explicaría la degeneración selectiva de esta población neuronal. Existen sólidos argumentos teóricos sobre la existencia de este factor (o factores) (101-103), pero no ha podido aislarse, por lo que esta teoría sigue constituyendo una especulación. Los principales argumentos son: 1) La demostración de que el músculo esquelético contiene sustancias que mejoran la supervivencia de las motoneuronas en cultivo (104, 105); 2) Durante el desarrollo embrionario la cantidad de motoneuronas que mueren fisiológicamente depende de la masa muscular a inervar, y sólo sobreviven las que consiguen inervar fibras musculares (106, 107); 3) La adición de extractos de músculo embrionario a embriones de pollo en desarrollo durante el período de muerte neuronal fisiológica reduce el número de neuronas que degeneran (108), y se ha caracterizado alguna proteína muscular con actividad trófica (109, 110). La hipótesis del factor trófico explicaría cómo diferentes noxas implicadas (tóxicos, virus, factores genéticos, envejecimiento, etc.) podrían llevar al mismo resultado. Los mecanismos punitivos de interferencia con el factor trófico pueden ser múltiples (111): a) Disminución o síntesis defectuosa en la producción muscular de factor trófico; b) Inhibición del factor por sustancias presentes en la sangre, músculo o líquido cefalorraquídeo; c) Transporte axonal defectuoso del factor; d) Falta de acción del factor a nivel del cuerpo neuronal. Actualmente, están en marcha ensayos terapéuticos con factores tróficos conocidos, tales como el CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) o el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*).

7) Abiotrofia-Apoptosis

La muerte fisiológica celular se controla genéticamente (112). Se ha demostrado que con la edad se produce una muerte fisiológica de motoneuronas y que

disminuye la capacidad de reinervación (113-115). La muerte prematura o excesiva de una población celular (en este caso motoneuronas) podrían hacer insuficientes los mecanismos de compensación y desencadenar un círculo vicioso de muerte celular irreversible. Se ha demostrado que los primeros síntomas de la ELA no aparecen hasta que ha muerto más del 50% de la población de motoneuronas (1), y por tanto, esta teoría defiende que la enfermedad empezaría muchos años antes del primer síntoma. La muerte celular prematura o excesiva podría ser multifactorial (virus, tóxicos, etc.). Aunque para explicar la ELA debe tenerse en cuenta que es una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad (116), los mecanismos del envejecimiento normal y patológico son hoy por hoy un terreno bastante desconocido. En este sentido, esta teoría tiene conexiones con las del factor trófico, la acumulación de defectos en el DNA (117), la disminución en la producción de RNA (118), el acúmulo de lipofucsina (119) o la teoría de los radicales libres antes mencionada.

8) Miscelánea

Seguidamente, enumeraremos otras teorías propuestas, no necesariamente incompatibles con las anteriores.

– Teoría del ADN, según la cual al ser las motoneuronas células postmitóticas, se acumulan en ellas secuencias anormales de ADN que no permiten una transcripción óptima (117).

– Alteraciones en el transporte axonal, según la cual dicha alteración impediría la llegada al cuerpo neuronal de factores esenciales para la supervivencia neuronal, o bien facilitaría la llegada de factores tóxicos (transporte suicida) (120-125).

– Asociación a neoplasias. No está claro si la incidencia de neoplasias se encuentra aumentada en la ELA. Algunos autores no encuentran aumento de incidencia y otros atribuyen el aumento a un estudio más exhaustivo de estos pacientes (126-132).

– Andrógenos. La pérdida de receptores de andrógenos sería un factor crucial, en base a su preservación en los núcleos oculomotores y el núcleo de Onuf (133).

BIBLIOGRAFIA

1. Bradley WG. Recent views on amyotrophic lateral sclerosis with emphasis on electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1987; 10: 490-502.
2. Tandan R, Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 1985; 18: 271-280.
3. Tandan R, Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 2. Etiopathogenesis. *Ann Neurol* 1985; 18: 419-431.
4. Mitsumoto H, Hauson MR, Chad DA. Amyotrophic lateral sclerosis. Recent advances in pathogenesis and therapeutic trials. *Arch Neurol* 1988; 45: 189-202.
5. Williams DB, Windebank AJ. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 54-82.
6. Rowland LP. Diverse forms of motor neuron disease. En: Rowland LP (ed) *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press, 1982; 1-13.
7. Caroscio JT, Mulvihill MN, Sterling R, Abrams B. Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history. Brooks BR, ed. *Neurologic Clinics*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1987; 1-8.
8. Plaitakis A. Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis. *Ann Neurol* 1990; 28: 3-8.
9. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J. The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1988; 24: 446-449.
10. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 18-25.
11. Malessa S, Leigh PN, Bertel O, Sluga E, Hornykiewicz. Amyotrophic lateral sclerosis: glutamate dehydrogenase and transmitter amino acids in the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 984-988.
12. Perry TL, Hansen S, Jones K. Brain glutamate deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1987; 37: 1845-1848.
13. Plaitakis A. Altered glutamatergic mechanisms and selective motor neuron degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible role of glycine. En: Rowland LP (ed) *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Diseases (Advances in Neurology)*, vol 56, New York, Raven Press, 1991; 319-326.
14. Spencer PS, Roy DN, Ludolph A, Hugon J, Dwivedi MP, Shaumburg HH. Lathyrism evidence for role of the neuro-excitatory aminoacid BOAA. *Lancet* 1986; ii: 1066-1067.
15. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987; 237: 517-522.
16. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-634.
17. Plaitakis A, Smith J, Mandeli J, Jahr MD. Pilot trial of branched-chain amino acids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1988; 1: 1015-1018.
18. Guiloff RJ, Emani JM. Branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1988; 2: 680.
19. Malessa S, Leigh N, Hornykiewicz O. Branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1988; 2: 681-682.
20. During MJ. Branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1988; 2: 680-17.
21. Testa D, Caraceni T, Fetoni V. Branched-chain amino acids in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1989; 236: 445-447.
22. Blin O, Serratrice G, Pouget J, Aubrespy G, Guelton C, Crevat A. Short-term double blind vs placebo trial of L-threonine in amyotrophic lateral sclerosis. *Presse Med* 1989; 18: 1469-1470.
23. Askmark H, Aquilonius SM, Gillberg PG, Liedh LJ, Stalberg E, Wuopio R. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 197-200.
24. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med* 1991; 324: 1381-1384.
25. Eubanks JH, Puranam RS, Kleckner NW, Bettler B, Heinemann SF, McNamara JO. The gene encoding the glutamate receptor subunit GluR5 is located on human chromosome 21q21.1-22.1 in the vicinity of the gene for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 178-182.
26. Couratier P, Hugon J, Sindou P, Vallat JM, Dumas M. Cell culture evidence for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis being linked to glutamate AMPA/kainate receptors. *Lancet* 1993; 341: 265-268.
27. Weiss JH, Choi DW. Slow Non-NMDA receptor mediated neurotoxicity and Amyotrophic Lateral Sclerosis. En: Rowland LP (ed) *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Diseases (Advances in Neurology)*, vol 56, New York, Raven Press, 1991; 311-318.
28. Young AB. What's the excitement about excitatory amino acids in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 9-11.
29. Schwarcz R. Excitatory aminoacid antagonist provide a therapeutic approach to neurological disorders. *Lancet* 1985; ii: 140-143.
30. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen radicals and the nervous system. *TINS* 1985; 8:22-29.
31. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun* 1989; 7:121-128.
32. Olanow CW. An introduction to the free radical hypothesis in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: S2-S9.

33. Halliwell B. Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? *Ann Neurol* 1992; 32: S10-S15.
34. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neurol* 1992; 32: S22-S27.
35. Shoulson I. Neuroprotective clinical strategies for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: S143-S145.
36. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
37. Deng HX, Hentati A, Tainer JA et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu/Zn superoxide dismutase. *Science* 1993; 261: 1047-1051.
38. Brown RH Jr, Ferrante R, Brownstein MJ et al. Expression of normal and mutant Cu/Zn superoxide dismutase gene in normal and familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) brain and spinal cord. *Neurology* 1993; 43: 1442.
39. McNamara JO, Fridovich I. Human genetics. Did radicals strike Lou Gehrig? *Nature* 1993; 362: 20-21.
40. Sandler M, Glover V, Clow A, Jarman J. Monoamine oxidase-B, monoamine oxidase-B inhibitors, and Parkinson's disease. A role for superoxide dismutase? En: Narabayashi H, Nagatuse T, Yanagisawa N, Mizuno Y (editores). *Advances in Neurology*, vol 60, Raven Press Ltd, New York 1993; 238-241.
41. Gorecki M, Beck Y, Hartman JR et al. Recombinant human superoxide dismutases: productions and potential therapeutic uses. *Free Radical Res Commun* 1991; 12-13: 401-410.
42. Chan PH, Longar S, Fishman RA. Protective effects of liposome-entrapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. *Ann Neurol* 1987; 21: 540-547.
43. Drachman DB, Kuncl RW. Amyotrophic lateral sclerosis: an unconventional autoimmune disease? *Ann Neurol* 1989; 26: 269-274.
44. Rowland LP. Motor neuron diseases and motor neuropathy. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1991; 4: 699-706.
45. Latov N. Plasma cell dyscrasia and motor neuron disease. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1992; 273-29.
46. Shye ME, Rowland LP, Smith T et al. Motor neuron disease and plasma cell dyscrasia. *Neurology* 1986; 36: 1429-1436.
47. Younger DS, Rowland LP, Latov N et al. Lymphoma, motor neuron diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 78-86.
48. Freddo L, Yu RK, Latov N et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986; 36: 454-458.
49. Engelhardt JI, Appel SH, Killian J. Motor neuron destruction in guinea pigs immunized with bovine spinal cord ventral horn homogenate: Experimental autoimmune gray matter disease. *J Neuropathol Immunol* 1990; 27: 21-31.
50. Smith RG, Hamilton S, Hoffmann F et al. Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1721-1728.
51. Gurney ME, Belton AC, Cashman N, Antel JP. Inhibition of terminal axonal sprouting by serum from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 933-939.
52. Appel SH, Stockton-Appel V, Stewart SS, Kerman RH. Amyotrophic lateral sclerosis. Associated clinical disorders and immunological evaluations. *Arch Neurol* 1986; 43: 234-238.
53. Baumann J. Results of treatment of certain diseases of the central nervous system with ACTH and corticosteroids. *Acta Neurol Scand* 1965; 41(suppl 13): 453-461.
54. Norris FH, Denys EH, Mielke CH. Plasmapheresis in amyotrophic lateral sclerosis. En Dau PC (ed): *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*. Boston, Houghton-Mifflin 1979; 258-264.
55. Olarte MR, Schoenfeldt RS, McKiernan G, Rowland LP. Plasmapheresis in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1980; 8: 644-645.
56. Kelemen J, Hedlund W, Orlin JB et al. Plasmapheresis with immunosuppression in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1983; 40: 752-753.
57. Brown RH, Hauser SL, Harrington H, Weiner HL. Failure of immunosuppression with a ten- to 14-day course of high-dose intravenous cyclophosphamide to alter the progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 383-384.
58. Appel SH, Stewart SS, Appel V et al. A double-blind study of the effectiveness of cyclosporine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 381-386.
59. Engelhardt JI, Tajti J, Appel SH. Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50: 30-36.
60. Troost D, Van den Oord JJ, Vianey de Jong JMB. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990; 16: 401-410.
61. Mitchell JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. En Brooks BR (ed): *Neurologic Clinics. Amyotrophic lateral sclerosis*. Philadelphia, WB Saunders Company 1987; 43-60.
62. Conradi A, Ronnevi LO, Norris FH. Motor neuron disease and toxic metals. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1982; 201-231.
63. Roefols-Iverson RA, Mulder RW, Elveback LR, Kurland LT, Molgaard CA. ALS and heavy metals: A pilot case-control study. *Neurology* 1984; 34: 393-395.
64. Felman MT, Patten BM, Swank L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976; 26: 167-172.

65. Stevenson G, Williams AC, Waring RH, Pall HS. Xenobiotic metabolism in motoneuron disease. *Lancet* 1988; 2: 644-647.

66. Waring RH, Stevenson GB, Sturman SG et al. S-methylation in motor-neuron disease and Parkinson's disease. *Lancet* 1989; 2: 356-357.

67. Campbell AMG, Williams ER, Baltrop D. Motor neurone disease and exposure to lead. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 877.

68. Livesley B, Sissons CE. Chronic lead intoxication mimicking motor neurone disease. *Br Med J* 1968; 4: 387-388.

69. Duncan MW, Steele JC, Kopin IJ, Markey SP. 2-Amino-3-(methylamino)-propanoic acid (BMAA) in cycad flour: An unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology* 1990; 40: 767-772.

70. Wolfgram F, Myers L. Amyotrophic lateral sclerosis: Effect of serum on anterior horn cells in tissue culture. *Science* 1973; 179: 579-580.

71. Doherty P, Dickson JG, Flanigan TP, Kennedy PGE, Walsh FS. Effects of amyotrophic lateral sclerosis serum on cultured chick spinal neurons. *Neurology* 1986; 36: 1330-1334.

72. Roisen FJ, Bartfeld H, Donnenfeld H, Baxter J. Neuron specific in vitro cytotoxicity of sera from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1982; 5: 48-53.

73. Denys EH, Jackson JE, Aguilar MJ, Wilson AJ, Norris FH. Passive transfer experiments in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 161-163.

74. Touzeau G, Kato AC. Effects of amyotrophic lateral sclerosis sera on cultured cholinergic neurons. *Neurology* 1983; 33: 317-322.

75. Horwich MS, Engel WK, Chauvin PB. Amyotrophic lateral sclerosis sera applied to cultured motor neurons. *Arch Neurol* 1974; 30: 332-333.

76. Martí-Fàbregas J, Soler R, Esquerda J, Grau JM^a, Pradas J, Illa I. Clinical status of motoneuron disease does not

correlate with serum neurotoxicity on cultures neurons. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 219-223.

77. Johnson RT. Selective vulnerability of neural cells to viral infections. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron disease*. New York, Raven Press 1982; 331-337.

78. Armon C, Daube JR, Windebank AJ, Kurland LT. How frequently does classic amyotrophic lateral sclerosis develop in survivors of poliomyelitis? *Neurology* 1990; 40: 172-174.

79. Harter DH. Viruses other than poliovirus in human amyotrophic lateral sclerosis. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1982; 339-342.

80. Miller JR. Persistent infection by poliovirus: Experimental studies. En Rowland LP (ed): *Human motor neurone diseases*. New York, Raven Press 1982; 311-316.

81. Viola MV, Lazarus M, Antel J, Roos R. Nucleic acid probes in the study of amyotrophic lateral sclerosis. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1982; 317-329.

82. Fallis RJ, Weiner LP. Further studies in search of a virus in amyotrophic lateral sclerosis. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron disease*. New York, Raven Press 1982; 355-361.

83. Zil'ber LA, Bajdakova ZL, Gardas'jan AN, Konovalov NV, Bunina TL, Barabade EM. Study of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Bull World Health Organ* 1963; 29: 449-456.

84. Gibbs Jr CJ, Gadjusek DC. An update on long-term in vivo and in vitro studies designed to identify a virus as the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism dementia, and Parkinson's disease. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1982; 343-353.

85. Munsat TL, Easterday CS, Levy S, Wolff SM, Hiatt R. Amantadine and guanidine are ineffective in ALS. *Neurology* 1981; 31: 1054-1055.

86. Smith RA, Norris F Jr, Bernhardt L et al. Intravenous and intraventricular

administration of interferon. *Ann Neurol* 1983; 14: 139.

87. Mora JS, Munsat TL, Kao KP et al. Intrathecal administration of natural human interferon alpha in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986; 36: 1137-1140.

88. Färkkilä MA, Iivanainen M, Bergström RO et al. Interferon treatment in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 42-46.

89. Daladas MC, Aksamit AJ, Madden DL et al. Administration of recombinant human leukocyte alpha₂-interferon in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 933-935.

90. Hoffmann PM, Festoff BW, Giron LT Jr et al. Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 324-325.

91. Roman GC, Vernant JC, Osame M. HTLV-1-associated motor neuron. En Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans KL, de Jong JMBV (eds): *Diseases of the motor system*. Elsevier science publishers, Amsterdam 1991; 447-457.

92. Engel WK. Does a retrovirus cause amyotrophic lateral sclerosis? *Ann Neurol* 1991; 30: 431-432.

93. Younger DS, Rowland LP, Latov N et al. Reply. *Ann Neurol* 1991; 30: 432-433.

94. Dekaban GA, Hudson AJ, Rice GP. Absence of HTLV-I and HTLV-II proviral genome in the brains of patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 458-461.

95. Illa I, León-Monzón M, Ortiz N, Gallardo E, Martí J, Dalakas M. Search for retroviruses in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Neurology* 1993; 43(suppl 2): A385.

96. Jubelt B. Viruses and Motor Neuron Diseases. En: Rowland LP (ed) *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Diseases (Advances in Neurology, vol 56)*, New York, Raven Press 1991; 463-472.

97. Rowland LP. Motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis: research progress. *TINS* 1987; 10: 393-398.

98. Kennedy PGE. On the possible role of viruses in the aetiology of motor neurone disease: a review. *J R Soc Med* 1990; 83: 784-787.
99. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. *Physiol Rev* 1968; 48: 534-569.
100. Appel SH. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism and alzheimer disease. *Ann Neurol* 1981; 10: 499-505.
101. Slack JR, Hopkins WG, Pockett S. Evidence for a motor nerve growth factor. *Muscle Nerve* 1983; 6: 243-252.
102. Stewart SS, Appel SH. Trophic factors in neurologic disease. *Ann Rev Med* 1988; 39: 193-201.
103. Varon S, Manthorpe M, Davis GE, Williams LR, Skaper SD. Growth factors. *Adv Neurol* 1988; 47: 493-521.
104. Askanas V, Mariotti C, Engel WK. Trophic factors for cultured lower motor neurons. En Rowland LP (ed): *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1991; 37-56.
105. Smith RG, Appel SH. Extracts of skeletal muscle increases neurite outgrowth and cholinergic activity of fetal rat spinal motor neurons. *Science* 1983; 219: 1079-1081.
106. Harris AJ. Critical periods in the development of motoneurons. *Rev Neurol* 1988; 144: 643-647.
107. Hamburguer V. Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. *J Comp Neurol* 1975; 160: 535-546.
108. Oppenheim RW, Haverkamp LJ, Prevette D, McManaman JL, Appel SH. Reduction of naturally occurring motoneuron death in vivo by a target-derived neurotrophic factor. *Science* 1988; 240: 919-921.
109. McManaman JL, Appel SH. Reduction of naturally occurring motoneuron death in vivo by a target-derived neurotrophic factor. *Science* 1988; 240: 919-921.
110. McManaman JL, Haverkamp LJ, Oppenheim RW. Skeletal muscle proteins rescue motor neurons from cell death in vivo. En Rowland LP (ed): *Amyotrophic lateral sclerosis and other MND*. New York, Raven Press 1991; 81-88.
111. Henderson CE, Fardeau M. Les facteurs de croissance nerveuse: Une hypothèse sur leur rôle dans la pathogénie des amyotrophies spinales infantiles. *Rev Neurol* 1988; 144: 730-736.
112. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341: 1251-1254.
113. McComas AJ, Upton ARM, Sica REP. Motoneurone disease and ageing. *Lancet* 1973; 2: 1477-1480.
114. Howard JE, McGill KC, Dorfman LC. Age effects on properties of motor unit action potentials: ADEM analysis. *Ann Neurol* 1988; 24: 207-213.
115. Tomlinson BE, Irving D. The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life. *J Neurol Sci* 1977; 34: 213-219.
116. Juergens SM, Kurland LT, Okazaki H, Mulder DW. ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977. *Neurology* 1980; 30: 463-470.
117. Bradley WG, Krasin F. A new hypothesis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. The DNA hypothesis. *Arch Neurol* 1982; 39: 677-680.
118. Davidson TJ, Hartmann HA, Johnson PC. RNA content and volume of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. I. The cervical swelling. *J Neuropathol Expo Neurol* 1981; 40: 32-36.
119. McHolm GB, Aguilar MJ, Norris FH. Lipofuscin in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 1187-1188.
120. Griffin JW, Watson DF. Axonal transport in neurological disease. *Ann Neurol* 1988; 23: 3-13.
121. Gadjusek DC. Hypothesis: Interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *N Engl J Med* 1985; 312: 714-719.
122. Carpenter S. Proximal axonal enlargement in motor neuron disease. *Neurology* 1968; 18: 841-851.
123. Breuer AC, Lynn MP, Atkinson MB et al. Fast axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis: An intra-axonal organelle traffic analysis. *Neurology* 1987; 37: 738-748.
124. England JD, Asbury AK, Rhee EK, Summer AJ. Lethal retrograde axoplasmic transport of doxorubicin (Adriamycin) to motor neurons: a toxic motor neuronopathy. *Brain* 1988; 111: 915-926.
125. Yamamoto T, Iwasaki Y, Konno H. Retrograde axoplasmic transport of adriamycin: an experimental form of motor neuron disease? *Neurology* 1984; 34: 1299-1304.
126. Brain L, Croft PB, Wilkinson M. Motor neurone disease as a manifestation of neoplasm. *Brain* 1965; 88: 479-500.
127. Kondo K. Motor neuron disease and Parkinson's disease are not associated with other disorders at autopsy. *Neuroepidemiology* 1984; 3: 182-194.
128. Leone M, Chandra V, Schoenberg BS. Motor neuron disease in the United States, 1971 and 1973-1978: patterns of mortality and associated conditions at the time of death. *Neurology* 1987; 37: 1339-1343.
129. Barron KD, Rodichok LD. Cancer and disorders of motor neurons. En Rowland LP (ed): *Human motor neuron diseases*. New York, Raven Press 1982; 267-272.
130. Mitchell DM, Olczak A. Remission of a syndrome indistinguishable from motor neurone disease after resection of bronchial carcinoma. *Br Med J* 1979; 2: 176-177.
131. Buchanan DS, Malamud N. Motor neuron disease with renal cell carcinoma and postoperative neurological remission. *Neurology* 1973; 23: 891-894.
132. Schold SC, Cho ES, Somasundaram M, Posner JB. Subacute motor neuropathy: A remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 1979; 5: 271-287.
133. Weiner LP. Possible role of androgen receptors in amyotrophic lateral sclerosis. A hypothesis. *Arch Neurol* 1980; 37: 129-131.