

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΛΗΨΗ
ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ**

ΚΑΒΒΑΘΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΛΗΨΗ
ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ**

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΛΗΨΗ
ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ**

ΚΑΒΒΑΘΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
ΠΑΡΙΣΗΣ ΓΑΛΛΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΤΑΣ
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΖΟΥΛΙΑΣ,ΕΔΙΠ

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract.....	7
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:Η νόσος ALS</i>	8
1.1 Εισαγωγή στην ALS	8
1.2 Επιδημιολογία	10
1.3 Γενετικά χαρακτηριστικά	12
1.3.1 Γενετικές πληροφορίες	12
1.4 Παράγοντες περιβάλλοντος και τρόπου ζωής.....	16
1.5 Μηχανισμοί και παθοφυσιολογία.....	17
1.5.1 Ιστοπαθολογία.....	17
1.5.2 Διαταραχή ομοιόστασης πρωτεϊνών	18
1.5.3 Νευροφλεγμονή	19
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:Χαρακτηριστικά της νόσου ALS</i>	21
2.1 Κλινική εικόνα	21
2.2 Διάγνωση.....	23
2.2.1 Γνωσιακά και συμπεριφορικά ελλείμματα	24
2.2.2 Διαφορική διάγνωση	24
2.2.3 Στάδια και πρόγνωση ALS	27
2.3 Διαχείριση της νόσου	28
2.3.1 Συμπτωματική θεραπεία.....	30
2.3.2 Σωματικά συμπτώματα.....	30
2.3.3 Γνωστικά και άλλα νευρολογικά ελλείμματα.....	32
2.3.4 Ψυχολογικές ανισορροπίες.....	33
2.3.5 Επικοινωνιακά βοηθήματα	33
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:Αναπνευστική ανεπάρκεια και αντιμετώπιση</i>	35
3.1 Ανίχνευση και διαχείριση αναπνευστικής ανεπάρκειας	35
3.1.1 Μη επεμβατικός αερισμός (NIV)	36
3.1.2 Παρακολούθηση της αναπνευστικής ανεπάρκειας	36
3.1.3 Μελλοντικές Θεραπείες.....	38
3.1.4 Γονιδιακή θεραπεία που δεν βασίζεται σε φορείς(Non-Vector-Based-Gene-Therapy).....	39

<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:Πληροφορική της υγείας και Συστήματα λήψης αποφάσεων.....</i>	<i>40</i>
4.1 Πληροφορική της υγείας και Ηλεκτρονική υγεία.....	40
4.2 Λήψη αποφάσεων.....	42
4.2.1 Φάσεις στη λήψη αποφάσεων.....	44
4.2.2 Λήψη αποφάσεων και Πληροφοριακά συστήματα.....	45
4.2 Με ποιο τρόπο έχει χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία έως τώρα για να βελτιώσει τη ζωή των ασθενών με ALS.....	46
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:Προτεινόμενο πληροφοριακό εργαλείο.....</i>	<i>48</i>
5.1 Ανάπτυξη προτεινόμενου πληροφοριακού εργαλείου.....	48
5.2 Λειτουργικές απαιτήσεις και οδηγίες εγκατάστασης της εφαρμογής.....	49
5.3 Περιγραφή των λειτουργιών της εφαρμογής.....	53
5.4 Επεξήγηση κώδικα εφαρμογής.....	55
5.5 Επικοινωνία με βάση δεδομένων-Αποθήκευση ασθενή στο σύστημα.....	59
Συζήτηση.....	64
Συμπεράσματα.....	66
Βιβλιογραφία.....	67

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΗΣ
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΒΒΑΘΑ ΒΑΓΓΕΛΗ

Περίληψη

Η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) είναι μια ιδιοπαθής, θανατηφόρα νευροεκφυλιστική νόσος του ανθρώπινου κινητικού συστήματος. Στα 150 χρόνια από τότε που ο Charcot περιέγραψε αρχικά την ALS, έχει σημειωθεί αργή πρόοδος προς απάντηση πολλών ερωτημάτων για την συγκεκριμένη πάθηση. Η διάγνωση της νόσου γίνεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση και επιβεβαιώνεται από το ηλεκτρομυογράφημα. Δεν υπάρχει μέχρι τώρα οριστική θεραπεία της νόσου. Για να επιβραδυνθεί η πορεία της χορηγούνται ειδικά φάρμακα και γίνεται εντατική φυσικοθεραπεία. Η ολοκληρωμένη διαχείριση της φροντίδας, απαιτεί ένα σύνθετο δίκτυο εξειδικευμένων υπηρεσιών υγείας και κοινωνικής φροντίδας, με την υιοθέτηση της τεχνολογίας και την βοήθεια του κλάδου της Πληροφορικής της Υγείας στην καθημερινότητα του ασθενούς, να είναι μείζονος σημασίας. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται οι τρέχουσες έννοιες σχετικά με την προέλευση της νόσου, τι προδιαθέτει στους ασθενείς να αναπτύξουν τη διαταραχή, αναπτύσσονται όλα τα βασικά στοιχεία που αφορούν την παθοφυσιολογία, την κλινική εικόνα και την διαχείριση της νόσου στα διάφορα στάδιά της που είναι υποστηρικτική, παρηγορητική και διεπιστημονική. Επιπλέον, γίνεται συζήτηση για τις διαφορετικές περιπτώσεις ALS και τις πιθανές μελλοντικές θεραπείες. Τέλος, παρουσιάζεται ένα πληροφοριακό εργαλείο που αποσκοπεί στη λήψη αποφάσεων στη συγκεκριμένη νόσο. Το προαναφερθέν εργαλείο λειτουργεί συνεργατικά για τη διάγνωση και θεραπεία ενός ασθενή που πάσχει από τη νόσο του κινητικού νευρώνα εισάγοντας κάποια δεδομένα πάνω στην ασθένεια και αποδίδοντας σχετικά αποτελέσματα. Για την ανάπτυξη του χρησιμοποιήθηκε η HTML για το structure της εφαρμογής, η CSS για το styling της εφαρμογής και η γλώσσα προγραμματισμού JavaScript για την λειτουργικότητα της εφαρμογής. Τα στοιχεία του ασθενούς μπορούν να αποθηκευτούν στη βάση δεδομένων του εργαλείου. Το παραπάνω εργαλείο μπορεί να θεωρηθεί πρωτοποριακό για την εποχή του προσφέροντας περισσότερες επιλογές στον εκάστοτε χρήστη, βοηθώντας τον στην άμεση πρόβλεψη και αντιμετώπιση της νόσου

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS FACULTY
OF NURSING**

**INTERUNIVERSITY POSTGRADUATE PROGRAM IN HEALTH
INFORMATICS**

**DEVELOPMENT OF INFORMATION TOOL FOR MAKING A DECISION
ON MOBILE NEURON DISEASE
DISSERTATION**

BY EVAGGELOS KAVATHAS

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an idiopathic, deadly neurodegenerative disease of the human locomotor system. In the 150 years since Charcot first described ALS, there has been slow progress in answering many questions about the condition. The diagnosis of the disease is made by the history and the clinical examination and is confirmed by the electromyogram. There is no definitive treatment of the disease so far. In order to slow down its course, special drugs are administered and intensive physiotherapy is performed. Integrated care management requires a complex network of specialized health and social care services, with the adoption of technology and the assistance of the Health Informatics industry in the daily life of the patient, to be of major importance. In this work, the current concepts about the origin of the disease, what predisposes patients to develop the disorder are presented, all the basic elements related to the pathophysiology, the clinical picture and the management of the disease in its various stages are developed, which is supportive, comforting and interdisciplinary. In addition, there is a discussion about the different cases of ALS and possible future treatments. Finally, an information tool is presented that aims to make decisions in this disease. The aforementioned tool works collaboratively for the diagnosis and treatment of a patient suffering from motor neurone disease by entering some data on the disease and giving relevant results. For its development, HTML was used for the structure of the application, CSS for the styling of the application and JavaScript programming language for the functionality of the application. The patient information can be stored in the tool database. The above tool can be considered innovative for its time by offering more options to each user, helping him in the immediate prediction and treatment of the disease.

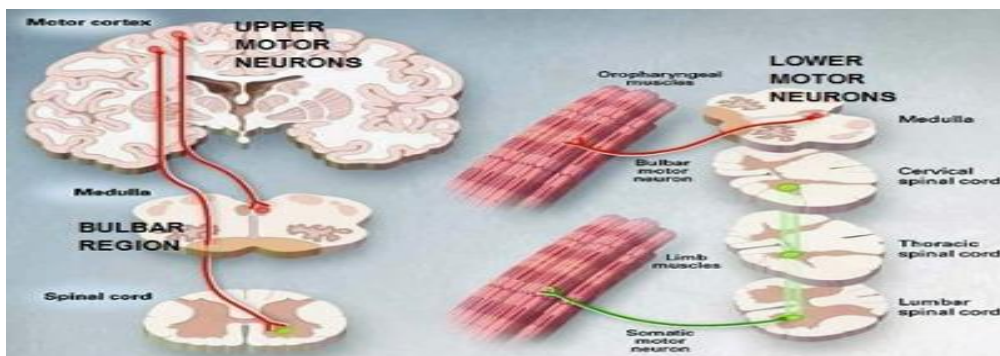
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η νόσος ALS

1.1 Εισαγωγή στην ALS

Η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) είναι μια θανατηφόρα νευροεκφυλιστική διαταραχή που, εξ ορισμού, επηρεάζει τους κάτω και τους άνω κινητικούς νευρώνες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ασθένεια αναφέρεται συχνά ως νόσος του Lou Gehrig μετά τον παίκτη του μπέιζμπολ της Νέας Υόρκης Yankee, ο οποίος διαγνώστηκε ότι πάσχει από ALS το 1939 στην κλινική Mayo. Εκτός από τους κινητικούς νευρώνες, νευρώνες στον μετωπιαίο φλοιό και άλλες νευροανατομικές περιοχές μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Αυτή η εργασία καλύπτει την τρέχουσα κατανόησή μας για τη διαδικασία της νόσου, την επιδημιολογία της, το σημερινό πρότυπο περίθαλψης, μια νέα εγκεκριμένη θεραπεία από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και θα συζητηθούν πιθανές μελλοντικές θεραπείες [1]. Η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) είναι ένα ετερογενές νευροεκφυλιστικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τον εκφυλισμό τόσο του άνω (δηλαδή των νευρώνων που προβάλλονται από τον φλοιό στο στέλεχος του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού) όσο και του κάτω (δηλαδή, νευρώνες που προβάλλονται από το εγκεφαλικό στέλεχος ή τον νωτιαίο μυελό) κινητικού νευρώνα που οδηγεί σε κινητικά και εξωκινητικά συμπτώματα (Εικόνα 1). Η αρχική παρουσίαση της ALS μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών. Μερικοί παρουσιάζουν ασθένεια νωτιαίας έναρξης (δηλαδή μυϊκής αδυναμίας των άκρων), αλλά άλλοι μπορεί να εμφανίσουν νόσο με βολβική έναρξη (χαρακτηρίζεται από δυσαρθρία ' δυσκολία στην ομιλία ' και δυσφαγία ' δυσκολία στην κατάποση). Στους περισσότερους ασθενείς, η αιτία του ALS είναι άγνωστη, αν και ορισμένα άτομα αναπτύσσουν οικογενείς μορφές της νόσου, οι οποίες σχετίζονται με μεταλλάξεις σε γονίδια που έχουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργιών σε μη-κινητικά κύτταρα. Υπάρχουν σπάνιες εξαιρέσεις στις οικογενειακές μορφές της νόσου, όπου τα εμπλεκόμενα γονίδια είναι εντελώς διεισδυτικά, και ο γονότυπος δεν προβλέπει απαραίτητα το φαινότυπο 1. Τα πρώτα συμπτώματα της ALS σχετίζονται με κινητική δυσλειτουργία (όπως μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα και δυσφαγία). Έως 50% των ασθενών αναπτύσσουν γνωστική διαταραχή της συμπεριφοράς κατά την πορεία της νόσου και 13% των ασθενών παρουσιάζουν μια ταυτόχρονη

παραλλαγή συμπεριφοράς μετωπιαία χρονική άνοια (bv-FTD) [2,3]. Ο μεγάλος επιπολασμός των γνωστικών και/ή συμπεριφορικών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με την εύρεση μιας επαναλαμβανόμενης εξανουκλεοτιδικής επέκτασης στο C9orf72 ως η κύρια γενετική αιτία της ALS και της FTD, συνέβαλε στον επαναχαρακτηρισμό της ALS ως νευροεκφυλιστική και όχι μια νευρομυϊκή διαταραχή και έχουν υποδείξει την κατεύθυνση της έρευνας κατά την επόμενη δεκαετία. Ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται η ταξινόμηση της ALS μπορεί να ποικίλει. Οι παραδοσιακοί ορισμοί των υποομάδων ALS βασίζονται στην έκταση της εμπλοκής του άνω και του κάτω κινητικού νευρώνα, αν και άλλα συστήματα ταξινόμησης περιλαμβάνουν διαφορετικές παραμέτρους, όπως το σημείο έναρξης (δηλαδή ο βολβικός ή ο νωτιαίος οδός της νόσου), το επίπεδο βεβαιότητας διάγνωσης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial και κληρονομικότητα (σποραδική ή οικογενειακή νόσος) [4]. Μέχρι σήμερα, κανένα από αυτά τα συστήματα ταξινόμησης δεν έχει ενσωματώσει τα γνωστικά ή συμπεριφορικά συμπτώματα και σε κάθε σύστημα ταξινόμησης μπορεί να αποδειχθεί μια σειρά υπο-φαινοτύπων και κλινικών τροχιών.

Κατά αυτόν τον τρόπο, θα πραγματοποιηθεί μια αναθεώρηση των πτυχών της ALS που συμβάλλουν στην ανομοιογένεια των ασθενειών και θα εξεταστούν μελλοντικές νέες θεραπευτικές δοκιμές που ενσωματώνουν πρόσφατες προόδους στην κατανόησή μας για αυτό το φάσμα της νόσου. Για τις νέες θεραπείες, η πρόκληση είναι να καθοριστούν μηχανισμοί ασθένειας, επιδεκτικοί στη στόχευση φαρμάκων και να καθοριστούν υποομάδες ασθενών που είναι πιθανό να ανταποκριθούν σε αυτούς τους νέους θεραπευτικούς παράγοντες.

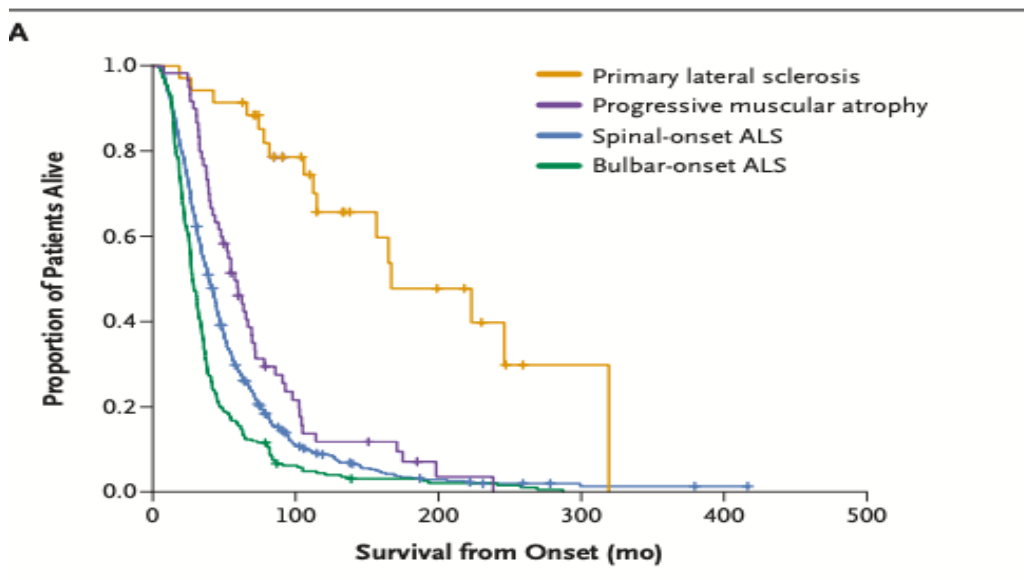


Εικόνα 1: Το κινητικό σύστημα αποτελείται από φλοιώδεις (άνω) κινητικούς νευρώνες στον κινητικό φλοιό και τον βολβό και τους νωτιαίους (κάτω) κινητικούς νευρώνες, που νευρώνουν τους σκελετικούς μυς [3]

1.2 Επιδημιολογία

Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, υπάρχουν 1 ή 2 νέα κρούσματα ALS ετησίως ανά 100.000 άτομα. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων είναι περίπου 3 έως 5 ανά 100.000 [5]. Αυτά τα στατιστικά στοιχεία είναι παγκοσμίως αρκετά ομοιόμορφα, αν και υπάρχουν σπάνιες εστίες στις οποίες η ALS είναι πιο συχνή. Αυξάνονται με την ηλικία η συχνότητα και η επικράτηση της ALS. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, ο κίνδυνος για τη νόσο της ALS είναι περίπου 1 στους 400 και μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, 800.000 άτομα που είναι τώρα ζωντανά αναμένεται να πεθάνουν από ALS (Εικόνα 2) [6]. Σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων ALS, περίπου 10%, παρατηρούνται κληρονομικά κυρίαρχα χαρακτηριστικά [7]. Το υπόλοιπο 90% των περιπτώσεων ALS είναι σποραδικό (δεν παρατηρείται συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό). Κατά την σποραδική ALS, η αναλογία αρσενικών και γυναικών νοσούντων μπορεί να προσεγγίσει το 2:1. Στην οικογενές ALS, η αναλογία είναι πιο κοντά στο 1: 1. Η ALS είναι η πιο συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή της μέσης ηλικίας που παρουσιάζεται στα μέσα έως τα τέλη των 50 ετών. Η εμφάνιση στα τέλη της εφηβείας ή στα πρώιμα ενήλικα χρόνια είναι συνήθως ενδεικτική της οικογενειακής ALS. Ο χρόνος από το πρώτο σύμπτωμα της ALS έως τη διάγνωση είναι περίπου 12 μήνες, και είναι μια προβληματική καθυστέρηση εάν η επιτυχής θεραπεία απαιτεί έγκαιρη παρέμβαση. Επειδή έχει εντοπιστεί πλέον πληθώρα γονιδίων ALS, θα είναι πιθανώς κατατοπιστικό να αναλυθεί εκ νέου αυτό το επιδημιολογικό προφίλ της ALS με διαστρωμάτωση σύμφωνα με γενετικά καθορισμένους υποτύπους κάμπτοντας σε όλους τους μετωπικούς και κροταφικούς λοβούς. Ο εκφυλισμός των νευραξόνων του φλοιού προκαλεί αραίωση και ουλές (σκλήρυνση) των πλευρικών όψεων του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον, καθώς φθείρεται ο φλοιός του εγκεφάλου και οι κινητικοί νευρώνες της σπονδυλικής στήλης, υπάρχει λέπτυνση των κοιλιακών ριζών και αμυοτροφία των μυών της γλώσσας, του στοματοφάρυγγα και των άκρων. Αρκετό καιρό μετά την έναρξη της ALS, δεν επηρεάζονται οι νευρώνες που νευρώνουν τους μύς των ματιών ή την ουροδόχο κύστη. Ο προοδευτικός εκφυλισμός των κινητικών νευρώνων συχνά συνοδεύεται με νευροφλεγμονώδεις διεργασίες, με πολλαπλασιασμό αστρογλοίων, μικρογλοίων και ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων [8].

Η συσσώρευση κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών αποτελεί ένα κοινό χαρακτηριστικό σε περιπτώσεις τόσο οικογενειακής όσο και σποραδικής ALS, κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, σε κινητικούς νευρώνες. Μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες είναι κοινές στους περισσότερους τύπους ALS. Αυτό παραδειγματίζεται από την πυρηνική πρωτεΐνη 43 που δεσμεύει το DNA TAR (TDP-43), η οποία σε πολλές περιπτώσεις ALS διασπάται, υπεφωσφορυλιώνεται και τοποθετείται εσφαλμένα στο κυτταρόπλασμα [9]. Τα συσσωματώματα της ubiquilin 2 είναι επίσης κοινά, είναι ενδοκυτταροπλασματικές εναποθέσεις υπεροξειδικής δισμουτάσης 1 (SOD1) σε σποραδική ALS [10]. Πολλές πρωτεϊνικές αποθέσεις είναι απόδειξη πανταχού παρουσίας. Τα νήματα του UBiquitinated TDP-43 είναι εμφανή στους κινητικούς νευρώνες, τόσο στο τερματικό όσο και πριν από την ατροφία του κυτταρικού σώματος. Δεδομένου των ποικίλων αιτιών της ALS, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι ορισμένοι τύποι συσσωματωμάτων ανιχνεύονται μόνο σε συγκεκριμένους υποτύπους ALS (π.χ. συσσωματώματα διπεπτιδίων και ενδοπυρηνικές εναποθέσεις RNA στην C9ORF72 ALS).



Εικόνα 2: Δείχνει καμπύλες επιβίωσης για δύο τύπους ALS (spinal-onset και bulbar) και δύο άλλες ασθένειες κινητικών νευρώνων (πρωτοπαθής πλευρική σκλήρυνση και προοδευτική μυϊκή ατροφία) [9]

1.3 Γενετικά χαρακτηριστικά

Οι εξελισσόμενες τεχνολογίες πάνω στην χαρτογράφηση γονιδίων και την ανάλυση DNA, έχουν διευκολύνει τον εντοπισμό πολλαπλών γονιδίων ALS. Το πρώτο γονίδιο ALS που εντοπίστηκε το 1993 είναι το SOD1. Περισσότερες από 120 γενετικές παραλλαγές έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο ALS. Αρκετά κριτήρια βοηθούν στον εντοπισμό αυτών που έχουν μεγαλύτερη σημασία. Η ισχυρότερη επιβεβαίωση είναι η επικύρωση σε πολλές ανεξάρτητες οικογένειες και συγγενείς. Πολύ υποστηρικτική είναι η αυξημένη επιβάρυνση της παραλλαγής σε σχέση με τους ελέγχους και οι προβλεπόμενες συνέπειες της παραλλαγής (π.χ., λανθασμένη μετάλλαξη έναντι περικοπής). Έχει αποδειχθεί σχεδόν αδύνατο να προβλεφθεί η σχέση μιας παραλλαγής με την ALS από τα βιολογικά χαρακτηριστικά του ίδιου του γονιδίου [11].

1.3.1 Γενετικές πληροφορίες

Η ALS θεωρείται μια σύνθετη γενετική διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από ένα μοτίβο κληρονομικότητας σε ένα ποσοστό, αλλά χωρίς διακριτό οικογενειακό ιστορικό απαραίτητο στις υπόλοιπες. Έχουν αναπτυχθεί ειδικά μαθηματικά μοντέλα από ειδικούς, τα οποία, μέσω βάσεων δεδομένων επιδεικνύουν ποιοι ασθενείς με ALS έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν μια σειρά παραλλαγών που πιθανότατα να αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται μέσω 6 πλασματικών βημάτων τουλάχιστον, τα οποία οδηγούν στην πρόοδο και εκδήλωση της ALS. Ένα από αυτά τα βήματα θεωρείται ο κίνδυνος εκ γενετής. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπίδρασης όμως, που οδηγούν στα υπόλοιπα βήματα δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι και για αυτό δεν έχουν καθοριστεί. Στοιχεία από μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια, δείχνουν ότι το γενετικό υπόβαθρο μπορεί να αλλάξει τη φαινοτυπική παρουσίαση της ALS, υποδηλώνοντας ότι οι φαινότυποι των ανθρώπινων ασθενειών θα μπορούσαν επίσης να έχουν γενετική βάση και ότι οι γονιδιωματικές και επιγενωμικές «αποτυπώσεις» θα μπορούσαν να επιτρέψουν την ομαδοποίηση διαφορετικών φαινοτυπικών εκδηλώσεων σε διακριτές υποκείμενες αιτίες που υπόκεινται σε θεραπευτική παρέμβαση [12].

Μεγάλες συνδυασμένες μελέτες που συσχετίζουν γενετικό γονιδίωμα (GWAS) προφανώς σποραδικής ALS, υποδηλώνουν ότι η γενετική αρχιτεκτονική βασίζεται κυρίως σε σπάνιες παραλλαγές, σε αντίθεση με άλλες ασθένειες, όπως η

σχιζοφρένεια, οι οποίες σχετίζονται με μεγάλο αριθμό κοινών παραλλαγών. Το GWAS στην ALS είναι επίσης περίπλοκο καθώς οι σπάνιες παραλλαγές που ενέχουν κίνδυνο ενδέχεται να αφορούν συγκεκριμένα άτομα, οικογένειες και πληθυσμούς προγόνων, καθιστώντας το GWAS λιγότερο κατάλληλο για τη μελέτη της γενετικής ALS από ό, τι η σχιζοφρένεια. Πρωτοβουλίες όπως το Project MinE Consortium (www.projectmine.com), το οποίο στοχεύει στην ανάληψη ολόκληρης αλληλουχίας γονιδιώματος > 16.000 ασθενών με ALS και 6.000 ατόμων ελέγχου, είναι πιθανό να παρέχουν μεγαλύτερη σαφήνεια στη γενετική αρχιτεκτονική της ALS.

Από τα γνωστά γονίδια μείζονος σημασίας για την ανάπτυξη της ALS (Πίνακας 1), οι τρέχουσες γνώσεις μας προέρχονται κυρίως από τη μελέτη των προγονικών Ευρωπαίων (Ευρώπη, ΗΠΑ, Καναδά και Αυστραλία) και ανατολικών ασιατικών πληθυσμών. Σε αυτούς τους πληθυσμούς η διχοτόμηση της ALS σε «οικογενειακούς» και «σποραδικούς» υποτύπους είναι μια υπερβολική απλοποίηση. Παρόλο που τουλάχιστον 30 γονίδια είναι γνωστό ότι συνιστούν σημαντικό κίνδυνο για την ALS, τα στοιχεία δηλώνουν την ύπαρξη ολιγογενούς κληρονομικότητας (στην οποία ένα φαινοτυπικό χαρακτηριστικό προσδιορίζεται από περισσότερα του ενός γονίδια) και γενετικής πλειοτροπίας (στην οποία ένα μόνο γονίδιο έχει πολλαπλές φαινοτυπικές εκδηλώσεις).

Πίνακας 1: Γονίδια που πιστεύεται ότι προκαλούν την ALS [13].

Involved in	Gene	Protein	Functions include
RNA processing	TARDBP	TAR DNA-Binding Protein, 43-Kd	Splicing regulation, RNA transport, miRNA biogenesis
	FUS	Fused in sarcoma	Splicing regulation, RNA transport, maintenance of genomic integrity, miRNA processing
	ANG	Angiogenin	RNA processing, neurite outgrowth, vascularisation, stress granule formation
	SETX	Senataxin	DNA/RNA metabolism and helicase activity
	MATR3	Matrin 3	RNA processing, chromatin organization

Πίνακας 1: Γονίδια που πιστεύεται ότι προκαλούν την ALS [13].

	ATXN2	Ataxin 2	RNA processing (interacts with TDP-43), endocytosis, modulates mTOR signaling
	TAF15	TATA-binding protein-associated factor 2N	transcription initiation; RNA polymerase II
	EWSR1	EWS RNA Binding Protein 1	RNA splicing, transcriptional repressor,
	hnRNPa1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	mRNA processing, splicing, and transport
	hnRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1	mRNA processing, splicing, and transport
	ELP3	Elongator complex protein 3	Protein synthesis, maturation of projection neurons
Protein Trafficking and degradation	C9ORF72	Guanine nucleotide exchange C9orf72	Transcription, splicing regulation, endosomal trafficking, autophagy
	ALS2	Alsin	Endosomal dynamics and trafficking, neurite outgrowth
	VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C	Vesicle trafficking
	CHMP2B	Charged multivesicular body protein 2b	Multivesicular body formation, protein trafficking to lysosomes
	FIG4	Polyphosphoinositide phosphatase	Endosomal trafficking to Golgi network, autophagy regulation
	UBQLN2	Ubiquilin-2	Protein degradation via UPS
	SQSTM1	Sequestosome-1 (p62)	Protein degradation via UPS and autophagy
	SIGMAR1	Sigma non-opioid intracellular receptor 1	Lipid transport from ER, mitochondrial axonal transport, BDNF and EGF signaling
	OPTN	Optineurin	Golgi maintenance, membrane trafficking, exocytosis, autophagy
	VCP	Valosin Containing Protein	Protein degradation via UPS, autophagy, membrane fusion
	TBK1	Tank Binding Kinase 1	Autophagy, innate immunity signaling

Πίνακας 1: Γονίδια που πιστεύεται ότι προκαλούν την ALS [13].

Cytoskeletal and axonal dynamics	DCTN1	Dynactin subunit 1	Axonogenesis, microtubule anchoring, ER to Golgi transport, spindle formation, vesicle transport, cilia formation
	PFN1	Profilin 1	Cytoskeletal signaling, regulates actin polymerization
	SPG11	Spatacsin	Cytoskeletal stability, regulating synaptic vesicle transport
	TUBA4A	Tubulin α -4A chain	Component of microtubules
	NEFH	Neurofilament heavy polypeptide	Maintenance of neuronal caliber, intracellular transport
	PRPH	Peripherin	Cytoskeletal protein, neurite elongation, axonal regeneration
	NEK1	NIMA (Never In Mitosis Gene A)-Related Kinase 1	Cilia formation, DNA-damage response, microtubule stability, neuronal morphology, axonal polarity
Mitochondria	CHCHD10	Coiled-Coil-Helix-Coiled-Coil-Helix Domain Containing 10	Mitochondrial protein, cristae morphology, oxidative phosphorylation
	C19ORF12	Protein C19orf12	Mitochondrial protein
Other	SOD1	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	Cytosolic Antioxidant
	ERBB4	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4	Neuronal cell mitogenesis and differentiation
	SS18L1	Calcium-responsive transactivator	Neuron specific chromatin remodeling
	PNPLA6	Neuropathy target esterase	Regulation of neuronal membrane composition
	PON1-3	Paraoxonase 1-3	Enzymatic breakdown of nerve toxins
	DAO	D-amino-acid oxidase	Regulates D-serine levels, N-methyl-D-aspartate receptor regulation
	CHRNA3,4,B4	Neuronal acetylcholine receptor subunit α -3, α -4, β -4	Cholinergic Neurotransmission
	ALS3	ALS3	Disulfide redox protein
Unknown	ALS7	Unknown	Unknown

Πίνακας 1: Γονίδια που πιστεύεται ότι προκαλούν την ALS [13].

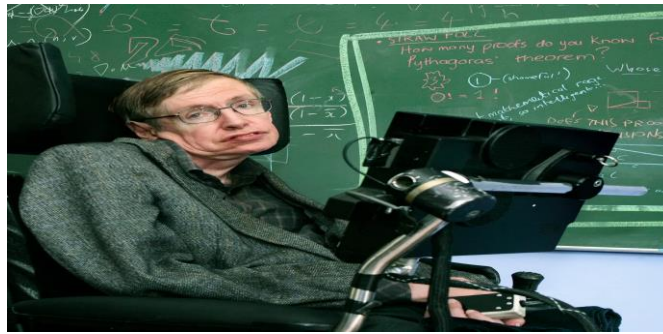
	ALS6-21	Unknown	Unknown
	ALS-FTD	Unknown	Unknown

Στην Ευρώπη έως 20% των ατόμων με ALS έχουν οικογενειακό ιστορικό είτε ALS είτε FTD (Familial ALS). Από αυτά τα 4 γονίδια αντιπροσωπεύουν έως το 70% όλων των περιπτώσεων οικογενειακής ALS συγκεκριμένα C9orf72, TARDBP (γνωστό ως TDP43), SOD1 και FUS20. Ακόμη και στην περίπτωση αυτών των γνωστών Mendelian κληρονομικών γονιδίων, οι οικογενειακές μορφές ALS συχνά χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη διείσδυση κάτω από 50% και γενετική πλειοτροπία, με στοιχεία ολιγογόνου και πολυγονιδιακής κληρονομικότητας σε άτομα με φαινομενικά σποραδική νόσο [14].

1.4 Παράγοντες περιβάλλοντος και τρόπου ζωής

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιδιώξει να προσδιορίσουν τις περιβαλλοντικές αιτίες της ALS. Οι πρώτες επιδημιολογικές μελέτες από περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ALS και άνοιας όπως το Γκουάμ και η χερσόνησος Κί της Ιαπωνίας πρότειναν έναν ρόλο για τις νευροτοξίνες που περιέχονται στους σπόρους των κυκάνων, συμπεριλαμβανομένης της β-μεθυλαμινο-Λ-αλανίνης. Ο ρόλος της β-μεθυλαμινο-Λ-αλανίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Έχει προταθεί ένας πιθανός ρόλος για τις σχετικές κυανοτοξίνες ότι η έκθεση σε νερό που φιλοξενεί ανθοφορίες κυανοβακτηρίων συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης ALS σε ευαίσθητα άτομα [15]. Το ALS έχει αναφερθεί σε υψηλότερη συχνότητα μεταξύ ομάδων αθλητών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, αν και δεν είναι σαφές εάν η σωματική δραστηριότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ALS ή ο δείκτης της υποκείμενης αθλητικής ικανότητας [14,15]. Στοιχεία από μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου δείχνουν ότι τα άτομα με ALS είχαν υψηλότερα ποσοστά προ-νοσηρής σωματικής δραστηριότητας. Δύο άλλες ευρωπαϊκές μελέτες πρότειναν ότι, ή δεν υπάρχει καμιά επίδραση ή έχει προστατευτικό αποτέλεσμα. Οι λόγοι για αυτήν την απόκλιση μπορεί να σχετίζονται με το σχεδιασμό της μελέτης και τις πραγματικές διαφορές που βασίζονται στον πληθυσμό. Ωστόσο, επειδή η ALS είναι μια σπάνια ασθένεια, οι μικρότερες μελέτες συχνά υπονομεύονται και υπόκεινται τόσο σε μεροληψία όσο και σε σφάλμα ερμηνείας.

Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων στο σχεδιασμό της μελέτης, έχει ολοκληρωθεί μια πολύ μεγάλη μελέτη ελέγχου των περιπτώσεων στο πλαίσιο του έργου EuroMOTOR (www.euromotorproject.eu), το οποίο έχει συγκεντρώσει > 1.500 περιστατικά περιστατικών με βάση τον πληθυσμό και 3.000 αντιστοιχισμένους ελέγχους σε 3 χώρες.



Εικόνα 3: Stephen Hawking, έπασχε απο ALS [16]

Η ανάλυση είναι σε εξέλιξη, αν και τα προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έκθεση στο κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ALS. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων λιπιδίων και η έκθεση σε γυναικείες αντισυλληπτικές ορμόνες φαίνεται να είναι προστατευτικές [16,17].

1.5 Μηχανισμοί και παθοφυσιολογία

1.5.1 Ιστοπαθολογία

Παρόλο που οι θεμελιώδεις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που βασίζονται στην ALS δεν είναι καλά κατανοητοί, το νευροπαθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η συσσώρευση των απανταχού πρωτεϊνικών εγκλεισμάτων στους κινητικούς νευρώνες. Οι εγκλείσεις πρωτεϊνών εμφανίζονται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως πλάκες αμυλοειδούς στη νόσο Αλτσχάιμερ και σώματα Lewy που περιέχουν συνουκλεΐνη στη νόσο του Πάρκινσον. Οι βιολογικές διεργασίες που οδηγούν στο σχηματισμό αυτών των εγκλεισμάτων έχουν γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας, αλλά δεν έχουν γίνει καλά κατανοητές. Στις περισσότερες υποτύπους της ALS, η πίσσα που δεσμεύει το DNA πρωτεΐνη 43 (TDP-43) είναι το κύριο συστατικό αυτών των εγκλεισμών. Οι μεταλλάξεις στο TARDBP είναι μια

σπάνια αιτία της ALS [18,19]. Πράγματι, περίπου το 97% των ασθενών με ALS έχουν χαρακτηριστικά TDP-43 πρωτεϊνοπάθειας, με εξάντληση του TDP-43 στον πυρήνα, σχηματισμό κυτταροπλασματικών συσσωματωμάτων με μορφολογία σκελετού ή συμπαγή σε υπολειπόμενους κινητικούς νευρώνες. Σε συγκεκριμένους υποτύπους ALS, μπορεί να παρατηρηθούν άλλοι τύποι πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων, όπως P62-θετικά, TDP-43 αρνητικά πρωτεϊνικά εγκλείσματα που προκαλούνται από διπεπτιδικές επαναλαμβανόμενες πρωτεΐνες και μπορεί να παρατηρηθούν εκτός του κινητικού συστήματος σε ασθενείς με νευροϊνιδώδη εγκλεισμοί υαλινικού συσσωματώματος και η συσσώρευση λανθασμένης διπλωμένης υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD1) σε ασθενείς με SOD1-ALS AI αν και τα πρωτεϊνικά συσσωματώματα είναι το σήμα κατατεθέν των συμπλεγμάτων ALS, του υψηλού μοριακού βάρους που προηγούνται του σχηματισμού συσσωματωμάτων, παρά τα ίδια τα αδρανή, μπορεί να είναι τοξικά είδη [20,21]. Η απόρριψη υψηλότερων μοριακών συμπλοκών πρωτεϊνών μπορεί να συμβάλει στον πολλαπλασιασμό της νόσου από κύτταρο σε κύτταρο, συνδέοντας την πρόοδο της ALS με έναν μηχανισμό που μοιάζει με “prion” (prion-like), όπως έχει επίσης προταθεί για ασθένειες που προκαλούνται από ταυ και συνουκλεΐνη [22,23]. Τα ακαθάριστα παθολογικά χαρακτηριστικά της ALS περιλαμβάνουν ατροφία σκελετικών μυών, ατροφία του κινητικού φλοιού και ωχρότητα και σκλήρυνση των φλοιωδών οδών, μαζί με αραίωση των υπογλώσσιων νεύρων (που εμπλέκονται στον έλεγχο των μυών της γλώσσας) και τις κοιλιακές ρίζες του νωτιαίου μυελού. Η μικροσκοπική εξέταση συνήθως αποκαλύπτει εξάντληση τουλάχιστον 50% των κινητικών νευρώνων της σπονδυλικής στήλης και διάχυτη αστροκυτταρική γλοΐωση και μικρογλοιακή διήθηση στη γκρίζα και λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού. Αξονική απώλεια, γλοΐωση και ωχρότητα μυελίνης παρατηρούνται στις φλοιώδεις οδούς και η αστροκυτταρική γλοΐωση παρατηρείται συνήθως στον κινητικό φλοιό, μαζί με μεταβλητή εξάντληση των άνω κινητικών νευρώνων. Ο σκελετικός μυς παρουσιάζει χαρακτηριστικά απονεύρωσης και επανενεώσεως, με ομαδοποίηση τύπου ινών και δέσμες ατροφικών ινών.

1.5.2 Διαταραχή ομοιόστασης πρωτεϊνών

Οι μεταλλάξεις σε ορισμένα γονίδια οδηγούν στη μετάφραση πρωτεϊνών που έχουν διπλωθεί λανθασμένα, έχουν μη φυσιολογικό κυτταρικό εντοπισμό ή σχηματίζονται κατά λάθος, και που μπορούν άμεσα ή έμμεσα να βλάψουν το μηχανισμό πρωτεασώματος ή αυτοφαγίας του κυττάρου, οδηγώντας σε μειωμένο κύκλο κυτταρικής πρωτεΐνης. Πράγματι, τα γονίδια που σχετίζονται με την οικογενές ALS κωδικοποιούν πρωτεΐνες που μπορούν να προωθήσουν τη δυσλειτουργία του συστήματος ουβικουΐίνης-πρωτεασώματος. Για παράδειγμα, το μεταλλαγμένο SOD1 σχετίζεται με μειωμένη έκφραση των συστατικών του συστήματος ουβικουΐίνης-πρωτεασώματος, η πρωτεΐνη που περιέχει βαλοσίνη (VCP) και η ουβικουιλίνη-2 εμπλέκονται στην παράδοση του υποστρώματος στο πρωτεάσωμα και αυτή η λειτουργία διαταράσσεται με την παρουσία μεταλλάξεων της ALS 9 [24,25]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί δυσρύθμιση των πρωτεϊνών chaperone στην ALS που σχετίζεται με τις μεταλλάξεις SOD1 και TARDBP [26,27]. Οι μεταλλάξεις στο VAPB (που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη B που σχετίζεται με την πρωτεΐνη της μεμβράνης που σχετίζεται με τα κυστίδια) μπορούν να προκαλέσουν ελαττωματική ενεργοποίηση της ξεδιπλωμένης πρωτεϊνικής απόκρισης σε μοντέλα ασθενειών [28,29].

1.5.3 Νευροφλεγμονή

Νευροφλεγμονή μπορεί να παρατηρηθεί σε απεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με ALS, δείγματα ανθρωπίνων νεκρών και τρωκτικά μοντέλα [30,31] αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα τα οποία απελευθερώνουν έναν αριθμό επικίνδυνων και πιθανώς νευροπροστατευτικών παραγόντων. Η διαγραφή του μεταλλαγμένου Sod1 από αυτά τα κύτταρα σε ένα μοντέλο ποντικού αυξάνει την επιβίωση και επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου [32]. Αποδεικνύει έτσι ότι η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ενίσχυση του νευρωνικού τραυματισμού και της εξέλιξης της νόσου στην ALS. Οι μικρογλοίες έχουν φαινότυπους διπλής ενεργοποίησης, οι οποίοι μπορεί να είναι νευροπροστατευτικοί (ο φαινότυπος M2) ή τοξικοί (γνωστοί και ως κλασικά ενεργοποιημένοι), ή φαινότυπος M1. Στοιχεία από διαγονιδιακά ποντίκια SOD1 υποδηλώνουν ότι ο φαινότυπος της μικρογλοίας εξελίσσεται με την πρόοδο της νόσου, από έναν νευροπροστατευτικό φαινότυπο κατά την έναρξη της νόσου σε έναν νευροτοξικό φαινότυπο, με ένα τροποποιημένο προφίλ απελευθέρωσης κυτοκίνης, στο τελικό στάδιο της νόσου

[33]. Επιπλέον, τα στοιχεία αναδεικνύουν τη σύνθετη σηματοδότηση των ανοσοκυττάρων που κατοικούν στο ΚΝΣ και των περιφερικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων και των Τ-λεμφοκυττάρων.

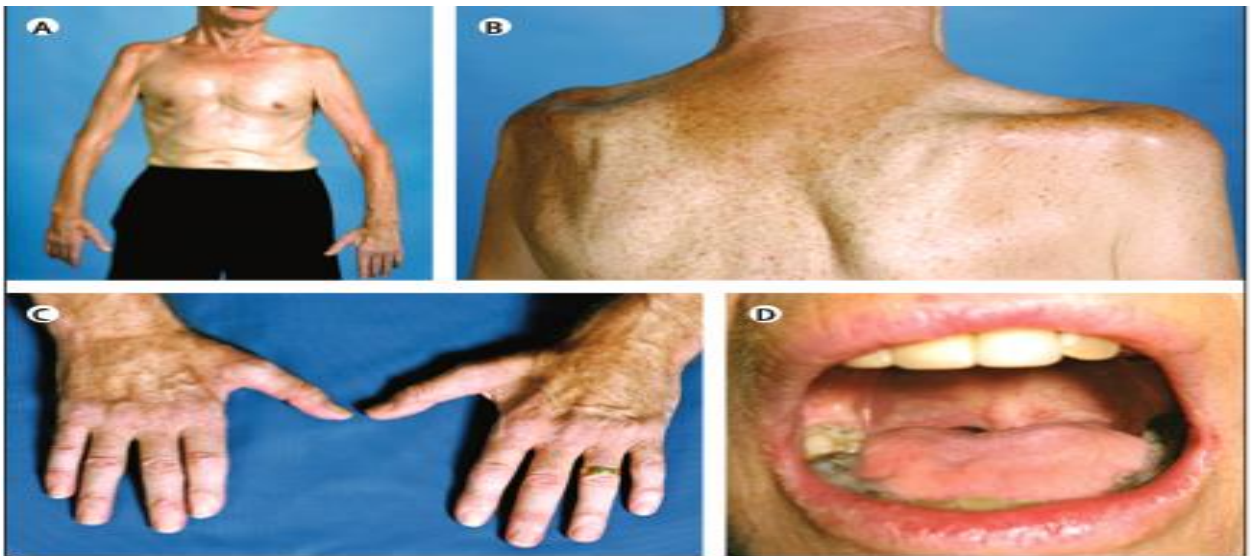
Ο κύριος μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεση της ALS ίσως εξαρτάται από την αρχική αιτία. Πολλοί μηχανισμοί βέβαια φαίνεται να εξηγούν την τοξικότητα μιας μετάλλαξης και αυτοί είναι πιθανότατα πολύ αλληλένδετοι. Αυτό ισχύει σαφώς για μεταλλάξεις του SOD1. Στην περίπτωση των επαναλαμβανόμενων επεκτάσεων C9orf72, πολλοί παράγοντες πιθανώς συμβάλλουν στη βλάβη των νευρώνων, συμπεριλαμβανομένων των τοξικών επιδράσεων της λειτουργίας που σχετίζονται με τις εστίες του RNA και την παρουσία επαναλαμβανόμενων πρωτεϊνών διπεπτιδίων. Η απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας της πρωτεΐνης C9orf72 μπορεί επίσης να έχει κάποιο ρόλο. Όποιοι και αν είναι οι μηχανισμοί του ALS, το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι ο κινητικός νευρώνας δεν μπορεί να διατηρήσει τις αξονικές του προβολές, οδηγώντας σε αξονική απόσυρση και απονεύρωση του κυττάρου στόχου. Για τους κάτω κινητικούς νευρώνες, αυτό οδηγεί σε απονεύρωση του μυός, αλλά στους άνω κινητικούς νευρώνες οδηγεί σε απώλεια του κατάλληλου ελέγχου των κάτω κινητικών νευρώνων, υπερτονικότητα και αδυναμία. Επιπλέον, απώλεια σημαντικών νευρωνικών δικτύων εντός κινητικών και εξωκινητικών τομέων, είναι επίσης εμφανείς [34]. Καθώς πολλές από τις πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από γονίδια που εμπλέκονται στην ALS εκφράζονται παντού, δεν είναι σαφές γιατί οι κινητικοί νευρώνες είναι οι πιο ευαίσθητοι στις επικίνδυνες επιδράσεις αυτών των μεταλλάξεων. Το μεγάλο μέγεθος των κινητικών νευρώνων, και ιδίως η ανάγκη διατήρησης των μακρών αξονικών τους προβολών, θα μπορούσε να κάνει αυτά τα κύτταρα πιο ευαίσθητα σε μεταβολικές ανωμαλίες από άλλα. Άλλοι νευρωνικοί υπότυποι, όπως οι αισθητήριοι νευρώνες, έχουν ακόμη μεγαλύτερες αξονικές προβολές. Άλλοι παράγοντες που έχουν προταθεί ότι έχουν ρόλο είναι η υψηλή έκφραση της EphA4 και της μεταλλοπρωτεΐνης 9, και η χαμηλή έκφραση οστεοποντίνης και παρόμοιας με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα 2, οι οποίοι θα μπορούσαν να περιορίσουν την νευρολογική βλάστηση και επιδιόρθωση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μέσα στη δεξαμενή κινητικών νευρώνων, οι νευρώνες που εγκαθιδρύουν την ταχεία κόπωση των κινητικών μονάδων πεθαίνουν πρώτα στην ALS αλλά πώς αυτό σχετίζεται με τους άλλους παράγοντες ευπάθειας πρέπει να διευκρινιστεί [35,36].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:Χαρακτηριστικά της νόσου ALS

2.1 Κλινική εικόνα

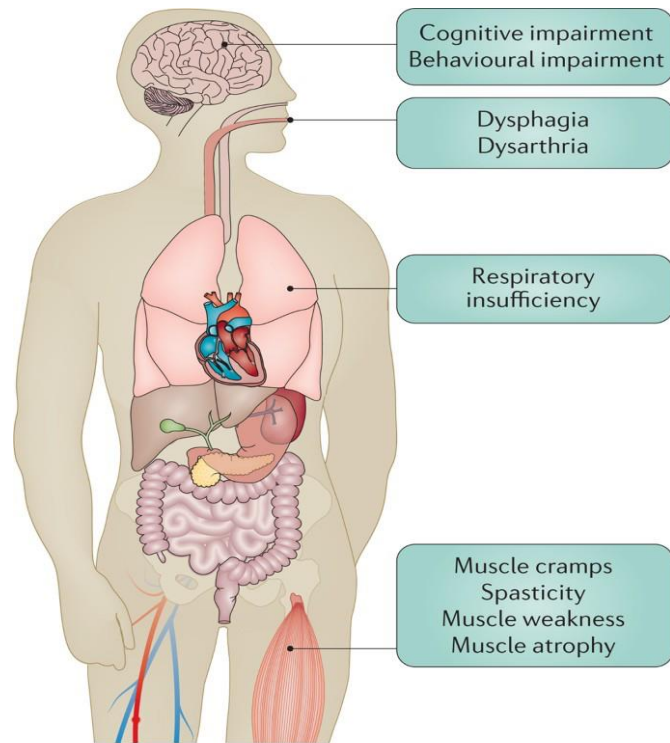
Το κλινικό χαρακτηριστικό της ALS είναι η συμμετοχή τόσο των άνω όσο και των κάτω κινητικών νευρώνων . Οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα κυρίαρχης εμφάνισης άνω κινητικού νευρώνα (δηλαδή σπαστικότητα και αδυναμία) στους οποίους η εμπλοκή του κατώτερου κινητικού νευρώνα γίνεται εμφανής μόνο σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου [37,38]. Αντιστρόφως, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα δυσλειτουργίας του κατώτερου κινητικού νευρώνα, η οποία περιλαμβάνει γαστρεντερικές διαταραχές, κράμπες και μυϊκή απώλεια. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με ALS παρουσιάζουν βολβοεμφανιζόμενη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική δυσαρθρία, ακολουθούμενη από δυσκολία στην κατάποση και συχνά με συναισθηματική αστάθεια. Η εμφάνιση της ασθένειας στα άκρα αντιπροσωπεύει το 60% των περιπτώσεων, είναι συνήθως ασύμμετρη στην εμφάνιση και μπορεί να αναπτυχθεί πρώτα στο άνω ή κάτω άκρο. Έως 5% των ασθενών παρουσιάζουν αναπνευστικά προβλήματα και συχνά καταφεύγουν σε καρδιολογικές και πνευμονολογικές κλινικές και μετά σε νευρολογικές κλινικές. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν ανεξήγητη απώλεια βάρους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς με ALS είναι υπερμεταβολικοί. Αν και η παθοφυσιολογία που στηρίζει αυτό δεν είναι καλά κατανοητή, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (όπως η υπερλιπιδαιμία ή η παχυσαρκία) ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο αλλά δεν μεταβάλλουν την κλινική έκβαση [39,40]. Οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν έναν καθαρό κινητικό φαινότυπο ALS και να έχουν φυσιολογική γνώση και συμπεριφορά, αλλά ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έναν καθαρά γνωστικό ή συμπεριφορικό φαινότυπο που συνάδει με την μετωποκροταφική άνοια (FTD) ή μικτό φαινότυπο με μικρές αλλαγές στην εκτελεστική βλάβη με την πάροδο του χρόνου. Η μετωποκροταφική άνοια είναι μέρος των παρουσιαστικών χαρακτηριστικών του 13% των περιστατικών και περίπου το 30% όλων των περιστατικών ασθενών έχουν κάποια στοιχεία εκτελεστικής δυσλειτουργίας κατά την πρώτη παρουσίαση [41]. Ανάλογα με τον πληθυσμό και την επιστημονική γνώση της ασθένειας, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι έως και το 50% των ασθενών μπορούν να παραμείνουν φυσιολογικοί καθ' όλη τη διάρκεια της

νόσου. Οι αλλαγές στη συμπεριφορά είναι συχνές σε ασθενείς με ALS, με το να μένουν απαθείς στο πιο διαδεδομένο σύμπτωμα. Η λεπτομερής εξέταση αλλαγών συμπεριφοράς σε ασθενείς με ALS, χρησιμοποιώντας μια συγκεκριμένη ασθένεια συμπεριφορικής κλίμακας (δηλαδή, το Beaumont Behavioral Index), υποδηλώνει ότι έως και το 40% των περιστατικών έχουν νέες αλλαγές στη συμπεριφορά. Μπορούν να συγκεντρωθούν σε τουλάχιστον 5 διαφορετικές ομάδες σε γνωστά νευροανατομικά δίκτυα και οδούς. Ουσιαστική αυτόνομη βλάβη (όπως καρδιαγγειακή, γαστρεντερική δυσλειτουργία και ουροδόχος κύστη) δεν εμφανίζεται στην πλειοψηφία των ασθενών με ALS (Εικόνα 4) [42].



Εικόνα 4: Κλινική εικόνα μυϊκής απώλειας σε ασθενή με ALS

A: αδυναμία ανύψωσης των άνω άκρων λόγω μυϊκής ατροφίας σε καμπτήρες και εν το βάθη καμπτήρες βραχίονα. **B:** αυξημένη απώλεια μυϊκής ισχύς σε υπεραακάνθιο-υπακάνθιο (και λοιπούς μύες στροφικού πετάλου ωμικής ζώνης) και δελτοειδή, καθιστώντας επιρρεπή την γληνοβραχιόνιο άρθρωση σε υπεξάρθρομα. **C** Μυϊκές ανισορροπίες στους μύες του θέναρ, προκαλούν το επονομαζόμενο “Split hand”, ενδεικτική εικόνα, κορτικοκινητικής παθολογικής προέλευσης. **D** Στην στοματική κοιλότητα, παρουσιάζεται απουσία ενεργητικής κινητοποίησης της γλώσσα, δυσκολία στην ομιλία, στο άνοιγμα του στόματος. Για την δυσφαγία που συνηθίζεται, ενδεχομένως να χρησιμοποιείται σίτιση μέσω διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία [42].



Εικόνα 5: Κλινικά χαρακτηριστικά της ALS [45]

2.2 Διάγνωση

Δεν υπάρχει οριστική δοκιμή για τη διάγνωση της ALS και η διάγνωση της είναι μια διαδικασία κλινικής έρευνας για τον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών των συμπτωμάτων που παρουσιάζονται, σε συνδυασμό με στοιχεία εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, η αυξανόμενη κατανόηση των εξωκινητικών χαρακτηριστικών της ALS, η παρουσία φαινοτυπικής αλληλεπικάλυψης με άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ο εντοπισμός γενετικών και παθολογικών υποτύπων του ALS μπορεί να μπερδέψει την ακριβή και έγκαιρη διάγνωση. Η διάγνωση της ALS βασίζεται στα κριτήρια El Escorial [43]. Η διάγνωση σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια απαιτεί ιστορικό προοδευτικής αδυναμίας που εξαπλώνεται σε μια περιοχή ή σε άλλες περιοχές όπως βολβικές περιοχές (ομιλία και κατάποση), άνω άκρα, θωρακικές περιοχές (θωρακικό τοίχωμα και κοιλιακό μυς) ή οσφυϊκές περιοχές (κάτω άκρα), με στοιχεία κατώτερου κινητικού νευρώνα (μέσω παρουσίας συγκεκριμένων συμπτωμάτων ή ενδείξεων απονεύρωσης στην

ηλεκτρομυογραφία) και άνω κινητικού νευρώνα (μέσω παρουσίας συγκεκριμένων συμπτωμάτων και έντονων βαθιών αντανακλαστικών των τενόντων). Στα αρχικά κριτήρια η διαγνωστική βεβαιότητα κυμαινόταν από το ύποπτο ALS, (άλλως γη αυτό δεν περιλαμβάνεται πλέον στα αναθεωρημένα κριτήρια) και στη Definite ALS (στο οποίο παρατηρήθηκαν τρεις περιοχές του σώματος με μικτά ευρήματα άνω και κάτω κινητικών νευρώνων), το οποίο σχετίζεται με το βάρος της νόσου. Τα νευροφυσιολογικά ευρήματα έχουν ταξινομηθεί με κριτήρια Awaji, τα οποία μπορούν να ενισχύσουν τη διαγνωστική και προγνωστική ευαισθησία [44]. Οι παραλλαγές των κριτηρίων El Escorial χρησιμοποιούνται για σκοπούς εγγραφής σε κλινικές δοκιμές. Οι γενετικοί έλεγχοι μπορούν επίσης να συμπεριλάβουν ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ALS και κλινικές ενδείξεις νόσου, αν και αυτό δεν εφαρμόζεται πολύ συχνά στα διαγνωστικά κέντρα [45,46].

2.2.1 Γνωσιακά και συμπεριφορικά ελλείμματα

Οι τυπικές παράμετροι διάγνωσης και διαστρωμάτωσης για την ALS δεν περιλαμβάνουν ακόμη γνωστική ή συμπεριφορική κατάσταση, η οποία μεταβάλλεται έως και στο 50% των περιπτώσεων (ανάλογα με την έκταση της γνωστικής και συμπεριφορικής αξιολόγησης). Διάφορα εργαλεία ελέγχου έχουν σχεδιαστεί για τον εντοπισμό ασθενών με ALS και γνωστικές και συμπεριφορικές αλλαγές στην κλινική τους εικόνα, όπως το Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS), το οποίο έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και χρησιμοποιείται ευρέως. Έχει υψηλό βαθμό ευαισθησίας με χαμηλότερους βαθμούς ειδικότητας [47]. Άτομα με μη φυσιολογικές βαθμολογίες ECAS (μετά από προσαρμογή σε πληθυσμιακά και εκπαιδευτικά πρότυπα) θα πρέπει να παραπεμφθούν για πλήρη νευροψυχολογική αξιολόγηση [48]. Η ανίχνευση γνωστικών και συμπεριφορικών αλλαγών είναι σημαντική για τους ασθενείς με ALS και για τους φροντιστές τους. Οι αλλαγές σχετίζονται με υψηλότερο φόρτο φροντίδας [49].

2.2.2 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με βολβικό καθαρό τον άνω κινητικό νευρώνα ή καθαρό τον κάτω κινητικό νευρώνα περιλαμβάνει παραλλαγές ALS, θεραπεύσιμες μιμήσεις ALS και διαταραχές με πιο καλοήθη πρόγνωση [50].

Άλλες μορφές ασθένειας κινητικών νευρώνων περιλαμβάνουν προοδευτική μυϊκή ατροφία (δηλαδή, ο αποκλειστικός εκφυλισμός των κάτω κινητικών νευρώνων) και η πρωτοπαθής πλευρική σκλήρυνση (δηλαδή ο αποκλειστικός εκφυλισμός των άνω κινητικών νευρώνων). Μερικοί ασθενείς με προοδευτική μυϊκή ατροφία παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα γονίδια που σχετίζονται με την ALS [51]. Οι περισσότερες αυτοψίες ασθενών με πρωτογενή πλάγια σκλήρυνση δείχνουν διακριτικά σημάδια παθολογίας ALS στους κάτω κινητικούς νευρώνες εντός του στελέχους του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού [50]. Αρκετές καταστάσεις έχουν παρόμοια αρχικά κλινικά χαρακτηριστικά ALS και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της τραχηλικής μυελοπάθειας, της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας, της μυασθένειας gravis, του μυασθενικού συνδρόμου Lambert Eaton και της μυοσίτιδας του σώματος. Χαρακτηριστικά που πρέπει να ειδοποιούν τον κλινικό ιατρό για πιθανό μιμητικό σύνδρομο είναι η παρουσία συμμετρικών ευρημάτων, εξέχουσων εκτατικών πελματιαίων αντιδράσεων (που θα πρέπει να εγείρουν υποψίες για τραχηλική μυελοπάθεια) και παρουσία αισθητηριακών ευρημάτων. Αν και τα αισθητήρια συμπτώματα είναι κοινά στην ALS, τα κλινικά στοιχεία αισθητηριακής απώλειας είναι άτυπα και θα πρέπει να προκαλέσουν περαιτέρω διερεύνηση. Επιπλέον, η παρουσία ουσιαστικής αδυναμίας απουσία σπατάλης που είναι συχνή στην πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια, η μυασθένεια gravis και η παρουσία δυσανάλογης εμπλοκής τετρακέφαλου που είναι συχνή στη μυοσίτιδα του εγκλεισμού του σώματος μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία ενός μιμητικού ALS σύνδρομο [52]. Δεδομένου ότι η ALS είναι μια προοδευτική ασθένεια, η μη πρόοδος της κατάστασης θα πρέπει επίσης να προκαλέσει επανεξέταση [53]. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι πιο γνωστές πιθανές μιμητικές παθήσεις όπως διαχωρίστηκαν από τον Ghasemi το 2016.

Πίνακας 2: Περίληψη της διαφορικής διάγνωσης της αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (ALS) [54].

Anatomical location of disorder	Disease	Clinical clues
CNS ± PNS	Spinocerebellar ataxia type 3	Prominent extrapyramidal and oculomotor signs

Πίνακας 2: Περίληψη της διαφορικής διάγνωσης της αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (ALS) [54].

	Multiple system atrophy	Ataxia, dysautonomia, sphincter disturbance, and oculomotor disturbances
	Parkinson's disease	Tremor and response to levodopa
	APBD	Cognitive decline, distal sensory loss, and disturbances of bladder and bowel function
	Hex-A deficiency	Cerebellar ataxia, cognitive deterioration, EDX studies may reveal prominent complex repetitive discharges and abnormal SNAPs
	Allgrove syndrome	Achalasia, alacrima, adrenocorticotrophic insufficiency, and a broad range of neurological problems
Brainstem and spinal cord	Kennedy's disease	Mild cognitive impairment; sensory disturbance; and signs of endocrine dysfunction
	Cervical spondylosis	Prominent neck pain especially with sphincter involvement
	Adrenomyeloneuropathy	Increased serum VLCFA, sphincter disturbance, sensory loss
	Hereditary spastic paraparesis	family history, very slow progression, sphincter disturbance, absence of LMN, bulbar, or respiratory involvement
	Syringomyelia	Dissociated sensory loss, slow progression, younger population
	B12 deficiency	Prominent sensory findings

Πίνακας 2: Περίληψη της διαφορικής διάγνωσης της αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (ALS) [54].

Anterior horn	Post-poliomyelitis syndrome	History of paralytic poliomyelitis, paucity of UMN signs and slow rate of progression
	Spinal muscular atrophy	Slowly progressive, symmetrical, proximal muscle weakness and atrophy without additional UMN signs
	Monomelic amyotrophy	Young men in their second and third decades, relatively sparse fibrillation on needle EMG
Neuropathies and plexopathies	Multifocal motor neuropathy	Absence of muscle atrophy despite very significant weakness, motor weakness is typically restricted to multiple separate peripheral motor nerves, anti GM1
	Neuralgic amyotrophy	preceded by significant deep, aching pain, involvement of motor nerve fibers can be curiously patchy
Disorders of the neuromuscular junction	MG	Absence of UMN signs and fasciculations, absence of fibrillation and fasciculation on needle EMG
Myopathies	IBM	Absent fasciculations, no UMN signs
	Oculopharyngeal muscular dystrophy	Involvement of eyelids and extraocular muscles
	Isolated neck extensor myopathy	The weakness does not spread to other regions

Πίνακας 2: Περίληψη της διαφορικής διάγνωσης της αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (ALS) [54].

EMG: Electromyography; LMN: Lower motor neuron; UMN: Upper motor neuron; IBM: Inclusion body myositis; MG: Myasthenia gravis; VLCFA: Very long chain fatty acids; SNAPs: Sensory nerve action potential; Hex: Hexosaminidase; EDX:Electrodiagnostic; PNS: Peripheral nervous system; CNS:Central nervous system

2.2.3 Στάδια και πρόγνωση ALS

Έχουν περιγραφεί διάφορα διαφορετικά συστήματα για την ALS, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος King's, το οποίο βασίζεται στον αριθμό των προσβεβλημένων περιοχών του σώματος, και του συστήματος Milano-Torino (MITOS), το οποίο βασίζεται σε κλινική κλίμακα [55,56]. Η πρόγνωση της ALS είναι πολύ μεταβλητή και έχουν δημιουργηθεί προγνωστικοί αλγόριθμοι από πληθυσμιακά και κλινικά δοκιμασμένα σύνολα δεδομένων [57,58]. Οι αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες περιλαμβάνουν βολβική ή αναπνευστική έναρξη νόσου, παρουσία εκτελεστικής βλάβης ή μετωποκροταφική άνοια και απώλεια βάρους. Έχουν αναφερθεί διάφοροι βιοχημικοί δείκτες πρόγνωσης, συμπεριλαμβανομένου του ουρικού ορού, της κρεατινίνης του ορού, του χλωριούχου ορού και των αυξημένων επιπέδων νευροϊνών του ορού και του ENY [59]. Μειωμένη αναπνευστική λειτουργία, αναγκαστική ζωτική ικανότητα και μυρωδιά ρινικής εισπνευστικής πίεσης επίσης συσχετίζονται με σύντομη επιβίωση [58,60,61].

King's clinical staging system



MiToS functional staging system



Εικόνα 6: Κλίμακες σταδιοποίησης ALS [60]

2.3 Διαχείριση της νόσου

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί κλινικές οδηγίες για τη διαχείριση της ALS [62,63,64]. Ωστόσο, ελλείπει ισχυρών στοιχείων για την πλειοψηφία των θεραπειών, οι συστάσεις βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό στην συναίνεση και στην σύμφωνη γνώμη εμπειρογνομόνων με συνέπεια, η πρακτική των μεμονωμένων κλινικών ιατρών να ποικίλλει. Παρακάτω, παρουσιάζονται σύγχρονες προσεγγίσεις για την διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών, σε διεπιστημονικό επίπεδο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Διαχείριση κοινών συμπτωμάτων ALS [63].

Problem	Pharmacological treatments	Grade of recommendation	Nonpharmacological strategies	Grade of recommendation
Cramps	Quinine ^{20,22}	Grade B	Physical therapy/ exercise	Grade D
	Levetiracetam ²³	Grade C		
	Mexiletine ²⁴	Grade B		
Spasticity	Baclofen, tizanidine or dantrolene	Grade D	Prescribed exercise ²⁷	Grade B
	Benzodiazepines	Grade D	Hydrotherapy	Grade D
	Intrathecal baclofen ²⁸⁻³⁰	Grade C	Cryotherapy	Grade D
Pain	WHO Analgesic Ladder	Grade D	NA	NA
	Opioids	Grade C		
Emotional lability	SSRIs ⁴⁵	Grade C	NA	NA
	Dextromethorphan-quinidine combination treatment ^{46,47}	Grade A		
	Amitriptyline ⁴⁹	Grade C		
Depression	SSRIs	Grade D	Psychological therapy/ counselling	Grade D
Anxiety	Benzodiazepines	Grade D	Psychological therapy/ counselling	Grade D
Fatigue	Modafinil ⁵³	Grade B	NA	NA
Respiratory failure	NA	NA	Noninvasive ventilation ⁷⁹	Grade A
			Cough augmentation	Grade D
Excessive respiratory secretions (thick)	Carbocysteine	Grade D	Cough augmentation	Grade D
	Nebulised saline	Grade D	Humidification of NIV	Grade D
			Suction	Grade D
			Reduction in dairy product intake	None
			Pineapple juice	None
Excessive oral secretions (thin)	Hyoscine patches	Grade D	Radiotherapy ^{97,98}	Grade C
	Amitriptyline	Grade D	Suction	Grade D
	Atropine drops	Grade D		
	Glycopyrrolate	Grade D		
	Botulinum toxin ⁹²⁻⁹⁴	Grade B		
Dry mouth	Artificial saliva sprays or salivation-stimulating tablets	None	Humidification of NIV	Grade D

Grading of recommendation follows grading proposed by the Oxford Centre for Evidenced-based Medicine, 2009 (www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/): Grade A, systematic review or individual randomized controlled trial with narrow confidence interval; Grade B, systematic reviews or cohort or case-control studies or extrapolations* of level A studies; Grade C, case series or poor quality cohort studies or extrapolations* of level A or B evidence; Grade D, expert opinion or inconsistent research from level A, B or C evidence. *Extrapolations are where data are used in a situation that has potentially clinically important differences from the original study situation. NA, not applicable; NIV, noninvasive ventilation; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

2.3.1 Συμπτωματική θεραπεία

Στα αρχικά στάδια της ALS η διαχείριση επικεντρώνεται στη μεγιστοποίηση της λειτουργίας, στην προώθηση της ανεξαρτησίας και στη θεραπεία των συμπτωμάτων. Για τα περισσότερα συμπτώματα, υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία για την ALS, επομένως συνιστώνται τυπικές θεραπείες με την επιλογή να επηρεάζεται από τα άλλα συμπτώματα και τις συννοσηρότητες της ALS του ατόμου 10. Για παράδειγμα, η αμιτριπυλίνη μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που βιώνουν πόνο και υπερβολικό σάλιο. Παρόλο που η ιατρική θεραπεία για ορισμένα συμπτώματα μπορεί να είναι αναποτελεσματική, η έγκαιρη αναγνώριση παραμένει σημαντική επειδή επιτρέπει την παροχή υποστήριξης, εκπαίδευσης και στρατηγικών αντιμετώπισης για τους ασθενείς και τους φροντιστές, καθώς και την κοινή λήψη αποφάσεων και τον εκ των προτέρων προγραμματισμό.

2.3.2 Σωματικά συμπτώματα

Κράμπες: Μια ανασκόπηση του Cochrane δεν βρήκε στοιχεία που να συνιστούν κάποια συγκεκριμένη θεραπεία σε κράμπες που σχετίζονται με ALS, οι οποίες αποτελούν συνηθισμένο σύμπτωμα της ασθένειας [66]. Η κινίνη είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία, αλλά η χρήση της για κράμπες είναι περιορισμένη στις ΗΠΑ λόγω αναφορών σπάνιων αλλά σοβαρών αιματολογικών και καρδιακών συμβάντων (665 σοβαρά συμβάντα και 93 θάνατοι μεταξύ 1969 και 2006). Μια περαιτέρω ανασκόπηση της κινίνης από τους Cochrane σε ασθενείς με διάφορες αιτίες κράμπας ανέφερε κάποια στοιχεία ότι η κινίνη ήταν ασφαλής και αποτελεσματική [67]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κινίνης εξαρτώνται από τη δόση. Οι χαμηλές δόσεις κινίνης που χρησιμοποιούνται στη διαχείριση των κραμπών μπορεί να μην σχετίζονται απαραίτητα με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στις ΗΠΑ. Εναλλακτικά, οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση θα μπορούσαν να είναι πολύ μικρές για να ανιχνεύσουν πολύ σπάνια συμβάντα. Ελλείψει αποτελεσματικής εναλλακτικής λύσης η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας συνιστά ότι η κινίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ALS, αλλά μόνο ως έσχατη λύση. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Ηνωμένου Βασιλείου συνιστούν τη χρήση της κινίνης ως πρώτη επιλογή, ενώ οι ευρωπαϊκές οδηγίες συνιστούν μια δοκιμή της λεβετιρασετάμης πρώτα, με βάση τα ευρήματα μιας μικρής μελέτης [68]. Πιο πρόσφατα, μια μικρή δοκιμή, που

δημοσιεύθηκε το 2016, πρότεινε ότι η χαμηλή δόση μεξιλετίνης ήταν καλά ανεκτή και μείωσε τη συχνότητα των κραμπών [69].

Σπαστικότητα: Η διαχείριση της σπαστικότητας στοχεύει στη μείωση του αυξημένου μυϊκού τόνου και στην πρόληψη επιπλοκών, όπως πληγές πίεσης ή συσπάσεις [70]. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη θεραπεία επιβαρυντικών παραγόντων (όπως δυσκοιλιότητα ή πόνος), καθώς και στη στάση του σώματος και στο κάθισμα. Η φυσικοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των παθητικών διατάσεων, μπορεί να είναι χρήσιμη. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 25 ασθενείς έδειξε ότι η προτεινόμενη άσκηση σχετίζεται με μικρές βελτιώσεις στην αναπηρία και τη σπαστικότητα [71]. Συχνά συνταγογραφούνται φαρμακολογικές θεραπείες, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους. Τα μυοχαλαρωτικά (όπως η μπακλοφένη και η νταντρολένη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή επειδή μπορούν να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία. Βέβαια η ηρεμιστική παρενέργεια τους είναι συχνά σημαντική. Για να προωθήσουμε την ανοχή και τη συμμόρφωση υποστηρίζουμε μια προσέγγιση «ξεκινήστε, προχωρήστε αργά ». Μελέτες υποδεικνύουν ότι εάν η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή έχει αποτύχει, η ενδοραχιαία βακλοφαίνη μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής [72,73].

Πόνος: Ο πόνος αναφέρεται συνήθως σε όλα τα στάδια της ALS (57% των ασθενών σε μία μελέτη) και γίνεται πιο συχνός καθώς εξελίσσεται η νόσος. Ο πόνος εμφανίζεται συχνότερα στα άκρα, τον κορμό και το λαιμό και σχετίζεται με ακινησία των αρθρώσεων, πληγές πίεσης και κράμπες [74,75]. Ο πόνος παρεμβαίνει σε όλες τις πτυχές της καθημερινής λειτουργίας και συχνά δεν αντιμετωπίζεται. Απαιτείται βελτιωμένη κατανόηση των μηχανισμών του πόνου στην ALS, καθώς και στοιχεία για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αναλγητικών. Ελλείπει συγκεκριμένων στοιχείων για την ALS, προτείνουμε μια δομημένη προσέγγιση, χρησιμοποιώντας την αναλγητική σκάλα του ΠΟΥ [75,76]. Όλες οι κύριες κατηγορίες αναλγησίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Οι θεραπείες μπορούν να επιλεγούν ανάλογα με τις αιτίες και τη σοβαρότητα του πόνου, αυξάνοντας τη δραστηριότητα των φαρμάκων, όπως απαιτείται. Τα οπιοειδή φαίνονται ασφαλή και αποτελεσματικά και δεν συντομεύουν απαραίτητα τη ζωή. Επιπλέον μπορούν επίσης να είναι χρήσιμα στην ανακούφιση της δύσπνοιας [77,78].

2.3.3 Γνωστικά και άλλα νευρολογικά ελλείμματα

Αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η αλληλεπικάλυψη μεταξύ ALS και άλλων νευροεκφυλιστικών παθήσεων, ιδιαίτερα της μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) και του πάρκινσον. Η παρουσία πολλαπλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών σε ασθενή με ALS ή στην οικογένειά του, θα πρέπει να ειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την πιθανή παρουσία και επέκταση εξονουκλεοτιδίου C9ORF72 (REFS) [79,80]. Αυτή η πρόσφατα αναγνωρισμένη γενετική ανωμαλία εμφανίζεται περίπου στο 7% των ασθενών με σποραδική ALS και στο 39% με οικογενειακό ιστορικό ALS [81]. Περίπου το 10-15% των ασθενών με ALS εμφανίζουν σημάδια FTD (αν και δεν έχουν όλοι τους την επέκταση C9ORF72) τυπικά παραλλαγή συμπεριφοράς του FTD40. Ένα επιπλέον 50% παρουσιάζει ήπιες γνωστικές ή συμπεριφορικές αλλαγές. Οι ασθενείς με εκτελεστική δυσλειτουργία έχουν χειρότερη πρόγνωση και οι αλλαγές στη συμπεριφορά έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του φροντιστή [82]. Συνιστάται ο έλεγχος για γνωστικά ελλείμματα, επειδή επιτρέπει την παροχή υποστήριξης ασθενών και φροντιστών. Υπάρχει μια σειρά από επικυρωμένα εργαλεία γνωστικού ελέγχου για την ALS, όπως το ALS-Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS) και η εκτενέστερη μπαταρία ελέγχου του University of California San Francisco (UCSF). Το εργαλείο Edinburgh Cognitive Assessment Screen (ECAS) περιλαμβάνει επίσης το φροντιστή [83]. Ωστόσο, η εξέταση της γνώσης, της συμπεριφοράς, της γλώσσας και του συναισθήματος είναι χρονοβόρα και τα περισσότερα εργαλεία που καλύπτουν όλες τις πτυχές της ALS απαιτούν τουλάχιστον 30 λεπτά για να ολοκληρωθούν. Σύμφωνα με μια μελέτη κοόρτης άλλοι τύποι νευρολογικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, παρατηρήθηκαν στο 14% των ασθενών με ALS. Τα άτομα με αυτά τα επιπλέον προβλήματα είχαν επίσης κακή πρόγνωση [84]. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία που να καθοδηγούν τη διαχείριση γνωστικών ή άλλων νευρολογικών ελλειμμάτων στην ALS και η καθιέρωση στρατηγικών βασισμένων σε στοιχεία για τη διαχείριση τέτοιων συμπτωμάτων θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για περαιτέρω έρευνα.

2.3.4 Ψυχολογικές ανισορροπίες

Περίπου οι μισοί ασθενείς με ALS εμφανίζουν συναισθηματική αστάθεια, παθολογικό γέλιο ή κλάμα. Τέτοια συμπτώματα είναι πιο συνηθισμένα σε εκείνους με βολβική εμφάνιση ALS [85]. Δύο ελεγχόμενες δοκιμές 20 mg δεξτρομεθορφάνης σε συνδυασμό με 10 mg κινιδίνη, σε συνολικά 333 ασθενών με ALS, διαπίστωσαν αξιοσημείωτη μείωση των συναισθηματικών γεγονότων. Σε μία μελέτη οι ανεπιθύμητες ενέργειες ζάλης και υπνηλίας, οδήγησαν το 24% των ασθενών να διακόψουν τη θεραπεία [86]. Η θεραπεία με δεξτρομεθορφάνη-κινιδίνη συνιστάται για χρήση στις ΗΠΑ, αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται σε εκείνους που κινδυνεύουν από καρδιακή αρρυθμία, καθώς μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε περιοχές όπου ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης-κινιδίνης δεν είναι διαθέσιμος, συνιστώνται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (όπως η σιταλοπράμη) και η αμιτριπυλίνη, καθώς έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία εδώ και πολλά χρόνια [87]. Άλλα ψυχολογικά συμπτώματα είναι κοινά και έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Αυτά περιλαμβάνουν κατάθλιψη (αναφέρεται σε 11-75% των ασθενών), ανησυχία (έως 33% των ασθενών) και κόπωση (75-83% των ασθενών) [88,89]. Μια μικρή δοκιμή πρότεινε ότι η μοδαφινίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για την κούραση. Διαφορετικά, ελλείψει συγκεκριμένων στοιχείων για την ALS, συνιστάται η διεπιστημονική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής υποστήριξης, της παρηγορητικής φροντίδας και της φυσικοθεραπείας, μαζί με τυπικές φαρμακευτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε άλλες ασθένειες.

2.3.5 Επικοινωνιακά βοηθήματα

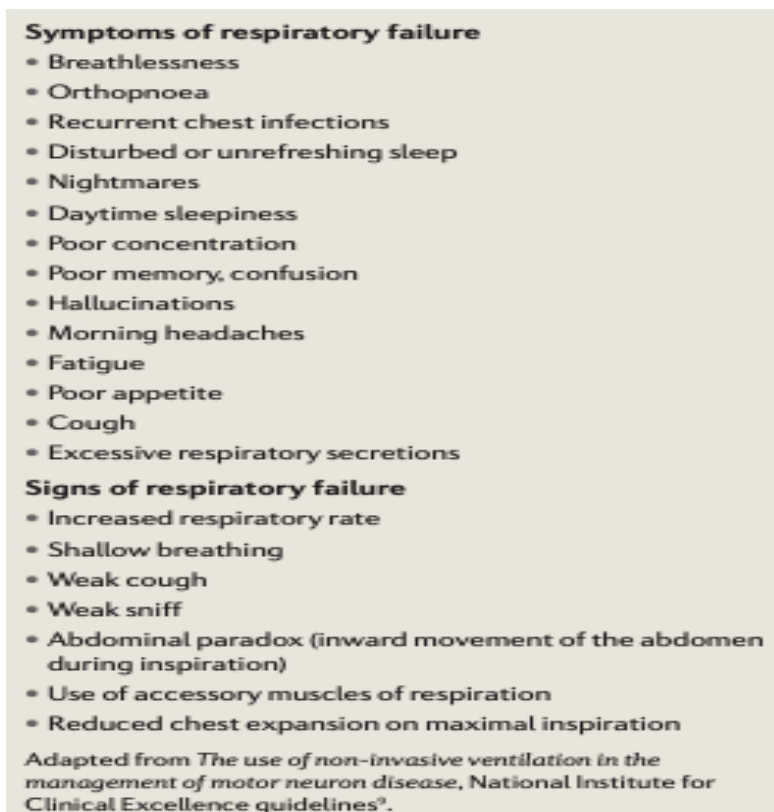
Οι βοηθητικές συσκευές επικοινωνίας αυξάνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, βελτιώνουν την εμπειρία του φροντιστή και μειώνουν τον φόρτο [90]. Η πρόσβαση σε εξειδικευμένα βοηθήματα επικοινωνίας είναι μεταβλητή. Απαιτεί εξειδικευμένη τεχνογνωσία η επιλογή και η υποστήριξη του σωστού εξοπλισμού που καλύπτει τις ανάγκες του ασθενούς. Μερικοί ασθενείς προτιμούν απλά συστήματα όπως πίνακες γραφής, μικρόφωνα ή πλέγματα ματιών. Όσοι ασθενείς διαθέτουν τυπική συσκευή υπολογιστή ή tablet μπορούν να χρησιμοποιήσουν πιο πολύπλοκες εφαρμογές όπως εφαρμογές κειμένου σε ομιλία, αναγνώριση φωνής και λογισμικό ματιών. Το σύστημα “voice banking”, μπορεί να προσφέρει μια πιο φυσική φωνή

σε ασθενείς που χρησιμοποιούν εφαρμογές κειμένου σε ομιλία. Οι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιήσουν λογισμικό (για παράδειγμα, Model Talker www.modeltalker.org/) για να ηχογραφήσουν τη δική τους φωνή. Η ποιότητα της συνθετικής φωνής αναφέρεται σε ασθενείς που καταγράφουν 1.600 φράσεις, κάτι που είναι χρονοβόρο. Εναλλακτικά, τα άτομα μπορούν να χρησιμοποιήσουν μια «δωρεά» φωνή. Επιπλέον, οι τράπεζες φωνής είναι πλέον σε θέση να συνδυάζουν πολλαπλές φωνές για να παρέχουν μια φωνή που ταιριάζει με την ηλικία, το φύλο και την προφορά. Ωστόσο, υπάρχει κάποιος τρόπος να διανυθεί πριν οι συσκευές επικοινωνίας είναι αρκετά γρήγορες για να διατηρήσουν μια συνομιλία και να παράγουν μια φωνή που μπορεί να ταιριάζει με την προσωπία του φυσικού λόγου [91]. Στο μέλλον, οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή θα μπορούσαν να επιτρέψουν σε ασθενείς με σοβαρή αναπηρία να επικοινωνούν για την παραγωγή σημάτων σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μέσω του ελέγχου της δραστηριότητάς τους. Προς το παρόν, αυτή η τεχνολογία έχει αξιολογηθεί σε μικρό μόνο αριθμό ασθενών, κυρίως σε πειραματικά πεδία. Οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή περιορίζονται από τη χρηστικότητα και την αξιοπιστία της τεχνολογίας. Η χρήση των συσκευών απαιτεί εκτεταμένη εκπαίδευση και προσπάθεια ασθενών, κάτι που είναι ιδιαίτερα προβληματικό για ασθενείς που είναι αδύναμοι ή έχουν ταχέως εξελισσόμενη ασθένεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Αναπνευστική ανεπάρκεια και αντιμετώπιση

3.1 Ανίχνευση και διαχείριση αναπνευστικής ανεπάρκειας

Η πιο κοινή αιτία θανάτου στην ALS είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου 2. Το NIV (non invasive ventilation) ήταν η πρώτη παρέμβαση για ALS και αποδείχθηκε ότι είχε θετικό αντίκτυπο τόσο στην επιβίωση όσο και στην ποιότητα ζωής [92]. Η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτύξει ύπουλα συμπτώματα (Εικόνα 7). Αρχικά, η αναπνευστική ανεπάρκεια συχνά εμφανίζεται μόνο στον ύπνο (κατάσταση REM), προκαλώντας διαταραγμένη αναπνοή στον ύπνο. Αργότερα στη νόσο, οι ασθενείς αναπτύσσουν δύσπνοια σε ηρεμία, φτωχό βήχα και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Αυτά τα προβλήματα παρουσιάζουν επιδείνωση από τη δυσλειτουργία του βολβού. Οι πρώτες δοκιμές φαρμάκων που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη συσταλτική δύναμη του αναπνευστικού μυός και την αποτελεσματικότητα του βήχα βρίσκονται σε εξέλιξη [93].



Εικόνα 7: Συμπτώματα και ενδείξεις αναπνευστικής ανεπάρκειας [92]

3.1.1 Μη επεμβατικός αερισμός (NIV)

Μια δοκιμή ασθενών με ALS που έγινε με χρήση NIV έδειξε οφέλη επιβίωσης και ποιότητας ζωής [92]. Η χρήση NIV αρχικά τη νύχτα και επίσης, εάν απαιτείται, κατά τη διάρκεια της ημέρας, συνδέθηκε με μέσο όρο επιβίωσης 7 μηνών. Επιπλέον, η έναρξη του NIV βελτίωσε την ποιότητα ζωής, μια βελτίωση που διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου.

Η χρήση του NIV μπορεί να είναι δύσκολη: απαιτεί επιμονή από ασθενείς και φροντιστές καθώς και σημαντική υποστήριξη από ειδικούς [94,95]. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι ασθενείς με κακό αερισμό αποτυγχάνουν να αποκτήσουν ένα όφελος επιβίωσης. Οι ασθενείς στην πρώτη δοκιμή που αξιολόγησαν το NIV σε ALS με κακή λειτουργία βολβού δεν κατάφεραν να αποκτήσουν ένα όφελος επιβίωσης, αλλά παρουσίασαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης κοόρτης που παρουσιάστηκαν σε 929 ασθενείς με ALS, που δημοσιεύθηκε το 2015, έδειξαν ότι το NIV, συνδέθηκε με μεγαλύτερη επιβίωση σε άτομα με νόσο εκδήλωσης βολβού [96]. Συνεπώς, συνιστάται η δοκιμή του NIV σε ασθενείς, ακόμη κι αν θεωρείται ότι είναι δύσκολο να ανεχτεί το NIV12. Κατά την έναρξη του NIV, είναι σημαντικό να αντιμετωπιστούν προβλήματα όπως ξηροστομία, στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις ή κλειστοφοβία. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμος πρόσθετος εξοπλισμός, όπως υγραντήρες ή εναλλακτικές μάσκες. Οι μπαταρίες και οι εφεδρικοί αναπνευστήρες μπορούν να μειώσουν το βάρος στην καθημερινή ζωή και να επιτρέψουν στους ασθενείς να ταξιδέψουν. Η κατάρτιση μπορεί να συμπληρωθεί με διαδικτυακούς πόρους όπως το myNIV (www.mymnd.org.uk), που προωθεί τα οφέλη της χρήσης του NIV και ενθαρρύνει την τήρηση.

3.1.2 Παρακολούθηση της αναπνευστικής ανεπάρκειας

Δεδομένου ότι η έναρξη του NIV νωρίς στην πορεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας προσφέρει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, συνιστάται στενή παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας (Εικόνα 8) [97]. Η αναπνευστική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά (τουλάχιστον κάθε 3 μήνες) διερευνώντας τα συμπτώματα της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε ορισμένες κλινικές η πρόσβαση σε αντικειμενικά μέτρα είναι περιορισμένη και ορισμένες μετρήσεις μπορεί να είναι ευαίσθητες στην αναπνευστική ανεπάρκεια ή

ακατάλληλες για ασθενείς με βολβική ή γνωστική δυσλειτουργία [98]. Τα πιο βασικά αντικειμενικά μέτρα για τον συστηματικό έλεγχο είναι η αναγκαστική ζωτική ικανότητα ή η ρινική-εισπνευστική πίεση. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας, οι οδηγίες συνέστησαν να υποβληθούν σε ανάλυση αερίων αρτηριακού ή τριχοειδούς αίματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αποκορεσμός οξυγόνου εμφανίζεται συνήθως αργά στην ανεπάρκεια αναπνευστικού τύπου II και οι μετρήσεις του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν αντικατοπτρίζουν απαραίτητα τη λειτουργία μιας νύχτας [92]. Επομένως, εάν υπάρχει υποψία αναπνευστικής ανεπάρκειας και η ανάλυση αερίων κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι φυσιολογική, θα πρέπει να διεξάγονται μελέτες νυχτερινής οξυμετρίας [99]. Η μη επεμβατική διαδερμική μέτρηση των επιπέδων διοξειδίου του άνθρακα είναι πλέον δυνατή και μπορεί να συμπληρώσει τις πληροφορίες από την οξυμετρία κατά τη διάρκεια της νύχτας [100].



Εικόνα 8: Non-invasive ventilation (Μη επεμβατικός αερισμός) [96]

3.1.3 Μελλοντικές Θεραπείες

Επί του παρόντος, υπάρχουν πολλές δοκιμές διαφορετικών φάσεων στην ALS. Η σοβαρότητα της ιατρικής ανάγκης, η έλλειψη εξαιρετικά αποτελεσματικών θεραπειών, η ταχεία πορεία των ασθενειών, η εμπλεκόμενη κοινότητα των ασθενών και η καλά ανεπτυγμένη ερευνητική υποδομή είναι πιθανόν παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό. Η έλλειψη βιοδεικτών της νόσου είναι πιθανότατα ο πιο περιοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της θεραπείας.

Η γονιδιακή θεραπεία έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ALS. Η έρευνα πρόσφατα σε ασθενείς με ALS εντόπισε το αιτιολογικό γονίδιο και ένα συνδεδεμένο παθολογικό μηχανισμό [101]. Συγκεκριμένα, οι μη ιογενείς προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας μπήκαν σε κλινικές δοκιμές για δύο οικογενείς μορφές ALS-Cu/Zn superoxide dismutase 1 (SOD1) ALS (NCT02623699) [102,103] και την πιο κοινή μορφή ALS που προκαλείται από μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 9 γονίδιο ανοιχτού πλαισίου ανάγνωσης 72 (C9orf72) (NCT03626012) [104].

Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παροχή ενός κανονικού αντιγράφου μεταλλαγμένου γονιδίου (γονιδιακή αντικατάσταση). Αυτό έχει ως συνέπεια να μειώσει την έκφραση του αιτιολογικού γονιδίου που στοχεύει στο RNA του (γονιδιακό νοκ-άουτ) και να εισάγει προστατευτικό ή ευεργετικό παράγοντα (προσθήκη γονιδίου) ή για να τροποποιήσει το μεταλλαγμένο γονιδίωμα (γονιδιακή επεξεργασία). Για να τελειοποιηθούν οι προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας και να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες ενός θεραπευτικού αποτελέσματος, πρέπει να ληφθούν υπόψη αρκετές παράμετροι. Είναι σημαντικό να καθοριστεί η φύση του γενετικού υλικού (διαγονίδιο) που χρησιμοποιείται για τη διόρθωση του γονιδίου. Επίσης να καθοριστεί το εργαλείο παροχής που χρησιμοποιείται για την επίτευξη των στοχευμένων κυττάρων και ο τρόπος χορήγησης, ο οποίος θα μπορούσε να είναι *ex vivo* ή *in vivo* (105). Η γονιδιακή θεραπεία *ex vivo* συνίσταται σε γενετική τροποποίηση των κυττάρων *in vitro* και επακόλουθη εμφύτευση στον δέκτη (106). Αντίθετα, η γονιδιακή θεραπεία *in vivo* περιλαμβάνει την άμεση εισαγωγή ενός θεραπευτικού γονιδίου στο κύτταρο χρησιμοποιώντας, ή όχι, ιικούς φορείς (107).

3.1.4 Γονιδιακή θεραπεία που δεν βασίζεται σε φορείς (Non-Vector-Based-Gene-Therapy)

Η στόχευση RNA είναι μια κρίσιμη θεραπευτική στρατηγική για νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως οι μορφές ALS, στις οποίες η συσσώρευση RNA/πρωτεΐνης και η αύξηση του μηχανισμού λειτουργίας αναγνωρίζονται ως η κεντρική αιτία της νόσου. Οι κύριοι παράγοντες σε αυτές τις προσεγγίσεις είναι οι ASO (Antisense oligonucleotides) και το μικρό παρεμβατικό RNA (siRNA). Η ικανότητα των ASOs και του siRNA να ρυθμίζουν και να δεσμεύουν την έκφραση του mRNA, είναι μια ισχυρή θεραπευτική στρατηγική για διαταραχές του ΚΝΣ όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η νόσος του Χάντινγκτον, η σπονδυλική μυϊκή ατροφία (SMA) και η ALS. Είναι σημαντικό ότι η πρώτη εγκεκριμένη γονιδιακή θεραπεία για το SMA είναι ένα ASO, που ονομάζεται Spinraza. Σχεδιάστηκε για να διορθώσει τη συγκόλληση και να προκαλέσει τη σύνθεση της επιβίωσης της πρωτεΐνης κινητικού νευρώνα (SMN) από το μεταγράφημα SMN2 [108,109,110,111]. Το Spinraza χορηγείται επί του παρόντος μέσω επαναλαμβανόμενης ενδορραχιαίας ένεσης σε παιδιά (συμπεριλαμβανομένων νεογέννητων) και σε ενήλικες με SMA [112]. Διάφορες γονιδιακές θεραπείες που αναπτύχθηκαν για την ALS συνεχίζονται δυναμικά. Προς το παρόν, οι ASOs για δύο γενετικές μορφές, δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές. Η χρήση γονιδιακής θεραπείας που προκαλείται από ιούς για την ALS είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα για το ΚΝΣ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πληροφορική της υγείας και Συστήματα λήψης αποφάσεων

4.1 Πληροφορική της Υγείας και Ηλεκτρονική Υγεία

Η ηλεκτρονική υγεία αποτελεί έναν τομέα της ιατρικής πληροφορικής, της δημόσιας υγείας και βιομηχανίας και αναφέρεται σε υπηρεσίες υγείας και πληροφορικής, οι οποίες προσφέρονται στον άνθρωπο μέσω διαδικτύου και των σχετικών με αυτό τεχνολογιών.

Η πληροφορική σήμερα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι όλων των οικονομικών, κοινωνικών και πολιτιστικών τομέων συνεισφέροντας σημαντικά στην ανθρώπινη ευημερία. Με την έννοια πληροφορική εννοούμε την τεχνολογία των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των τηλεπικοινωνιακών δικτύων που έχει σκοπό την επεξεργασία, οργάνωση, αποθήκευση και ανάκτηση πληροφοριών. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας με την χρήση των νέων δεδομένων συντέλεσε στην άμεση ενημέρωση και πρόσβαση σε έγκυρες επιστημονικές έρευνες αλλά και στην βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας σε ιατρικές εξετάσεις στο χειρουργείο.[113]

Τα βασικότερα πλεονεκτήματα της Πληροφορικής της Υγείας είναι τα εξής:

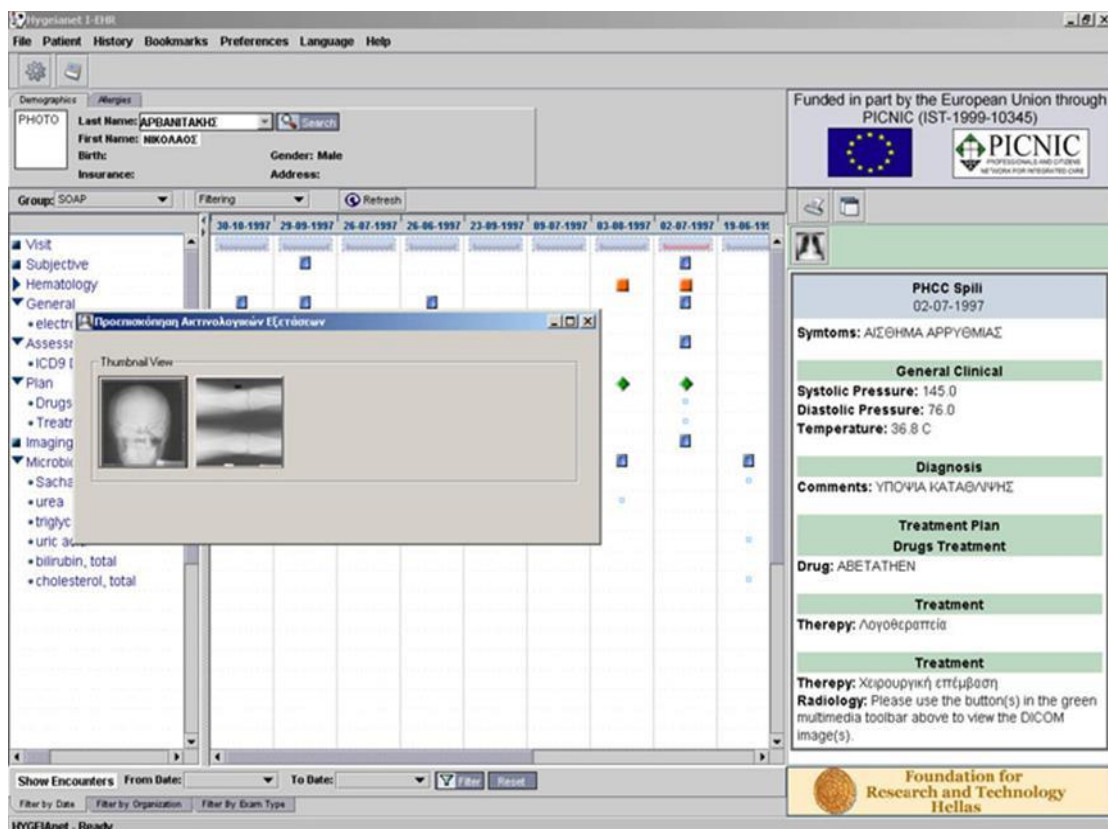
- Αυτόματη και αποτελεσματικότερη διαδικασία διαχείρισης των πόρων και της οργάνωσης ενός ιατρικού κέντρου.
- Αύξηση της ποιότητας των διαδικασιών υγείας, μείωση της γραφειοκρατίας με την ηλεκτρονικοποίηση των υπηρεσιών υγείας.
- Αντιμετώπιση έκτακτων περιστατικών ταχύτερα λόγω χρησιμοποίησης ηλεκτρονικών συστημάτων και πρωτοκόλλων. [114]



Εικόνα 9: Κλάδοι της Πληροφορικής της Υγείας [114]

Βασικές υπηρεσίες της Πληροφορική της Υγείας είναι:

- Ο ηλεκτρονικός φάκελος (Εικόνα 10) ο οποίος προσφέρει μια ασφαλή, ηλεκτρονική, απόρρητη, προσβάσιμη μόνο από τους εξειδικευμένους γιατρούς ή ασθενείς, παροχή υπηρεσιών, βασιζόμενος στα κλινικά πληροφοριακά συστήματα. Το περιεχόμενο του ηλεκτρονικού φακέλου περιέχει τα σχετικά με την υγεία του ασθενούς έγγραφα και αποτελεί ουσιαστικά το σημείο αναφοράς του κάθε ασθενούς και το μέσο επικοινωνίας του με το ιατρικό προσωπικό. Επιπλέον καταγράφει την πορεία και εξέλιξη του ασθενούς και μπορεί να αποθηκευτεί ώστε να αποτελεί το ιστορικό του κάθε ασθενούς που χρησιμεύει σημαντικά στην αποφυγή λαθών ή περιπτώσεων εξετάσεων στο μέλλον [115].



Εικόνα 10: Παράδειγμα ηλεκτρονικού φακέλου [115]

- Η ηλεκτρονική συνταγογράφηση (Εικόνα 11) η οποία αυτοματοποιεί το σύστημα εισαγωγής των φαρμακευτικών συνταγών και βελτιώνει την ασφάλεια και ποιότητα των υπηρεσιών που δέχεται ο ασθενής. Επιτυγχάνεται έτσι η αυτόματη ανανέωση των συνταγών, συμβάλλοντας στην βελτίωση των κοστολογήσεων και στην μείωση του χρόνου αποστολής των φαρμάκων [116].



Εικόνα 11: Η μορφή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης έτσι όπως παρέχεται σήμερα από το εθνικό σύστημα υγείας [116]

4.2 Λήψη Αποφάσεων

Η λήψη αποφάσεων αποτελεί καθημερινή δραστηριότητα του ανθρώπου. Όσον αφορά τις προσωπικές αποφάσεις, σημαντικό ρόλο σε αυτές παίζουν διάφοροι εξωγενείς παράγοντες (ψυχολογικοί, συναισθηματικοί). Για αποφάσεις όμως που αφορούν οργανισμούς τον σημαντικότερο ρόλο παίζει η ανθρώπινη λογική. Γ' αυτό τον λόγο αυτές οι αποφάσεις ονομάζονται Λογικές Αποφάσεις. Για τη λήψη των Λογικών Αποφάσεων προσμετρούνται τα οφέλη που μπορούν να προκύψουν από την απόφαση καθώς επίσης και οι αναγκαίοι πόροι που διατίθενται, εφαρμόζονται κριτήρια που αξιολογούν την επιτυχία και απαιτούνται πληροφορίες. Στις αποφάσεις που αφορούν επιχειρήσεις λαμβάνονται κυρίως υπόψη και οικονομικά ζητήματα [120]. Ωστόσο για τη λήψη των επιχειρηματικών

αποφάσεων τα κριτήρια δεν μπορεί να είναι μόνο οικονομικά. Η Sauter (1997) ορίζει έξι λογικούς τύπους σχετικούς με τη λογική λήψη αποφάσεων: [117]

- Οικονομική. Σχετίζεται με το οικονομικό όφελος που θα αποφέρει η απόφαση και στο κόστος υλοποίησης της. Το ζητούμενο είναι η μεγιστοποίηση του οφέλους και η μείωση του κόστους.
- Τεχνική. Μελετά πόσο αποτελεσματικές είναι οι προτεινόμενες λύσεις. Λύσεις που δεν επιφέρουν την επίτευξη των στόχων απορρίπτονται. Διάφορα τεχνικά θέματα σχετικά με εναλλακτικές λύσεις μελετώνται στα πλαίσια της συγκεκριμένης λογικής.
- Νομική. Αντικείμενο της είναι το κατά πόσο οι λύσεις δεν παραβιάζουν νομικές διατάξεις και ως επακόλουθο η εφαρμογή τους θα επιφέρει κυρώσεις.
- Κοινωνική. Αφορά την ηθική διάσταση των πιθανών λύσεων με βάση τα τρέχοντα κοινωνικά δεδομένα. Ενέργειες οι οποίες θίγουν το κοινό περί δικαίου αίσθημα ή προσβάλλουν πλάγιες ηθικές αξίες, επιδέχονται αρνητική κριτική ή και κακόβουλες ενέργειες.
- Διαδικαστική. Ασχολείται με τον εάν οι προτεινόμενες λύσεις συμφωνούν με τις προβλεπόμενες διαδικασίες και τις υποδομές του οργανισμού ή του περιβάλλοντος.
- Πολιτική. Οι αποφάσεις εφαρμόζονται στον πραγματικό κόσμο ο οποίος αποτελείται από αλληλοσχετιζόμενες οντότητες (ανθρώπους, κράτη) . Οι ενέργειες μπορεί να έχουν επιπτώσεις στις οντότητες ή στις μεταξύ τους σχέσεις. Η πολιτική λογική εξετάζει αυτές τις επιπτώσεις.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η λήψη μιας απόφασης αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία, η οποία πρέπει να λάβει υπόψη της πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες. Σε μια ιδανική διαδικασία θα ήταν αναγκαίο να συγκεντρωθούν πληροφορίες για όλους αυτούς τους παράγοντες καθώς και να γίνει απολύτως κατανοητή η βαρύτητα και η επιρροή του κάθε παράγοντα, να γίνει σχολαστική μελέτη όλων των πιθανών λύσεων και να εκτιμηθούν τα κέρδη και το κόστος για κάθε μια από αυτές. Μια τέτοια διαδικασία θα απέδιδε την βέλτιστη δυνατή λύση [120].

4.2.1 Φάσεις στη λήψη αποφάσεων

Η διαδικασία λήψης αποφάσεων έχει γίνει αντικείμενο μελέτης από ένα μεγάλο αριθμό ερευνητών και έχει εξεταστεί από διάφορες οπτικές γωνίες. Η πιο σημαντική ίσως συνδρομή στη μελέτη αυτή αποδίδεται στον ψυχολόγο, οικονομολόγο και πολιτικό επιστήμονα Herbert Simon. Ο Simon θεώρησε τη λήψη αποφάσεων ως μια διαδικασία επιλογής ανάμεσα σε εναλλακτικές λύσεις, η οποία υπόκειται σε γνωστικούς, πληροφοριακούς και άλλους περιορισμούς. Επιπλέον, όρισε τη λήψη αποφάσεων ως μια συστηματική διαδικασία αποτελούμενη από τρία στάδια. Μεταγενέστερα προστέθηκε ακόμα ένα στάδιο. Τα τέσσερα στάδια του μοντέλου του Simon είναι τα εξής:

- Πληροφόρηση.
- Σχεδιασμός.
- Επιλογή.
- Υλοποίηση.

Σε καθένα από τα τέσσερα αυτά στάδια αντιστοιχούν ορισμένες εργασίες. Επιπλέον υπάρχει ανάδραση μεταξύ των σταδίων και τα ευρήματα του κάθε σταδίου μπορεί να ανατροφοδοτήσουν κάποιο προηγούμενο στάδιο. Τέλος σε κάθε στάδιο διευκρινίζεται το ειδικό αντικείμενο του.

Πληροφόρηση: Αντικείμενο αυτού του σταδίου είναι ο καθορισμός του προβλήματος. Αρχικά γίνεται συλλογή όλων των πληροφοριών που απαιτούνται. Στη συνέχεια η πληροφόρηση αφορά τα συμπτώματα του προβλήματος. Ακολούθως γίνεται έρευνα εάν τα συμπτώματα είναι εκφάνσεις ενός άλλου βαθύτερου προβλήματος.

Σχεδιασμός: Σε αυτό το στάδιο ορίζονται μια σειρά από εναλλακτικές λύσεις, δηλαδή ενέργειες που θα επιφέρουν τη λύση του προβλήματος. Ακόμα ορίζονται τα κριτήρια με βάση τα οποία θα γίνει η αξιολόγηση των λύσεων.

Επιλογή: Στο συγκεκριμένο στάδιο γίνεται η συστηματική μελέτη των εναλλακτικών λύσεων που προτάθηκαν. Οι λύσεις αυτές αποτιμώνται με βάση τα κριτήρια που ορίστηκαν στο προηγούμενο στάδιο. Εκτιμάται η αποδοτικότητα και

η αποτελεσματικότητα της κάθε λύσης καθώς και το κόστος αυτής. Με την ολοκλήρωση αυτού του σταδίου έχει επιλεγεί η πιο συμφέρουσα λύση.

Υλοποίηση: Στο τελευταίο αυτό στάδιο γίνεται η εφαρμογή της απόφασης. Κατανέμονται οι αρμοδιότητες και οι πόροι και υλοποιείται το σχέδιο εφαρμογής. Σε ακόλουθο χρόνο γίνεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των επιπτώσεων.

4.2.2 Λήψη αποφάσεων και πληροφοριακά συστήματα

Τα Συστήματα Υποστήριξης Αποφάσεων (ΣΥΑ) ορίζονται ως αλληλεπιδραστικά συστήματα, βασισμένα στους υπολογιστές οι οποίοι βοηθούν τους αποφασίζοντες να χρησιμοποιούν δεδομένα και μοντέλα για να επιλύουν ημιδομημένα προβλήματα. Παλαιότερα η λήψη αποφάσεων θεωρούνταν περισσότερο ως μια τέχνη, ως ένα σύνολο ικανοτήτων που αναπτύχθηκαν με την εμπειρία και την πάροδο του χρόνου. Σήμερα η προσέγγιση αυτή δεν είναι επαρκής. Ο όγκος της παρεχόμενης πληροφόρησης είναι πολύ μεγάλος με αποτέλεσμα η τήρηση του δίχως την βοήθεια εξειδικευμένων εργαλείων να μην μπορεί να αντιμετωπιστεί από τις ανθρώπινες δυνατότητες. Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και με την ανάγκη επεξεργασίας όλων αυτών των δεδομένων [118].

Σήμερα η εφαρμογή της πληροφορικής συναντάται παντού στην ανθρώπινη ζωή και στις ανθρώπινες δραστηριότητες. Μια σειρά από πληροφοριακά συστήματα είναι εγκατεστημένα και λειτουργούν, παρέχοντας δυνατότητες τήρησης και επεξεργασίας δεδομένων καθώς και επικοινωνίας. Μερικά από αυτά τα συστήματα είναι τα παρακάτω:

- Πληροφοριακά συστήματα αυτοματισμού γραφείου.
- Πληροφοριακά συστήματα παρακολούθησης συναλλαγών.
- Πληροφοριακά συστήματα διοίκησης.
- Συστήματα υποστήριξης αποφάσεων.
- Συστήματα διαχείρισης γνώσης.

4.3 Με ποιο τρόπο έχει χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία έως τώρα για να βελτιώσει την ζωή των ασθενών με ALS

Παρακάτω αναφέρονται μερικά παραδείγματα όπου η τεχνολογία έχει βοηθήσει στη βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών με ALS.

- Χρησιμοποίηση συσκευών δημιουργίας ομιλίας (SGD's): ηλεκτρονικών συσκευών που συνθέτουν την ομιλία.
- Χρησιμοποίηση συστημάτων ελέγχου ματιών: συσκευών που χρησιμοποιούν την κίνηση των ματιών για να επιλέξουν γράμματα και λέξεις σε έναν υπολογιστή και να συνθέσουν ομιλία.
- Χρησιμοποίηση δισκίων γραφής: συσκευών που χρησιμοποιούνται για επικοινωνία όταν οι άνθρωποι εξακολουθούν να έχουν τη δυνατότητα να γράφουν.
- Χρησιμοποίηση διασύνδεσης υπολογιστή εγκεφάλου (BCI) : είναι ένα σύστημα που επιτρέπει σε ένα άτομο να ελέγχει έναν υπολογιστή ή άλλες ηλεκτρονικές συσκευές χρησιμοποιώντας μόνο τα εγκεφαλικά του κύματα, χωρίς καμία κίνηση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επικοινωνία, πρόσβαση στον υπολογιστή ή για τον έλεγχο συσκευών όπως αναπηρικό αμαξίδιο και προσθετικά χέρια.
- Χρησιμοποίηση προγραμμάτων λογισμικού σε υπολογιστή σε κείμενο με ομιλία: είναι προγράμματα που αποτελούνται από πληκτρολόγιο και ποντίκι στην οθόνη που χρησιμοποιούνται χωρίς να χρειάζονται τα χέρια ενός ατόμου.
- Χρησιμοποίηση εφαρμογών κειμένου σε ομιλία: εφαρμογών που χρησιμοποιούνται σε έξυπνα τηλέφωνα ή tablet και μετατρέπουν κείμενο σε ομιλία.

- Χρησιμοποίηση συστημάτων τραπεζικής φωνής: συσκευών που επιτρέπουν σε άτομα με ALS να αποθηκεύουν τον ήχο της φωνής τους και να καταγράφουν λέξεις και φράσεις πριν χάσουν την ικανότητά τους να μιλούν.

Στα παραπάνω πλαίσια λοιπόν αναπτύχθηκε μια εφαρμογή διαδικτυακού τύπου. Για την ανάπτυξη της χρησιμοποιήθηκε η HTML για το structure της εφαρμογής, η CSS για το styling της εφαρμογής και η γλώσσα προγραμματισμού JavaScript για τη λειτουργικότητα της εφαρμογής.

Επίσης χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη Bootstrap που είναι μια συλλογή εργαλείων ανοιχτού κώδικα για τη δημιουργία ιστοσελίδων και διαδικτυακών εφαρμογών. Περιέχει HTML και CSS για τις μορφές τυπογραφίας, κουμπιά πλοήγησης και άλλων στοιχείων του περιβάλλοντος, καθώς και προαιρετικές επεκτάσεις JavaScript.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Προτεινόμενο πληροφοριακό εργαλείο

5.1 Ανάπτυξη προτεινόμενου πληροφοριακού εργαλείου

Στα πλαίσια της εργασίας, αναπτύχθηκε ένα πληροφοριακό εργαλείο το οποίο θα μπορούσε να λειτουργεί συνεργατικά για τη διάγνωση και θεραπεία ενός ασθενή που πάσχει από τη νόσο του κινητικού νευρώνα. Μέσω αυτού του εργαλείου ο χρήστης της εφαρμογής θα μπορεί να εισάγει κάποια δεδομένα, όπως τα σημεία και τα συμπτώματα που η νόσος έχει κάνει την εμφάνιση της μέχρι στιγμής και η εφαρμογή θα επιστρέφει πίσω (βάση της έρευνας που πραγματοποιήθηκε καθ'όλη τη διάρκεια της εργασίας) ένα πιθανό στάδιο της νόσου με βάση το κάθε σύμπτωμα καθώς και διάφορες θεραπευτικές μεθόδους που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για το εκάστοτε σύμπτωμα. Οι τεχνικές προγραμματισμού έχουν ήδη εφαρμοστεί με επιτυχία σε σύνολα δεδομένων ALS, και έχουν προταθεί πολλά υποσχόμενα μοντέλα διάγνωσης, με βάση την έρευνα, παρά τους σημαντικούς περιορισμούς στο μέγεθος του δείγματος. Έχουν δοκιμαστεί τα προγνωστικά μοντέλα χρησιμοποιώντας βασικές κλινικές μεταβλητές, βιολογικά και νευροαπεικονιστικά δεδομένα. Αυτά τα μοντέλα προσφέρουν επίσης ευκαιρίες διαστρωμάτωσης ασθενών για μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Μαθηματικά, το κύριο εμπόδιο στην ανάπτυξη επικυρωμένων δεικτών διάγνωσης, πρόγνωσης και παρακολούθησης πηγάζει από περιορισμένα μεγέθη δειγμάτων. Ο συνδυασμός πολλών κλινικών και απεικονιστικών βιοδεικτών είναι πιθανό να συμβάλει σε βελτιστοποιημένα σχέδια κλινικών δοκιμών και να αυξήσει την ακρίβεια της μαθηματικής μοντελοποίησης.

5.2 Λειτουργικές απαιτήσεις και οδηγίες εγκατάστασης της εφαρμογής

Για την σωστή λειτουργία της εφαρμογής σε ένα τοπικό σύστημα, αυτό θα πρέπει να έχει εγκατεστημένα:

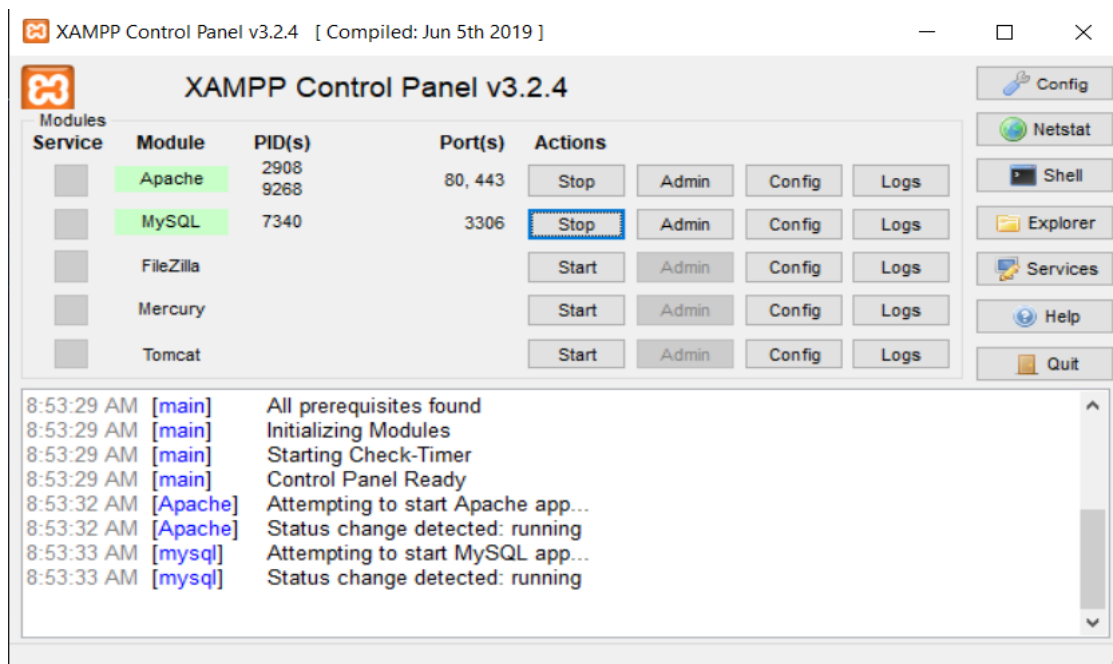
- Ένα MySQL Σύστημα Διαχείρισης Βάσεων Δεδομένων (Database Management System - DBMS) για την λειτουργία της Βάσης Δεδομένων.
- Εξυπηρετητή Ιστού (Web Server) που να διαθέτει διερμηνέα της γλώσσας προγραμματισμού PHP (PHP Interpreter), π.χ. Apache.
- Περιηγητή Ιστού (Web Browser) για την δοκιμή (ή εκτέλεση) της εφαρμογής.

Για όλα τα παραπάνω προτείνεται η χρήση του εργαλείου XAMPP. Το XAMPP είναι ένα πακέτο προγραμμάτων ελεύθερου λογισμικού ανοικτού κώδικα ανεξαρτήτου πλατφόρμας το οποίο μεταξύ άλλων περιέχει τον εξυπηρετητή ιστού Apache, διερμηνέα της PHP καθώς και το Σύστημα Διαχείρισης Βάσεων Δεδομένων MySQL. Η διαδικασία ανάπτυξης καθώς και δοκιμής μιας εφαρμογής σαν αυτήν που παρουσιάζεται εδώ είναι πολύ πιο εύκολη και γρήγορη με την χρήση του εργαλείου XAMPP.

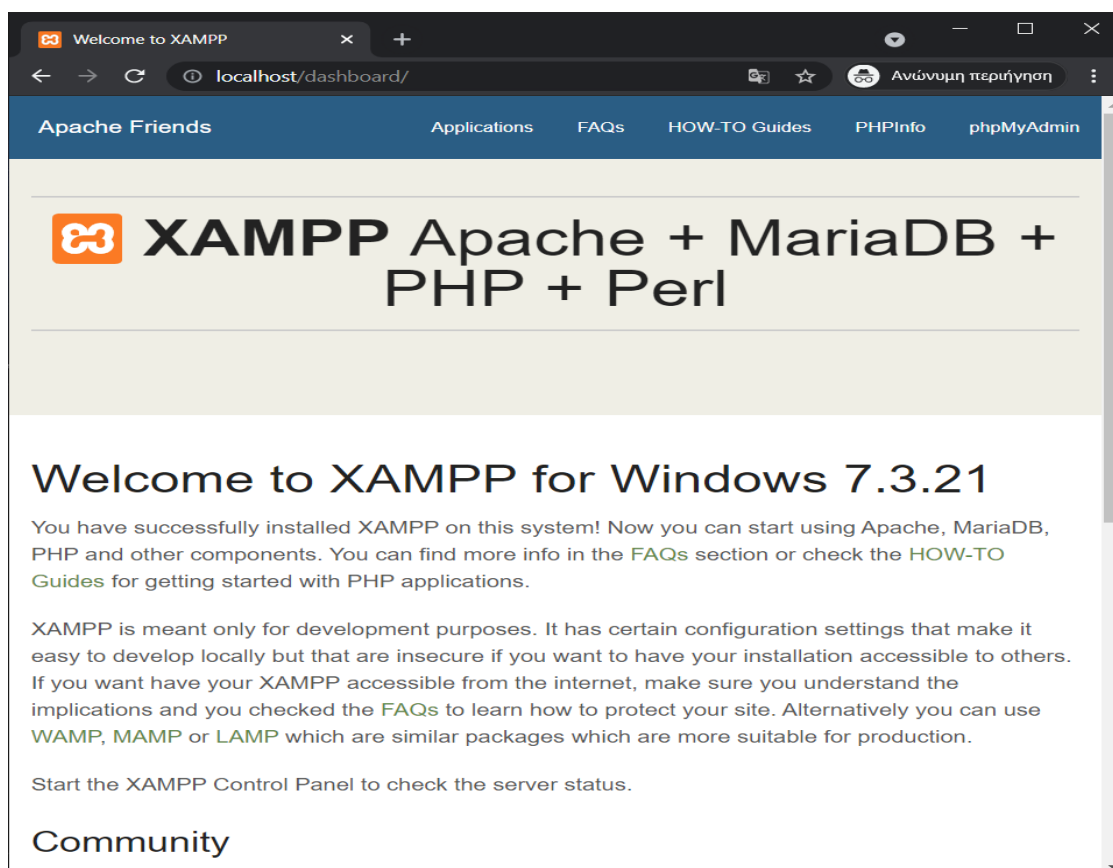
Η εφαρμογή απευθύνεται σε ερευνητές, γιατρούς-νοσηλευτές ως πιθανοί χρήστες. Περιοριστικό αποτελεί η εκτέλεσή της μόνο σε τοπικό δίκτυο.

Η εφαρμογή λειτουργεί μόνο αν τρέχει ταυτόχρονα το ΣΔΒΔ MySQL και ο εξυπηρετητής ιστού.

Γίνεται εκκίνηση του XAMPP, και στη συνέχεια του MySQL πατώντας το κουμπί εκκίνησης (Start) κάτω από την κεφαλίδα Actions που αντιστοιχεί στα Apache και MySQL. Με το πάτημα αυτών ξεκινά η λειτουργία του Apache και του MySQL αντίστοιχα, και τα κουμπιά πλέον έχουν την ένδειξη για τερματισμό των δύο λειτουργιών, για όποτε επιθυμεί ο χρήστης να τις σταματήσει.

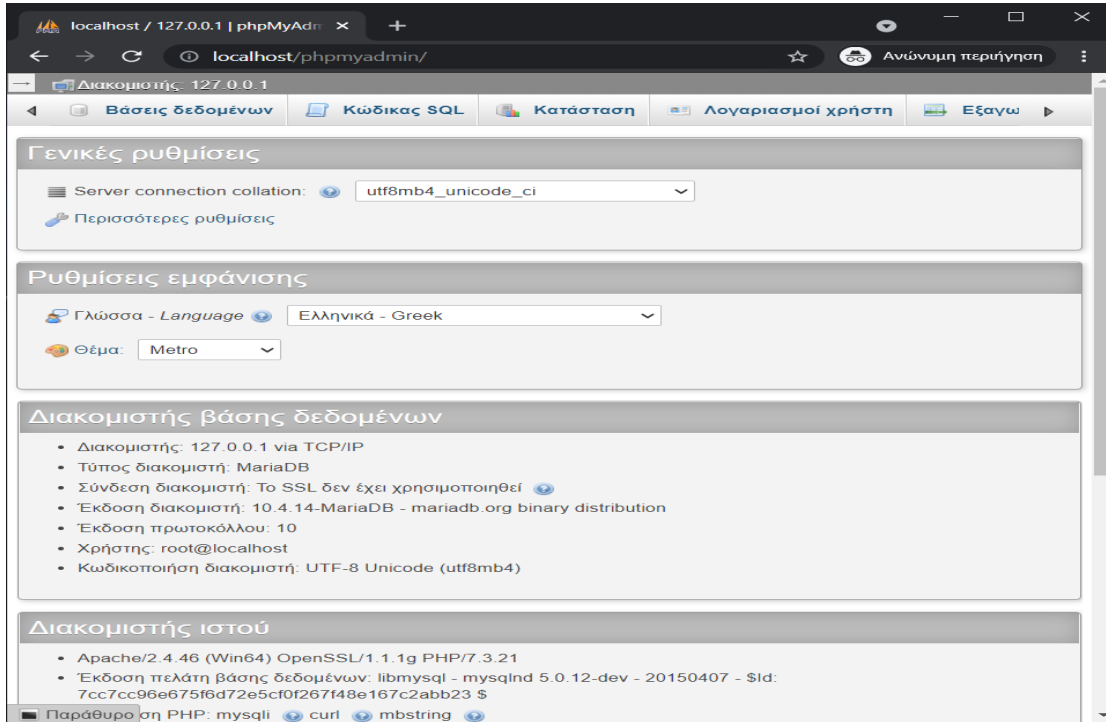


Εικόνα 12: Το εργαλείο XAMPP



Εικόνα 13: Εκκίνηση του περιηγητή και εισαγωγή της διεύθυνσης <http://localhost/dashboard/> στο URL

Από εδώ ο χρήστης μπορεί να πατήσει το σύνδεσμο phpMyAdmin στο navigation bar πάνω αριστερά, για να μπει στην phpMyAdmin διεπαφή διαχείρισης του MySQL.



Εικόνα 14: Διακομιστής της βάσης δεδομένων

Για να ελέγξει ο χρήστης εάν πράγματι δημιουργήθηκε η Βάση Δεδομένων e_library μπορεί να επιλέξει Βάσεις δεδομένων στο navigation bar πάνω αριστερά με το οποίο μεταβαίνει στη διεπαφή παρουσίας των Βάσεων δεδομένων στο MySQL σύστημα που διαθέτει.

Στη παρακάτω εικόνα παρατηρείται ο πίνακας της βάσης δεδομένων ο οποίος ονομάζεται patients και αποτελείται από το AMKA του κάθε ασθενούς (το οποίο είναι και το πρωτεύον κλειδί του πίνακα), το όνομα του, την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης, την ημερομηνία εξέτασης καθώς και τα συμπτώματα που έχουν εμφανιστεί.

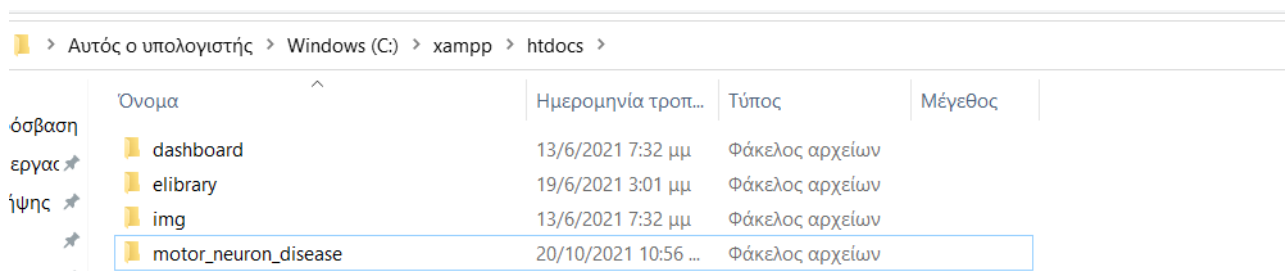
Δομή πίνακα Εμφάνιση συσχετίσεων

#	Όνομα	Τύπος	Σύνθεση	Χαρακτηριστικά	Κενό	Προεπιλογή	Σχόλια	Πρόσθετα	Ενέργεια
<input type="checkbox"/>	1 amka 🗑️	varchar(255)	utf8mb4_general_ci		Όχι	Καμία			✎ Αλλαγή ✖ Διαγραφή ▼ Περισσότερα
<input type="checkbox"/>	2 date_diagnosis	date			Όχι	Καμία			✎ Αλλαγή ✖ Διαγραφή ▼ Περισσότερα
<input type="checkbox"/>	3 date_examination	date			Όχι	Καμία			✎ Αλλαγή ✖ Διαγραφή ▼ Περισσότερα
<input type="checkbox"/>	4 onoma	text	utf8mb4_general_ci		Ναι	NULL			✎ Αλλαγή ✖ Διαγραφή ▼ Περισσότερα
<input type="checkbox"/>	5 symptoms	text	utf8mb4_general_ci		Ναι	NULL			✎ Αλλαγή ✖ Διαγραφή ▼ Περισσότερα

Εικόνα 15: Η βάση δεδομένων

Σε αυτό το σημείο, η Βάση Δεδομένων της εφαρμογής έχει δημιουργηθεί, οπότε, ο χρήστης μπορεί πλέον να εκκινήσει και να αλληλοεπιδράσει με αυτήν ορθά.

Τέλος ο χρήστης πρέπει να εισάγει τα αρχεία της διαδικτυακής εφαρμογής στο φάκελο htdocs του φακέλου του XAMPP, το οποίο μετά την εγκατάσταση του ίδιου του XAMPP.



Εικόνα 16: Ο φάκελος htdocs

Στοιχεία ασθενούς

Όνοματεπώνυμο:

ΑΜΚΑ:

Ημερομηνία αρχικής διάγνωσης της νόσου:

Ημερομηνία εξέτασης του ασθενή:

Συμπτώματα της νόσου έως τώρα:

<p>Συμπτώματα Άνω άκρων</p> <p><input type="checkbox"/> Αδυναμία ενός η και των δύο άνω άκρων</p> <p><input type="checkbox"/> Πόνος στο ένα η και στα δύο άνω άκρα</p> <p><input type="checkbox"/> Μυικοί σπασμοί</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνές κράμπες του ενός η και των δύο άνω άκρων</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στην ένδυση η/και στην υγιεινή</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στη γραφή</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στη μαγειρική</p>	<p>Συμπτώματα Κάτω άκρων</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία κίνησης στις σκάλες</p> <p><input type="checkbox"/> Αδυναμία στα πόδια</p>	<p>Συμπτώματα κεφαλιού-λαμίου</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στην ομιλία</p> <p><input type="checkbox"/> Υπερβολική παραγωγή σάλιου</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στη κατάποση</p>	<p>Αναπνευστικά προβλήματα</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στην αναπνοή</p> <p><input type="checkbox"/> Περιορισμένη αναπνοή</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολία στον ύπνο</p>
--	---	--	---

[Πρόβλεψη](#)

[Αποθήκευση ασθενούς στη βάση δεδομένων](#)

[Απαλοιφή αποτελεσμάτων](#)

Πληκτρολογήστε το ΑΜΚΑ του ασθενή του οποίου θέλετε να μάθετε τις πληροφορίες: [Υποβολή](#)

Εικόνα 17: Αρχική σελίδα της διαδικτυακής εφαρμογής

5.3 Περιγραφή των λειτουργιών της εφαρμογής

Εκτελώντας την εφαρμογή ο χρήστης μεταφέρεται στη παραπάνω εικόνα (Εικόνα 12). Ο χρήστης θα μπορούσε να είναι είτε ένας ασθενής ο οποίος πάσχει από τη νόσο και θα ήθελε να μάθει περισσότερες πληροφορίες για τα συμπτώματα του, είτε ένας ιατρός που θέλει να χρησιμοποιήσει την εφαρμογή συνεργατικά για τη παρακολούθηση ενός ασθενούς είτε κάποιος άνθρωπος ο οποίος θα ήθελε να μάθει περισσότερα σχετικά με τα στάδια και τις μεθόδους θεραπείας που χρησιμοποιούνται για την νόσο του κινητικού νευρώνα ανάλογα με τα συμπτώματα που εμφανίζονται.

Στη φόρμα που αφορά τα στοιχεία του ασθενούς, ο χρήστης εισάγει το όνομα του ασθενούς καθώς και την ημερομηνία κατά την οποία έγινε η διάγνωση της νόσου. Από εκεί και έπειτα υπάρχουν τα πιο συχνά συμπτώματα της νόσου κατηγοριοποιημένα ανάλογα με το σημείο στο οποίο εμφανίζονται.

Έχουμε τα συμπτώματα των άνω άκρων εκ των οποίων τα πιο βασικά είναι :

- Αδυναμία ενός η και των δύο άνω άκρων.
- Πόνος στο ένα η και στα δύο άνω άκρα.
- Μυικοί σπασμοί.

- Συχνές κράμπες του ενός η και των δύο άνω άκρων.
- Δυσκολία στην ένδυση η/και στην υγιεινή.
- Δυσκολία στη γραφή.
- Δυσκολία στη μαγειρική.

Έχουμε τα συμπτώματα των κάτω άκρων εκ των οποίων τα πιο βασικά είναι:

- Δυσκολία κίνησης στις σκάλες.
- Αδυναμία στα πόδια.

Έχουμε τα συμπτώματα που αφορούν το κεφάλι και τον λαιμό εκ των οποίων τα πιο βασικά είναι :

- Δυσκολία στην ομιλία.
- Υπερβολική παραγωγή σάλιου.
- Δυσκολία στη κατάποση.

Και τέλος έχουμε τα συμπτώματα που αφορούν το αναπνευστικό μέρος εκ των οποίων τα πιο βασικά είναι :

- Δυσκολία στην αναπνοή.
- Περιορισμένη αναπνοή.
- Δυσκολία στον ύπνο.

Ο χρήστης μπορεί να επιλέξει μέσω των checkboxes όσα συμπτώματα επιθυμεί. Πατώντας το κουμπί “Πρόβλεψη” ο αλγόριθμος ξεκινάει να εκτελείται και εμφανίζονται στο χρήστη το όνομα του ασθενούς, η ημερομηνία διάγνωσης, καθώς και τα αποτελέσματα σχετικά με τα συμπτώματα τα οποία έχει επιλέξει.

Πιθανό στάδιο και πιθανές μέθοδοι θεραπείας του ασθενούς

Όνοματεπώνυμο ασθενούς: George Paul

Ημερομηνία διάγνωσης: 2021-08-31

Σπαστικότητα

Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει σπαστικότητα. Η σπαστικότητα μπορεί να υποδηλώνει ALS 2ου 3ου ή 4ου σταδίου, ανάλογα και με τα υπόλοιπα συμπτώματα που θα αξιολογήσει ο υπεύθυνος ιατρός. Σε περίπτωση 2ου σταδίου μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μη φαρμακευτικές στρατηγικές όπως είναι η κατάλληλη άσκηση. Εάν ο ιατρός κρίνει πως βρισκόμαστε σε τρίτο στάδιο της νόσου τότε μια πιθανή λύση θα ήταν η φαρμακευτική ουσία intrathecal baclofen. Εάν ο ιατρός κρίνει πως βρισκόμαστε σε τέταρτο στάδιο της νόσου τότε οι φαρμακευτικές στρατηγικές μας είναι οι Baclofen, tizanidine, dantrolene, Benzodiazepines και οι μη φαρμακευτικές στρατηγικές μας είναι η υδροθεραπεία και η κρυοθεραπεία.

Αδυναμία στο ένα ή/και στα δύο άνω άκρα:

Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει αδυναμία στο ένα ή/και στα δύο άνω άκρα. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των απαραίτητων εξετάσεων (ηλεκτρομυογράφημα) και λαμβάνοντας υπόψη εάν αυτή η αδυναμία βρίσκεται και σε άλλα μέρη του σώματος το συγκεκριμένο σύμπτωμα μπορεί να υποδηλώνει ALS A βαθμού (μικρής κλίμακας αδυναμία σε ένα άκρο) έως και ALS Δ βαθμού (μέγιστης κλίμακας αδυναμία σε όλα τα άκρα). Οι θεραπευτικές μέθοδοι που μπορούμε να επιλέξουμε για να βελτιώσουμε τα συμπτώματα είναι η χρησιμοποίηση ορθοτικών (ορθωτές ποδιών αστραγάλων, κολλάρα λαϊμού κλπ), η χρήση της φυσικοθεραπείας καθώς και προσαρμοστικά βοηθήματα (πλαίσιο βάδισης, αναπηρικές καρέκλες κλπ).

Αδυναμία στο ένα ή/και στα δύο κάτω άκρα:

Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει αδυναμία στο ένα ή/και στα δύο κάτω άκρα. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των απαραίτητων εξετάσεων (ηλεκτρομυογράφημα) και λαμβάνοντας υπόψη εάν αυτή η αδυναμία βρίσκεται και σε άλλα μέρη του σώματος το συγκεκριμένο σύμπτωμα μπορεί να υποδηλώνει ALS A βαθμού (μικρής κλίμακας αδυναμία σε ένα άκρο) έως και ALS Δ βαθμού (μέγιστης κλίμακας αδυναμία σε όλα τα άκρα). Οι θεραπευτικές μέθοδοι που μπορούμε να επιλέξουμε για να βελτιώσουμε τα συμπτώματα είναι η χρησιμοποίηση ορθοτικών (ορθωτές ποδιών αστραγάλων, κολλάρα λαϊμού κλπ), η χρήση της φυσικοθεραπείας καθώς και προσαρμοστικά βοηθήματα (πλαίσιο βάδισης, αναπηρικές καρέκλες κλπ).

Δυσκολία στην αναπνοή

Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει δυσκολία στην αναπνοή. Αυτό αποτελεί ένα σύμπτωμα το οποίο συνήθως εμφανίζεται σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου συνήθως σε στάδιο τρίτου ή τέταρτου βαθμού ανάλογα και με τα υπόλοιπα συμπτώματα που έχουν ήδη παρουσιαστεί και αξιολογούνται από τον υπεύθυνο ιατρό. Θεραπευτικές μέθοδοι που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για βελτίωση των συμπτωμάτων σε αυτή τη περίπτωση είναι η τεχνητή αναπνευστική υποστήριξη, η χρήση μορφίνης ή βενζοδιαζεπίνων, η φυσικοθεραπεία που στοχεύει κυρίως στη περιοχή του στήθους, μηχανήματα αναρρόφησης καθώς και διάφορες χειροκίνητες τεχνικές βήχα.

Υπερβολική παραγωγή σάλιου:

Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει υπερβολική παραγωγή σάλιου. Αυτό αποτελεί ένα σύμπτωμα που συνήθως υποδηλώνει bulbar ALS και πιο συχνά εμφανίζεται σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου με πιο συχνό το τρίτο στάδιο. Μέθοδοι που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να μετριάσουμε το συγκεκριμένο σύμπτωμα είναι αντιχολινεργικά αντικαταθλιπτικά (amitriptyline), αντιχολινεργικά φάρμακα (glycopyrronium bromide), ενέσεις αλλαντικής τοξίνης, ακτινοβολία των σιελογόνων αδένων, μηχανήματα αναρρόφησης καθώς και προιόντα περιποίησης του στόματος.

Εικόνα 18: Αποτελέσματα που επιστρέφονται μετά τη συμπλήρωση της φόρμας

Στην Εικόνα 18, μπορεί κάποιος να παρατηρήσει τα αποτελέσματα που επιστρέφει ο αλγόριθμος όταν πατήσει ο χρήστης το κουμπί “Πρόβλεψη”. Εμφανίζονται λοιπόν το ονοματεπώνυμο του ασθενούς, η ημερομηνία διάγνωσης του καθώς και πληροφορίες για το εκάστοτε σύμπτωμα όπως ποιο θα μπορούσε να είναι το στάδιο της νόσου καθώς και διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων.

Ανανεώνοντας τη σελίδα ο χρήστης μπορεί να εισάγει νέα στοιχεία στη φόρμα και να πάρει αποτελέσματα για κάποιον άλλον ασθενή.

5.4 Επεξήγηση κώδικα εφαρμογής

Για τη δημιουργία της φόρμας χρησιμοποιήθηκε Plain Html. Με βάσει στα HTML attributes (fieldset, spans, inputs) δημιουργήθηκε μια φόρμα με text inputs και checkboxes έτσι ώστε να μπορεί να συλλέξει τα στοιχεία ο χρήστης πριν προχωρήσει στην ανάλυση των στοιχείων αυτών. Μέρος του κώδικα που χρησιμοποιήθηκε βλέπουμε στη παρακάτω εικόνα:


```

<label for="onoma">Όνομα επώνυμο:
  <input type="text" style="width:270px;" name="onoma" id="onoma" placeholder="Εισάγετε το όνομα του ασθενούς" required>
</label>

<label for="date">Ημερομηνία διάγνωσης της νόσου:
  <input type="date" name="date" id="date" required>
</label>

<label for="symptoms">Συμπτώματα της νόσου εώς τώρα:<br><br>
  <div class="column">
    <span class="title">Συμπτώματα Άνω άκρων</span><br><br>
    <input type="checkbox" name="hand_weakness" value="hand_weakness" id="hand_weakness">Αδυναμία ενός η και των δύο άνω άκρων<br>
    <input type="checkbox" name="pain_upper" value="pain_upper" id="pain_upper">Πόνος στο ένα η και στα δύο άνω άκρα<br>
    <input type="checkbox" name="muscle_spasms_upper" value="muscle_spasms_upper" id="spasticity">Μικροί σπασμοί<br>
    <input type="checkbox" name="hand_cramping" value="hand_cramping" id="cramps">Συχνές κράμπες του ενός η και των δύο άνω άκρων<br>
    <input type="checkbox" name="trouble_dressing" value="trouble_dressing" id="trouble_dressing">Δυσκολία στην ένδυση η/και στην υγιεινή<br>
    <input type="checkbox" name="impaired_handwriting" value="impaired_handwriting" id="impaired_handwriting">Δυσκολία στη γραφή<br>
    <input type="checkbox" name="impaired_cooking" value="impaired_cooking" id="impaired_cooking">Δυσκολία στη μαγειρική
  </div>
  <div class="column">
    <span class="title">Συμπτώματα Κάτω άκρων</span><br><br>
    <input type="checkbox" name="difficulty_stairs" value="difficulty_stairs" id="difficulty_stairs">Δυσκολία κίνησης στις σκάλες<br>
    <input type="checkbox" name="weak_feet" value="weak_feet" id="leg_weakness">Αδυναμία στα πόδια<br>
  </div>
  <div class="column">
    <span class="title">Συμπτώματα κεφαλιού-λαιμού</span><br><br>
    <input type="checkbox" name="impaired_speech" value="impaired_speech" id="impaired_speech">Δυσκολία στην ομιλία<br>
    <input type="checkbox" name="excessed_saliva" value="excessed_saliva" id="excessed_saliva">Υπερβολική παραγωγή σάλιου<br>
    <input type="checkbox" name="difficulty_swallowing" value="difficulty_swallowing" id="difficulty_swallowing">Δυσκολία στη κατάποση<br>
  </div>
  <div class="column">
    <span class="title">Αναπνευστικά προβλήματα</span><br><br>
    <input type="checkbox" name="shortness_breath" value="shortness_breath" id="shortness_breath">Δυσκολία στην αναπνοή<br>
    <input type="checkbox" name="restricted_breathing" value="restricted_breathing" id="restricted_breath">Περιορισμένη αναπνοή<br>
    <input type="checkbox" name="difficulty_sleeping" value="difficulty_sleeping" id="difficulty_sleeping">Δυσκολία στον ύπνο<br>
  </div>

```

Εικόνα 19: Κώδικας που δομεί τη φόρμα που συμπληρώνεται από τον χρήστη σχετικά με τα στοιχεία των ασθενών

Φαίνεται πως όλα τα checkboxes και τα text inputs έχουν ένα μοναδικό id. Αυτό βοηθά τον χρήστη στη συνέχεια, όταν ξεκινά η διαδικασία της πρόβλεψης έτσι ώστε να “τραβήξει” τις τιμές οι οποίες έχουν εισαχθεί και να εξαγει τα κατάλληλα αποτελέσματα. Επίσης μπορεί ο χρήστης να παρατηρήσει ότι η στοίχιση των στηλών που αφορούν τα συμπτώματα της νόσου επιτυγχάνεται, δηλώνοντας τις στήλες που θέλει με το class="column" και εκτελώντας αυτή τη διαδικασία μέσω κώδικα CSS.

Πατώντας το κουμπί “Πρόβλεψη” αρχίζει να εκτελείται η συνάρτηση submitResults μέσω της οποίας ξεκινά η διαδικασία εξαγωγής αποτελεσμάτων. Στο κομμάτι το οποίο αφορά τα πιθανά στάδια και τις πιθανές θεραπείες του ασθενούς, υπάρχουν “άδεια” divs τα οποία “γεμίζουν” δυναμικά όταν αρχίσει να εκτελείται η συνάρτηση submitResults.

```
<br>
<input type="button" class="btn btn-primary" value="Πρόβλεψη" onclick="submitResults()">
<br>
<br>
<fieldset>
  <legend>Πιθανό στάδιο και πιθανές μέθοδοι θεραπείας του ασθενούς</legend>
  <div id="onomatepwnumo"></div>
  <div id="hmeromhnia"></div>
  <span class="bold" id="cramping_title"></span><div id="cramping"></div>
  <span class="bold" id="spasticity_title"></span><div id="spasticity_results"></div>
  <span class="bold" id="weakness_hand_title"></span><div id="weakness_hand_results"></div>
  <span class="bold" id="weakness_leg_title"></span><div id="weakness_leg_results"></div>
  <span class="bold" id="pain_upper_title"></span><div id="pain_upper_results"></div>
  <span class="bold" id="trouble_dressing_title"></span><div id="trouble_dressing_results"></div>
  <span class="bold" id="impaired_handwriting_title"></span><div id="impaired_handwriting_results"></div>
  <span class="bold" id="impaired_cooking_title"></span><div id="impaired_cooking_results"></div>
  <span class="bold" id="impaired_speech_title"></span><div id="impaired_speech_results"></div>
  <span class="bold" id="shortness_breath_title"></span><div id="shortness_breath_results"></div>
</fieldset>
```

Εικόνα 20: Κουμπί “Πρόβλεψη” και structure του δεύτερου fieldset που αφορά τα αποτελέσματα

Έπειτα λαμβάνει χώρα, ο κώδικας της JavaScript. Έχει συνταχθεί ένα script μέσα στο οποίο εκτελείται η συνάρτηση submitResults. Μέσω αυτής της συνάρτησης, αρχικά “εντοπίζονται” τα elements από τα οποία θέλει ο χρήστης να χρησιμοποιήσει τις τιμές τους μέσω της εντολής document getElementById. Εντοπίζει λοιπόν, τα απαραίτητα inputs και checkboxes καθώς και τα values αυτών. Έπειτα ξεκινά η διαδικασία της αξιολόγησης αυτών με τη μορφή συνθηκών. Εάν δηλαδή ο χρήστης έχει επιλέξει κάποιο checkbox τότε προχωράμε στις διαδικασίες που απαιτούνται έτσι ώστε να επιστρέψουμε το κατάλληλο αποτέλεσμα. Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα που επιστρέφονται είναι βασισμένα στην έρευνα που έγινε καθ’όλη τη διάρκεια της εργασίας και αντίστοιχα με αυτά που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία. Μέσω εντολών if λοιπόν, γίνεται αλλαγή στο text content ώστε να επιστραφούν στο χρήστη τα αποτελέσματα τα οποία ζήτησε. Παρακάτω παρατίθεται ο κώδικας του Javascript script.

```
function submitResults(){
    document.getElementById("onomatepwnumo").textContent = 'Όνοματεπώνυμο ασθενούς: '+document.getElementById('onoma').value;
    document.getElementById("hmeromhnia").textContent = 'Ημερομηνία διάγνωσης: '+document.getElementById('date').value;
    var checkBoxCramps = document.getElementById("cramps");
    var checkBoxSpasticity = document.getElementById("spasticity");
    var checkBoxWeaknessHands = document.getElementById("hand_weakness");
    var checkBoxWeaknessLegs = document.getElementById("leg_weakness");
    var checkBoxPainHands = document.getElementById("pain_upper");
    var checkBoxImpairedSpeech = document.getElementById("impaired_speech");
    var checkBoxShortnessBreath = document.getElementById("shortness_breath");
    var checkBoxRestrictedBreath = document.getElementById("restricted_breath");
    var checkBoxExcessedSaliva = document.getElementById("excessed_saliva");
    var checkBoxDifficultSwallowing = document.getElementById("difficulty_swallowing");
    var checkBoxDifficultySleeping = document.getElementById("difficulty_sleeping");
    var checkBoxTroubleDressing = document.getElementById("trouble_dressing");
    var checkBoxImpairedHandwriting = document.getElementById("impaired_handwriting");
    var checkBoxImpairedCooking = document.getElementById("impaired_cooking");
    var checkBoxDifficultyStairs = document.getElementById("difficulty_stairs");
}
```

Εικόνα 21: function submitResults(). Εντοπισμός των στοιχείων που αφορούν τον χρήστη

```

    if (checkBoxCramps.checked == true){
        document.getElementById("cramping_title").textContent='Κράμπες: ';
        document.getElementById("cramping").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει κράμπες.Οι κράμπες μπορούν να υποδηλώνουν ALS 2ου 3ου η 4ου σταδίου,ανάλ
    }
    if (checkBoxSpasticity.checked == true){
        document.getElementById("spasticity_title").textContent='Σπαστικότητα: ';
        document.getElementById("spasticity_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει σπαστικότητα.Η σπαστικότητα μπορεί να υποδηλώνει ALS 2ου 3ου
    }
    if (checkBoxWeaknessHands.checked == true){
        document.getElementById("weakness_hand_title").textContent='Άδυναμία στο ένα η/και στα δύο άνω άκρα: ';
        document.getElementById("weakness_hand_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει αδυναμία στο ένα η/και στα δύο άνω άκρα.Ανάλογα με τα αποτε
    }
    if (checkBoxWeaknessLegs.checked == true){
        document.getElementById("weakness_leg_title").textContent='Άδυναμία στο ένα η/και στα δύο κάτω άκρα: ';
        document.getElementById("weakness_leg_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει αδυναμία στο ένα η/και στα δύο κάτω άκρα.Ανάλογα με τα αποτε
    }
    if (checkBoxPainHands.checked == true){
        document.getElementById("pain_upper_title").textContent='Πόνος στο ένα η/και στα δύο άνω άκρα: ';
        document.getElementById("pain_upper_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει πόνο στο ένα η/και στα δύο άνω άκρα.Ο πόνος στη νύσο ALS συνήθ
    }
    if (checkBoxImpairedSpeech.checked == true){
        document.getElementById("impaired_speech_title").textContent='Δυσαρθρία: ';
        document.getElementById("impaired_speech_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει δυσκολία στην ομιλία.Το συγκεκριμένο σύμπτωμα συνήθως εμφ
    }
    if (checkBoxShortnessBreath.checked == true){
        document.getElementById("shortness_breath_title").textContent='Δυσκολία στην αναπνοή';
        document.getElementById("shortness_breath_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει δυσκολία στην αναπνοή.Αυτό αποτελεί ένα σύμπτωμα το οποί
    }
    if (checkBoxRestrictedBreath.checked == true){
        document.getElementById("restricted_breath_title").textContent='Περιορισμένη αναπνοή';
        document.getElementById("restricted_breath_results").textContent = 'Ο ασθενής φαίνεται να παρουσιάζει περιορισμένη αναπνοή.Αυτό αποτελεί ένα σύμπτωμα το οποί
    }
}

```

Εικόνα 22: function submitResults(). Ελέγχος των στοιχείων που αφορούν τον χρήστη και επιστροφή των κατάλληλων αποτελεσμάτων

5.5 Επικοινωνία με βάση δεδομένων-Αποθήκευση ασθενή στο σύστημα

Αρχική σελίδα εφαρμογής-Εισαγωγή νέου ασθενή

Η αρχική σελίδα ορίζεται ως η `index.html`.

Στο σύστημα αρχείων της εφαρμογής, το αρχείο που αποτελεί την αρχική σελίδα **`index.html`**, μπορεί να βρεθεί στο φάκελο **`motor_neuron_disease`**.

Στο υψηλότερο επίπεδο, η σελίδα έχει την βασική δομή ενός HTML5 αρχείου. Στην πρώτη γραμμή βρίσκεται η δήλωση `<!DOCTYPE html>`, η οποία ενημερώνει τον περιηγητή ότι το αρχείο αυτό είναι ένα **HTML5** αρχείο.

Μέσα στο **`<head>`** στοιχείο περιλαμβάνονται τα μετά-δεδομένα της σελίδας, ή το μη-ορατό περιεχόμενο, και βέβαια υπάρχει και το **`<body>`** στοιχείο, που θα περιλαμβάνει όλα τα ορατά περιεχόμενα-στοιχεία της σελίδας.

Ξεκινώντας την ανάλυση με το **`<body>`** στοιχείο, και στο τι περιλαμβάνεται σε αυτό επηρεάζει τα περιεχόμενα που εισάγονται στο `<head>` στοιχείο.

Η αρχική σελίδα θα πρέπει να παρέχει στον χρήστη τη δυνατότητα εισαγωγής νέας εγγραφής ασθενή στην Βάση Δεδομένων της εφαρμογής. Συνεπώς, το βασικό ορατό στοιχείο της σελίδας θα είναι μια HTML5 φόρμα. Εισάγεται το στοιχείο **`<form action= “store.php” method= “post”>`**. Αυτό το στοιχείο είναι μια HTML5 φόρμα.

Με το γνώρισμα φόρμας **`action= “insert.php”`** καθορίζεται η δράση της φόρμας, ως το πού αποστέλλονται τα δεδομένα που έχουν εισαχθεί στη φόρμα, κατόπιν της υποβολής της. (Το αρχείο **`store.php`** θα αναλυθεί μετά την τρέχουσα επεξήγηση του αρχείου της αρχικής σελίδας, `index.html`.) Με το `method= “POST”` καθορίζεται η μέθοδος υποβολής ή του τύπου του HTTP αιτήματος που θα γίνει στον εξυπηρετητή κατά την υποβολή της φόρμας. Σε αντιπαράθεση με την μέθοδο GET η μέθοδος POST δεν περιλαμβάνει τα δεδομένα της φόρμας στο URL κατά το αίτημα.

Κατά την υποβολή της φόρμας της αρχικής σελίδας, τα δεδομένα αυτής αποστέλλονται ως POST αίτηση στο store.php το οποίο βρίσκεται στον φάκελο motor_neuron_disease.

Αν το εισερχόμενο αίτημα είναι τύπου POST, το store.php script θα πρέπει:

- Να συνδεθεί με τη Βάση Δεδομένων της εφαρμογής.
- Να διαβάσει τα δεδομένα του POST αιτήματος.
- Να κατασκευάσει την SQL εντολή εισαγωγής με τα δεδομένα αυτά.
- Να δώσει εντολή στη Βάση Δεδομένων να εκτελέσει την SQL εντολή.

Πριν την περαιτέρω ανάλυση του **store.php** θα πρέπει να αναφερθεί το **config.php**. Το **config.php** περιέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για τη διασύνδεση με την Βάση Δεδομένων. Όσον αφορά το **store.php**, καθώς και το **view.php** έχουν εισαχθεί άμεσα τα απαιτούμενα στοιχεία για τη σύνδεση της εφαρμογής με τη βάση δεδομένων. Εάν όμως για κάποιο λόγο τα αρχεία php γίνουν περισσότερα, μπορεί μέσω του αρχείου **config.php** να επιτευχθεί πιο σύντομη σύνδεση με τη βάση δεδομένων.

Οι πληροφορίες διασύνδεσης που περιέχονται στο config.php είναι:

- Το όνομα πηγής δεδομένων (**host**) το οποίο καθορίζει τη διεύθυνση του εξυπηρετητή της MySQL Βάσης Δεδομένων (στη περίπτωση αυτή είναι ο localhost)
- Το όνομα της Βάσης Δεδομένων (**dbname**)
- Το όνομα-χρήστη (**username**) και τον κωδικό-πρόσβασης (**password**) (Στη συγκεκριμένη περίπτωση το όνομα-χρήστη είναι «root» και ο κωδικός είναι ένα κενό αλφαριθμητικό «»)

Ορίζονται, λοιπόν αυτές οι τιμές στο php αρχείο **config.php**. Το **\$connection_string** συνθέτει τα **host** και **dbname** σε ένα αλφαριθμητικό στη

κατάλληλη μορφή για χρήση κατά την κλήση συνάρτησης της σύνδεσης που ακολουθεί στα άλλα δύο php αρχεία.

Ακολουθεί η ανάλυση του **store.php**.

- <Γίνεται τράβηγμα> των δεδομένων (amka, date_diagnosis, date_examination, onoma, symptoms) τα οποία παρέχει ο χρήστης μέσω της μεθόδου POST.
- Εφόσον κανένα από αυτά δεν είναι empty, δημιουργείται μια νέα σύνδεση με τη βάση δεδομένων.
- Εάν η σύνδεση είναι επιτυχής τότε εκτελούνται τα διάφορα statements που έχουν οριστεί στον κώδικα έτσι ώστε ο ασθενής να εισαχθεί επιτυχώς στον πίνακα patients (ή να μην εισαχθεί εάν υπάρχει ήδη).

```
<?php

if ($_SERVER["REQUEST_METHOD"] == "POST") {

    require_once "config.php";

    try {

        $chk="";
        if(isset($_POST['save']))
        {
            $d_d=date('Y-m-d',strtotime($_POST['date_diagnosis']));
            $d_eee=date('Y-m-d',strtotime($_POST['date_examination']));

        }

        if(isset($_POST['symptoms'])){
            foreach($_POST['symptoms'] as $selected) {
                echo "<p>".$selected."</p>";
                $chk .= $selected. ", ";
            }
        }

        $pdo = new PDO($connection_string, $username, $password);

        $new_patient = [
            "amka" => $_POST["amka"],
            "onoma" => $_POST["onoma"],
```

Εικόνα 23: Μέρος του κώδικα της εφαρμογής

```

    $pdo = new PDO($connection_string, $username, $password);

    $new_patient = [
        "amka" => $_POST["amka"],
        "onoma" => $_POST["onoma"],
    ];

    $sql = "INSERT INTO patients (amka,date_diagnosis,date_examination,onoma,symptoms) VALUES (:amka,'$d_d','$d_eee', :onoma,'$chk')";
    $q = $pdo->prepare($sql);
    $q->execute($new_patient);

    echo "<p style='color: #3d9970;'>Ο ασθενής καταχωρήθηκε επιτυχώς στη βάση δεδομένων!<p>";

} catch (PDOException $e) {

    die("could not connect to the database $dbname: " . $e->getMessage());

}

}

```

Εικόνα 24: Μέρος του κώδικα της εφαρμογής

Το αρχείο viewpatients.php αποτελεί την δεύτερη διεπαφή της εφαρμογής. Έχει δύο κύρια μέρη. Το πρώτο είναι ένα php script το οποίο ανακτά τις απαραίτητες πληροφορίες από τη Βάση Δεδομένων. Το δεύτερο είναι το κομμάτι της HTML.

Αρχικά γίνεται σύνδεση με τον ίδιο τρόπο όπως και στο αρχείο store.php με τη βάση δεδομένων. Κατόπιν, της σύνδεσης με την Βάση Δεδομένων, θα πρέπει να ανακτηθούν οι απαραίτητες πληροφορίες για να εμφανιστούν τα σωστά αποτελέσματα. Στη συγκεκριμένη σελίδα θα πρέπει να εμφανίζεται ο ασθενής του οποίου το AMKA αντιστοιχεί στο searchbox της αρχικής σελίδας.

Πληκτρολογήστε το AMKA του ασθενή του οποίου θέλετε να μάθετε τις πληροφορίες:

Εικόνα 25: Πεδίο εισαγωγής AMKA ασθενούς

Ο κώδικας του viewpatient.php <τραβάει> αυτή τη τιμή και ψάχνει εάν υπάρχει το συγκεκριμένο ΑΜΚΑ, κατοχυρωμένο στη βάση δεδομένων. Εάν αυτό βρεθεί τότε εκτελούνται οι απαραίτητες SQL εντολές για να έχει ο χρήστης στη διάθεσή του όλα τα δεδομένα του συγκεκριμένου ασθενή. Τέλος στο κομμάτι της html <περνάνε> τα δεδομένα που έχει βρει ο χρήστης έτσι ώστε να εμφανίζονται στην εφαρμογή.

```
<?php
    $host="localhost";
    $dbUsername="root";
    $dbPassword="";
    $dbname="als";
    $search_value=$_POST["amka_find"];
    $con=new mysqli($host,$dbUsername,$dbPassword,$dbname);
    if($con->connect_error){
        echo 'Connection Failed: '.$con->connect_error;
    }
    else{
        if ($search_value!=null){
            $sql="select * from patients where amka = '$search_value'";

            $res=$con->query($sql);

            while($row=$res->fetch_assoc()){

                $amka=$row["amka"];
                $onoma=$row["onoma"];
                $date_diagnosis=$row["date_diagnosis"];
                $date_examination=$row["date_examination"];
                $symptoms=$row["symptoms"];
            }
        }
    }
}
```

Εικόνα 26: Μέρος του κώδικα της εφαρμογής

```
</div>
<div>
<b>Ημερομηνία εξέτασης: </b><?php echo $date_examination; ?>
</div>
<div>
<b>Συμπτώματα που υπάρχουν μέχρι στιγμής: </b><?php echo $symptoms; ?>
</div>

</body>

</html>
```

Εικόνα 27: Μέρος του κώδικα της εφαρμογής

Συζήτηση

Οι προκλήσεις που παραμένουν για τους ερευνητές στην κατανόηση και τελικά στην παροχή αποτελεσματικών θεραπειών για άτομα που ζουν με ALS είναι πολλές. Τα ερωτήματα σχετικά με την κληρονομικότητα της νόσου, παραμένουν αναπάντητα. Οι πολυμορφισμοί μεμονωμένων νουκλεοτιδίων αντιπροσωπεύουν μόνο ένα κλάσμα των περιπτώσεων ALS. Μπορεί να βοηθήσει στην κάλυψη των κενών η εστίαση σε τροποποιητές γενετικών ασθενειών, όπως παραλλαγές αριθμού αντιγράφων και δομικές παραλλαγές. Επίσης και η περαιτέρω διερεύνηση περιοχών του ενδονικού DNA κατά τη διάγνωση DNA.

Η συμβολή κάθε ενός από τους προτεινόμενους μηχανισμούς ασθένειας στην παθογένεση της ALS και ποιοι από αυτούς είναι που δημιουργούν την έναρξη της νόσου παραμένει ασαφής. Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές από τους ερευνητές ανάλογα με τα πρωτόκολλα και τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται. Μοντέλα που αντικατοπτρίζουν την πρώιμη ή ακόμη και προ-συμπτωματική παθογένεση της νόσου μπορεί να βοηθήσουν στη διάκριση των αρχικών παραγόντων που προκαλούν την ασθένεια από τις επακόλουθες συνέπειες. Είναι σαφές ότι το TDP-43 στις περισσότερες περιπτώσεις εμπλέκεται στην παθογένεση της ALS. Σε ποιο στάδιο της εξέλιξης της ασθένειας εμπλέκεται πρέπει ακόμη να προσδιοριστεί, όπως και ο ρόλος των διαφόρων μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων του TDP-43 που παρατηρείται στην ALS. Ο βαθμός στον οποίο η συσσώρευση πρωτεϊνών ALS προκαλεί τοξικότητα πρέπει επίσης να διερευνηθεί [110].

Είναι πιθανόν να υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, δεδομένου του μεγάλου αριθμού γενετικών παραλλαγών οι οποίες σχετίζονται με την ALS και του αριθμού των κυτταρικών οδών που επηρεάζονται. Κανένα ζωικό μοντέλο δεν μπορεί να αναπαράγει πλήρως το φάσμα των φαινοτύπων που παρατηρούνται σε ανθρώπινες ασθένειες. Έτσι γίνεται πολύ δύσκολο να βρεθούν τα αίτια και να καθοριστούν αποτελεσματικές θεραπείες. Η μετάφραση από το όφελος σε ζωικά μοντέλα σε όφελος στον άνθρωπο παραμένει φτωχή. Αυτό έχει πολλαπλές αιτίες, ωστόσο, πιθανότατα να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει η παθοφυσιολογική ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Η χρήση κυτταρικών

μοντέλων, τα οποία προέρχονται από μεγάλο αριθμό ατόμων με ALS, μπορεί να βοηθήσει στον ακριβέστερο προσδιορισμό θεραπειών που μπορεί να είναι ευεργετικό για τους ασθενείς.

Η ανάλυση γονιδίων έχει δείξει ότι υπάρχει μοριακή ετερογένεια σε ασθενείς με sALS με γονίδια που δεν έχουν ρυθμιστεί. Τελικά, μια ολοκληρωμένη προσέγγιση συστημάτων βιολογίας που ενσωματώνει γονιδιωματικές και άλλες κυτταρικές πληροφορίες με βιοπληροφορικές αναλύσεις θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση αυτής της σύνθετης και πολυπαραγοντικής ασθένειας και να βοηθήσει στην ανάπτυξη μιας πιο ακριβούς διάγνωσης με τη βοήθεια βιοδεικτών ελπίζοντας σε πιο εξατομικευμένες και αποτελεσματικές στρατηγικές θεραπείας [111].

Η αξιολόγηση νέων τεχνολογιών αποτελεί το μόνο δρόμο για τη λήψη ορθολογικών αποφάσεων σε ένα σύστημα που εξασφαλίζει υγεία για όλους και οικονομική βιωσιμότητα. Στο πλαίσιο αυτό η ένωση ασθενών Ελλάδος συνεργάστηκε με την MYO Health στην πιλοτική αξιολόγηση ενός καινοτόμου ψηφιακού εργαλείου, σχεδιασμένου για την αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας. Η πιλοτική εφαρμογή προέβλεπε την αξιολόγηση αυτής της νέας τεχνολογίας με σκοπό την ενσωμάτωση της εμπειρίας και των προτιμήσεων των ασθενών σε καταθέσεις φακέλων αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας. Η ένωση ασθενών Ελλάδος δίνει τη δυνατότητα σε συλλόγους ασθενών να συμμετέχουν στη διαδικασία λήψης αποφάσεων όσον αφορά την αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας, με τη χρήση ψηφιακών εργαλείων, που βοηθούν τη φωνή των ασθενών να ακουστεί τεκμηριωμένα και συγκροτημένα [114].

Για τη διάγνωση και καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου δημιουργήθηκε η προαναφερθείσα εφαρμογή με στόχο να βοηθήσει τον εκάστοτε γιατρό-νοσηλεύτη στην καλύτερη και ποιο αποτελεσματική παροχή βοήθειας στον ασθενή. Σε σύγκριση με άλλα παρόμοιες εφαρμογές προσφέρει περισσότερες δυνατότητες στον φροντιστή υγείας για άμεση πρόβλεψη και αντιμετώπιση της νόσου. Η αποθήκευση των στοιχείων του ασθενή παρέχει τη δυνατότητα επανεξέτασης του εκάστοτε περιστατικού εύκολα και γρήγορα με το πάτημα του ενός κουμπιού. Σημαντικό είναι ο επιστήμονας-ερευνητής να δίνει έμφαση στα προσωπικά

δεδομένα των ασθενών ώστε να μην διαρρεύσουν εκτός μελέτης. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν το ηθικό μέρος του ασθενούς και των συγγενών του. Με τη συνεχή εξέλιξη της τεχνολογίας το εργαλείο αυτό μπορεί να αποτελέσει το σκαλοπάτι για περαιτέρω μελλοντικές έρευνες και εργασίες.

Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία ασχολήθηκε με τη νόσο του κινητικού νευρώνα, μια αρκετά σπάνια νευροεκφυλιστική νόσο. Λόγο της πολυπλοκότητας της νόσου είναι εξαιρετικά δύσκολη για τους ερευνητές η έρευνα αποτελεσματικής θεραπείας. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια καθώς και της Πληροφορικής της υγείας και των διάφορων μελετών που εντείνονται σχετικά με τη νόσο όλο και περισσότερες πληροφορίες και συμπεράσματα τείνουν να αξιοποιηθούν. Η εφαρμογή που αναπτύχθηκε πιλοτικά μπορεί να αποτελέσει σημαντικό σκαλοπάτι σε μελλοντικές έρευνες για τη νόσο παρά τη λειτουργία της μόνο σε τοπικό δίκτυο, γεγονός που είναι πιθανόν να αποτελέσει τροχοπέδη στην ευρεία χρήση της ως μέσο ενημέρωσης για την ασθένεια. Μελλοντικές εργασίες θα μπορούσαν να έχουν ως στόχο τη διεύρυνση της χρήσης της εφαρμογής καθώς και την περαιτέρω βελτίωση της, αναφορικά με την πιθανή αντιμετώπιση της νόσου.

Βιβλιογραφία

- (1) Oskarsson, B., Gendron, T. and Staff, N.. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(11), 2018.pp.1617-1628.
- (2) Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., Lynch, C., Pender, N. and Hardiman, O., 2011. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(1),2006.pp.102-108.
- (3) Neumann, M., Sampathu, D., Kwong, L., Truax, A., Micsenyi, M., Chou, T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C., McCluskey, L., Miller, B., Masliah, E., Mackenzie, I., Feldman, H., Feiden, W., Kretzschmar, H., Trojanowski, J. and Lee, V. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, 314(5796), 2018.pp.130-133.
- (4) Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M., Chiò, A., Rix-Brooks, B. and van den Berg, L. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*, 15(11), 2016.pp.1182-1194.
- (5) Robberecht, W. and Philips, T., The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(4),2013. pp.248-264.
- (6) Johnston, C., Stanton, B., Turner, M., Gray, R., Blunt, A., Butt, D., Ampong, M., Shaw, C., Leigh, P. and Al-Chalabi, A., Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting. *Journal of Neurology*, 253(12),2006.pp.1642-1643.
- (7) Mulder, D., Kurland, L., Offord, K. and Beard, C.,Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 36(4),1986. pp.511-517.
- (8) Philips, T. and Rothstein, J., Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 262,2014. pp.111-120.
- (9) Neumann, M., Sampathu, D., Kwong, L., Truax, A., Micsenyi, M., Chou, T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C., McCluskey, L., Miller, B., Masliah, E., Mackenzie, I., Feldman, H., Feiden, W., Kretzschmar, H., Trojanowski, J. and Lee, V.,Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, 314(5796),2006. pp.130-133.
- (10) Bosco, D., Morfini, G., Karabacak, N., Song, Y., Gros-Louis, F., Pasinelli, P., Goolsby, H., Fontaine, B., Lemay, N., McKenna-Yasek, D., Frosch, M., Agar, J., Julien, J., Brady, S. and Brown, R., Wild-type and mutant SOD1 share an aberrant conformation and a common pathogenic pathway in ALS. *Nature Neuroscience*, 13(11),2010. pp.1396-1403.
- (11) Therrien, M., Dion, P. and Rouleau, G., ALS: Recent Developments from Genetics Studies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(6),2016.

- (12) Heiman-Patterson, T., Blankenhorn, E., Sher, R., Jiang, J., Welsh, P., Dixon, M., Jeffrey, J., Wong, P., Cox, G. and Alexander, G., Genetic Background Effects on Disease Onset and Lifespan of the Mutant Dynactin p150Glued Mouse Model of Motor Neuron Disease. *PLOS ONE*, 10(3), 2015. p.e0117848.
- Renton, A., Chiò, A. and Traynor, B., 2013. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), pp.17-23.
- (13) Mezzini, R., Flynn, L., Pitout, I., Fletcher, S., Wilton, S. and Akkari, P., ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now?. *Frontiers in Neuroscience*, 13,2019.
- (14) Renton, A., Chiò, A. and Traynor, B., State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), 2013. pp.17-23.
- (15) Bradley, W., Borenstein, A., Nelson, L., Codd, G., Rosen, B., Stommel, E. and Cox, P., Is exposure to cyanobacteria an environmental risk factor for amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(5-6),2013. pp.325-333.
- (16) Rooney, J., Visser, A., D'Ovidio, F., Vermeulen, R., Beghi, E., Chio, A., Veldink, J., Logroscino, G., van den Berg, L. and Hardiman, O., A case-control study of hormonal exposures as etiologic factors for ALS in women. *Neurology*, 89(12), 2017. pp.1283-1290.
- (17) Wang, M., Little, J., Gomes, J., Cashman, N. and Krewski, D., Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology*, 61,2017. pp.101-130.
- (18) Kabashi, E., Valdmanis, P., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B., Velde, C., Bouchard, J., Lacomblez, L., Pochigaeva, K., Salachas, F., Pradat, P., Camu, W., Meininger, V., Dupre, N. and Rouleau, G., TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 40(5), 2008. pp.572-574.
- (19) Van Deerlin, V., Leverenz, J., Bekris, L., Bird, T., Yuan, W., Elman, L., Clay, D., Wood, E., Chen-Plotkin, A., Martinez-Lage, M., Steinbart, E., McCluskey, L., Grossman, M., Neumann, M., Wu, I., Yang, W., Kalb, R., Galasko, D., Montine, T., Trojanowski, J., Lee, V., Schellenberg, G. and Yu, C. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *The Lancet Neurology*, 7(5),, 2008. pp.409-416.
- (20) Ross, C. and Poirier, M., What is the role of protein aggregation in neurodegeneration?. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(11),2005. pp.891-898.

- (21) Marino, M., Papa, S., Crippa, V., Nardo, G., Peviani, M., Cheroni, C., Trolese, M., Lauranzano, E., Bonetto, V., Poletti, A., DeBiasi, S., Ferraiuolo, L., Shaw, P. and Bendotti, C., Differences in protein quality control correlate with phenotype variability in 2 mouse models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 36(1),2015. pp.492-504.
- (22) Aguzzi, A. and Rajendran, L., The Transcellular Spread of Cytosolic Amyloids, Prions, and Prionoids. *Neuron*, 64(6),2009. pp.783-790.
- (23) Polymenidou, M. and Cleveland, D., The Seeds of Neurodegeneration: Prion-like Spreading in ALS. *Cell*, 147(3),2011. pp.498-508.
- (24) Deng, H., Chen, W., Hong, S., Boycott, K., Gorrie, G., Siddique, N., Yang, Y., Fecto, F., Shi, Y., Zhai, H., Jiang, H., Hirano, M., Rampersaud, E., Jansen, G., Donkervoort, S., Bigio, E., Brooks, B., Ajroud, K., Sufit, R., Haines, J., Mugnaini, E., Pericak-Vance, M. and Siddique, T., Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*, 477(7363), 2011. pp.211-215.
- (25) Chang, L. and Monteiro, M., Defective Proteasome Delivery of Polyubiquitinated Proteins by Ubiquilin-2 Proteins Containing ALS Mutations. *PLOS ONE*, 10(6), p.e0130162, 2015.
- (26) Gaastra, B., Shatunov, A., Pulit, S., Jones, A., Sproviero, W., Gillett, A., Chen, Z., Kirby, J., Fogh, I., Powell, J., Leigh, P., Morrison, K., Shaw, P., Shaw, C., van den Berg, L., Veldink, J., Lewis, C. and Al-Chalabi, A., Rare genetic variation in UNC13A may modify survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 17(7-8), 2016. pp.593-599.
- (27) Chang, H., Hou, S., Way, T. Wong, C. and Wang, I., Heat-shock protein dysregulation is associated with functional and pathological TDP-43 aggregation. *Nature Communications*, 4(1), 2013.
- (28) Chen, H., Anagnostou, G., Chai, A., Withers, J., Morris, A., Adhikaree, J., Pennetta G. and de Bellerocche, J., Characterization of the Properties of a Novel Mutation in VAPB in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 285(51), pp.40266-40281, 2010.
- (29) Nishimura, A., Mitne-Neto, M., Silva, H., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., Kok, F., Oliveira, J., Gillingwater, T., Webb, J., Skehel, P. and Zatz, M., A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 2004. pp.822-831.
- (30) Corcia, P., Tauber, C., Vercoullie, J., Arlicot, N., Prunier, C., Praline, J., Nicolas, G., Venel, Y., Hommet, C., Baulieu, J., Cottier, J., Roussel, C., Kassiou, M., Guilloteau, D. and Ribeiro, M., Molecular Imaging of Microglial Activation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE*, 7(12), 2012. p.e52941.

- (31) Brites, D. and Vaz, A., Microglia centered pathogenesis in ALS: insights in cell interconnectivity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8 , 2014.
- (32) Wang, L., Gutmann, D. and Roos, R., Astrocyte loss of mutant SOD1 delays ALS disease onset and progression in G85R transgenic mice. *Human Molecular Genetics*, 20(2), 2010. pp.286-293.
- (33) Liao, B., Zhao, W., Beers, D., Henkel, J. and Appel, S., Transformation from a neuroprotective to a neurotoxic microglial phenotype in a mouse model of ALS. *Experimental Neurology*, 237(1), 2012. pp.147-152.
- (34) Iyer, P., Egan, C., Pinto-Grau, M., Burke, T., Elamin, M., Nasseroleslami, B., Pender, N., Lalor, E. and Hardiman, O., Functional Connectivity Changes in Resting-State EEG as Potential Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLOS ONE*, 10(6), p.e0128682 , 2015.
- (35) Hegedus, J., Putman, C., Tyreman, N. and Gordon, T., Preferential motor unit loss in the SOD1G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of Physiology*, 586(14), 2008. pp.3337-3351.
- (36) Saxena, S. and Caroni, P., Selective Neuronal Vulnerability in Neurodegenerative Diseases: from Stressor Thresholds to Degeneration. *Neuron*, 71(1), 2011. pp.35-48.
- (37) Tartaglia, M., Rowe, A., Findlater, K., Orange, J., Grace, G. and Strong, M., Differentiation Between Primary Lateral Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology*, 64(2),2007. p.232.
- (38) Visser, J., van den Berg-Vos, R., Franssen, H., van den Berg, L., Wokke, J., Vianney de Jong, J., Holman, R., de Haan, R. and de Visser, M., Disease Course and Prognostic Factors of Progressive Muscular Atrophy. *Archives of Neurology*, 64(4),2007. p.522.
- (39) Dupuis, L., Pradat, P., Ludolph, A. and Loeffler, J., Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 10(1),2011. pp.75-82.
- (40) Moglia, C., Calvo, A., Canosa, A., Bertuzzo, D., Cugnasco, P., Solero, L., Grassano, M., Bersano, E., Cammarosano, S., Manera, U., Pisano, F., Mazzini, L., Dalla Vecchia, L., Mora, G. and Chiò, A., Influence of arterial hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on ALS outcome: a population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(7-8),2017. pp.590-597.
- (41) Strong, M., Abrahams, S., Goldstein, L., Woolley, S., Mclaughlin, P., Snowden, J., Mioshi, E., Roberts-South, A., Benatar, M., HortobáGyi, T., Rosenfeld, J., Silani, V., Ince, P. and Turner, M., Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(3-4),2017.pp.153-174.

- (42) Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O'Sullivan, M., Heverin, M., Vajda, A., McLaughlin, R., Pender, N. and Hardiman, O., A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(5),2017. pp.305-317.
- (43) Brooks, B., Miller, R., Swash, M. and Munsat, T., El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 1(5),2000. pp.293-299.
- (44) Reniers, W., Schrooten, M., Claeys, K., Tilkin, P., D'Hondt, A., Van Reijen, D., Couwelier, G., Lamaire, N., Robberecht, W., Fiews, S. and Van Damme, P., Prognostic value of clinical and electrodiagnostic parameters at time of diagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(5-6),2017. pp.341-350.
- (45) Vajda, A., McLaughlin, R., Heverin, M., Thorpe, O., Abrahams, S., Al-Chalabi, A. and Hardiman, O., Genetic testing in ALS. *Neurology*, 88(10),2017. pp.991-999.
- (46) Byrne, S., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., Lynch, C., McLaughlin, R. and Hardiman, O., Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(3),2011. pp.157-159.
- (47) Abrahams, S., Newton, J., Niven, E., Foley, J. and Bak, T., Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15(1-2),2013. pp.9-14.
- (48) Pinto-Grau, M., Burke, T., Lonergan, K., McHugh, C., Mays, I., Madden, C., Vajda, A., Heverin, M., Elamin, M., Hardiman, O. and Pender, N., Screening for cognitive dysfunction in ALS: validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) using age and education adjusted normative data. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(1-2), 2016. pp.99-106.
- (49) Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O. and Pender, N., Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. *Journal of Neurology*, 262(6), 2015. pp.1526-1532.
- (50) Turner, M., Scaber, J., Goodfellow, J., Lord, M., Marsden, R. and Talbot, K., The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 294(1-2),2010. pp.81-85.
- (51) Hanemann, C. and Ludolph, A., Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 3(4),2002. pp.186-189.
- (52) Mastaglia, F. and Needham, M., Inclusion body myositis: A review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(1),2015. pp.6-13.

- (53) Traynor, B., Codd, M., Corr, B., Forde, C., Frost, E. and Hardiman, O., Amyotrophic Lateral Sclerosis Mimic Syndromes. *Archives of Neurology*, 57(1),2000. p.109.
- (54) Ghasemi, M., Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Iran J Neurol*, 3(15),2016. pp.85-91.
- (55) Balendra, R., Jones, A., Jivraj, N., Knights, C., Ellis, C., Burman, R., Turner, M., Leigh, P., Shaw, C. and Al-Chalabi, A., Estimating clinical stage of amyotrophic lateral sclerosis from the ALS Functional Rating Scale. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15(3-4), 2014. pp.279-284.
- (56) Chiò, A., Hammond, E., Mora, G., Bonito, V. and Filippini, G., Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(1),2013. pp.38-44.
- (57) Hothorn, T. and Jung, H., RandomForest4Life: A Random Forest for predicting ALS disease progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15(5-6), 2014. pp.444-452.
- (58) Elamin, M., Bede, P., Montuschi, A., Pender, N., Chio, A. and Hardiman, O., Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *Journal of Neurology*, 262(6),2015. pp.1447-1454.
- (59) Chiò, A., Calvo, A., Bovio, G., Canosa, A., Bertuzzo, D., Galmozzi, F., Cugnasco, P., Clerico, M., De Mercanti, S., Bersano, E., Cammarosano, S., Ilardi, A., Manera, U., Moglia, C., Sideri, R., Marinou, K., Bottacchi, E., Pisano, F., Cantello, R., Mazzini, L. and Mora, G., Amyotrophic Lateral Sclerosis Outcome Measures and the Role of Albumin and Creatinine. *JAMA Neurology*, 71(9),2014. p.1134.
- (60) Pinto, S. and de Carvalho, M., Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(1-2), 2016. pp.86-91.
- (61) Morgan, R., McNally, S., Alexander, M., Conroy, R., Hardiman, O. and Costello, R., Use of Sniff Nasal-Inspiratory Force to Predict Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(3),2005. pp.269-274.
- (62) Miller, R., Jackson, C., Kasarskis, E., England, J., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoesmith, C., Strong, M. and Woolley, S., 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*, 73(15),2009. pp.1218-1226.

(63) Nice.org.uk. 2021. *Recommendations | Motor neurone disease: assessment and management | Guidance | NICE*. [online] Available at: <<https://www.nice.org.uk/guidance/NG42/chapter/Recommendations>> [Accessed 1 September 2010].

(64) Nice.org.uk. 2016. *Overview | Motor neurone disease: assessment and management | Guidance | NICE*. [online] Available at: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng42>> [Accessed 1 September 2021].

(65) Hobson, E. and McDermott, C., Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 12(9), 2016. pp.526-538.

(66) Baldinger, R., Katzberg, H. and Weber, M., 2012. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.

(67) El-Tawil, S., Al Musa, T., Valli, H., Lunn, M., Brassington, R., El-Tawil, T. and Weber, M., 2015. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.

(68) Bedlack, R., Pastula, D., Hawes, J. and Heydt, D., Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10(4),2009. pp.210-215.

(69) Weiss, M., Macklin, E., Simmons, Z., Knox, A., Greenblatt, D., Atassi, N., Graves, M., Parziale, N., Salameh, J., Quinn, C., Brown, R., Distad, J., Trivedi, J., Shefner, J., Barohn, R., Pestronk, A., Swenson, A. and Cudkovicz, M., A randomized trial of mexiletine in ALS. *Neurology*, 86(16),2016. pp.1474-1481.

(70) Ashworth, N., Satkunam, L. and Deforge, D., 2012. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.

(71) Drory, V., Goltsman, E., Goldman Reznik, J., Mosek, A. and Korczyn, A., The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 191(1-2), 2001. pp.133-137.

(72) Marquardt, G., Use of intrathecal baclofen for treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(2),2002. pp.275-276.

(73) McClelland, S., Bethoux, F., Boulis, N., Sutliff, M., Stough, D., Schwetz, K., Gogol, D., Harrison, M. and Piore, E., Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle & Nerve*, 37(3),2008. pp.396-398.

(74) Chiò, A., Canosa, A., Gallo, S., Moglia, C., Ilardi, A., Cammarosano, S., Paparello, D. and Calvo, A., Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based controlled study. *European Journal of Neurology*, 19(4),2011. pp.551-555.

(75) Brettschneider, J., Kurent, J. and Ludolph, A., 2013. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

(76) Apps.who.int. 1996. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. [online] Available at: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf;sequence=1>> [Accessed 6 September 2021].

(77) Oliver, D., Campbell, C., O'brien, T., Sloan, R., Sykes, N., Tallon, C., Taylor-Horan, J. and Udoma, M., Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(6),2010. pp.562-564.

(78) Connolly, S., Galvin, M. and Hardiman, O., End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14(4), 2015. pp.435-442.

(79) Renton, A., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J., Schymick, J., Laaksovirta, H., van Swieten, J., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A., Kaganovich, A., Scholz, S., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D., Hernandez, D., Johnson, J., Mok, K., Ryten, M., Trabzuni, D., Guerreiro, R., Orrell, R., Neal, J., Murray, A., Pearson, J., Jansen, I., Sondervan, D., Seelaar, H., Blake, D., Young, K., Halliwell, N., Callister, J., Toulson, G., Richardson, A., Gerhard, A., Snowden, J., Mann, D., Neary, D., Nalls, M., Peuralinna, T., Jansson, L., Isoviiita, V., Kaivorinne, A., Hölttä-Vuori, M., Ikonen, E., Sulkava, R., Benatar, M., Wu, J., Chiò, A., Restagno, G., Borghero, G., Sabatelli, M., Heckerman, D., Rogaeva, E., Zinman, L., Rothstein, J., Sendtner, M., Drepper, C., Eichler, E., Alkan, C., Abdullaev, Z., Pack, S., Dutra, A., Pak, E., Hardy, J., Singleton, A., Williams, N., Heutink, P., Pickering-Brown, S., Morris, H., Tienari, P. and Traynor, B., A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2),2011. pp.257-268.

(80) DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I., Boeve, B., Boxer, A., Baker, M., Rutherford, N., Nicholson, A., Finch, N., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G., Karydas, A., Seeley, W., Josephs, K., Coppola, G., Geschwind, D., Wszolek, Z., Feldman, H., Knopman, D., Petersen, R., Miller, B., Dickson, D., Boylan, K., Graff-Radford, N. and Rademakers, R., Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2),2011. pp.245-256.

(81) Reisin, R., Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*,2012. pp.170-172.

(82) Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N. and Hardiman, O., Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*, 76(14),2011. pp.1263-1269.

- (83) Woolley, S. and Strong, M., Frontotemporal Dysfunction and Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 33(4),2015. pp.787-805.
- (84) McCluskey, L., Vandriel, S., Elman, L., Van Deerlin, V., Powers, J., Boller, A., Wood, E., Woo, J., McMillan, C., Rascovsky, K. and Grossman, M., ALS-Plus syndrome: Non-pyramidal features in a large ALS cohort. *Journal of the Neurological Sciences*, 345(1-2),2014. pp.118-124.
- (85).Gallagher, J., Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurologica Scandinavica*, 80(2),1989. pp.114-117.
- (86) Brooks, B., Thisted, R., Appel, S., Bradley, W., Olney, R., Berg, J., Pope, L. and Smith, R., Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: A randomized trial. *Neurology*, 63(8),2004. pp.1364-1370.
- (87) Iannaccone, S. and Ferini-Strambi, L., Pharmacologic Treatment of Emotional Lability. *Clinical Neuropharmacology*, 19(6),1996. pp.532-535.
- (88) Pizzimenti, A., 2013. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Functional Neurology*,.
- (89) Gauthier, A., Vignola, A., Calvo, A., Cavallo, E., Moglia, C., Sellitti, L., Mutani, R. and Chiò, A., A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient–caregiver couples. *Neurology*, 68(12),2007. pp.923-926.
- (90) Hwang, C., Weng, H., Wang, L., Tsai, C. and Chang, H., An Eye-Tracking Assistive Device Improves the Quality of Life for ALS Patients and Reduces the Caregivers' Burden. *Journal of Motor Behavior*, 46(4),2014. pp.233-238.
- (91) Mills, T., Bunnell, H. and Patel, R., Towards Personalized Speech Synthesis for Augmentative and Alternative Communication. *Augmentative and Alternative Communication*, 30(3),2014. pp.226-236.
- (92) Bourke, S., Tomlinson, M., Williams, T., Bullock, R., Shaw, P. and Gibson, G., Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 5(2),2006. pp.140-147.
- (93) Shefner, J., Watson, M., Meng, L. and Wolff, A., A study to evaluate safety and tolerability of repeated doses of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(7-8),2013. pp.574-581.
- (94) Baxter, S., Baird, W., Thompson, S., Bianchi, S., Walters, S., Lee, E., Ahmedzai, S., Proctor, A., Shaw, P. and McDermott, C., The initiation of non-invasive ventilation for patients with motor neuron disease: Patient and carer perceptions of obstacles and outcomes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(2),2012. pp.105-110.

- (95) Baxter, S., Baird, W., Thompson, S., Bianchi, S., Walters, S., Lee, E., Ahmedzai, S., Proctor, A., Shaw, P. and McDermott, C., The Impact on the Family Carer of Motor Neurone Disease and Intervention with Noninvasive Ventilation. *Journal of Palliative Medicine*, 16(12), 2013. pp.1602-1609.
- (96) Berlowitz, D., Howard, M., Fiore, J., Vander Hoorn, S., O'Donoghue, F., Westlake, J., Smith, A., Beer, F., Mathers, S. and Talman, P., Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(3),2015.pp.280-286.
- (97) Carratù, P., Spicuzza, L., Cassano, A., Maniscalco, M., Gadaleta, F., Lacedonia, D., Scoditti, C., Boniello, E., Di Maria, G. and Resta, O., 2009. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1).
- (98) O'Neill, C., Williams, T., Peel, E., McDermott, C., Shaw, P., Gibson, G. and Bourke, S., Non-invasive ventilation in motor neuron disease: an update of current UK practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4),2011. pp.371-376.
- (99) Pinto, A., de Carvalho, M., Evangelista, T., Lopes, A. and Sales-Luís, L., Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 4(1),2003. pp.31-35.
- (100) Rafiq, M., Bradburn, M., Proctor, A., Billings, C., Bianchi, S., McDermott, C. and Shaw, P., Using transcutaneous carbon dioxide monitor (TOSCA 500) to detect respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A validation study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 13(6),2012. pp.528-532.
- (101) Tosolini, A. and Sleight, J.,2017. Motor Neuron Gene Therapy: Lessons from Spinal Muscular Atrophy for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10.
- (102) Smith, R., Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Investigation*, 116(8),2006. pp.2290-2296.
- (103) Miller, T., Pestronk, A., David, W., Rothstein, J., Simpson, E., Appel, S., Andres, P., Mahoney, K., Allred, P., Alexander, K., Ostrow, L., Schoenfeld, D., Macklin, E., Norris, D., Manousakis, G., Crisp, M., Smith, R., Bennett, C., Bishop, K. and Cudkovicz, M., An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *The Lancet Neurology*, 12(5),2013. pp.435-442.

- (104) Jiang, J., Zhu, Q., Gendron, T., Saberi, S., McAlonis-Downes, M., Seelman, A., Stauffer, J., Jafar-nejad, P., Drenner, K., Schulte, D., Chun, S., Sun, S., Ling, S., Myers, B., Engelhardt, J., Katz, M., Baughn, M., Platoshyn, O., Marsala, M., Watt, A., Heyser, C., Ard, M., De Muynck, L., Daugherty, L., Swing, D., Tessarollo, L., Jung, C., Delpoux, A., Utzschneider, D., Hedrick, S., de Jong, P., Edbauer, D., Van Damme, P., Petrucelli, L., Shaw, C., Bennett, C., Da Cruz, S., Ravits, J., Rigo, F., Cleveland, D. and Lagier-Tourenne, C., Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron*, 90(3),2016. pp.535-550.
- (105) Goyenvalle, A., Gene and splicing therapies for neuromuscular diseases. *Frontiers in Bioscience*, 20(8),2015. pp.1190-1233.
- (106) Choong, C., Baba, K. and Mochizuki, H., Gene therapy for neurological disorders. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 16(2),2015. pp.143-159.
- (107) D, W. and G., G., State-of-the-art human gene therapy: Part II. Gene therapy strategies and applications. *Discov. Med*, 18,2014. pp.151–161.
- (108) Hua, Y., Vickers, T., Baker, B., Bennett, C. and Krainer, A., Enhancement of SMN2 Exon 7 Inclusion by Antisense Oligonucleotides Targeting the Exon. *PLoS Biology*, 5(4),2007. p.e73.
- (109) Passini, M., Bu, J., Richards, A., Kinnecom, C., Sardi, S., Stanek, L., Hua, Y., Rigo, F., Matson, J., Hung, G., Kaye, E., Shihabuddin, L., Krainer, A., Bennett, C. and Cheng, S., 2011. Antisense Oligonucleotides Delivered to the Mouse CNS Ameliorate Symptoms of Severe Spinal Muscular Atrophy. *Science Translational Medicine*, 3(72), pp.72ra18-72ra18.
- (110) Porensky, P., Mitrapant, C., McGovern, V., Bevan, A., Foust, K., Kaspar, B., Wilton, S. and Burghes, A., A single administration of morpholino antisense oligomer rescues spinal muscular atrophy in mouse. *Human Molecular Genetics*, 21(7),2011. pp.1625-1638.
- (111) Singh, N., Singh, N., Androphy, E. and Singh, R., Splicing of a Critical Exon of Human Survival Motor Neuron Is Regulated by a Unique Silencer Element Located in the Last Intron. *Molecular and Cellular Biology*, 26(4),2006. pp.1333-1346.
- (112) Chiriboga, C., Swoboda, K., Darras, B., Iannaccone, S., Montes, J., De Vivo, D., Norris, D., Bennett, C. and Bishop, K., 2016. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*, 86(10), pp.890-897.
- (113) Καστανιά Α.Ν, Roca O.F. Εγχειρίδιο Τηλεϊατρικής. Εκδόσεις: Παπαζήση,2009. Αθήνα.

(114) Grimson J.,Grimson W.,Hasselbring W. The SI challenge in health care. Communications of the ACM, 43 (6):2000. pp . 48-55.

(115) Steen E.B., Detmer E.D. The Computer-based Patient Record – An Essential Technology for Health Care. National Academy Press, Washington, 1996. DC.

(116) killbridge P.M.D. E-Prescribing,I-Health reports. California Healthcare Foundation. <http://www.chcf.org/publications/2201/11/eprescribing>

(117) Ζλάτκου Δ. Αξιολόγηση Ελληνικών Ιστοχώρων Μονάδων Υγείας. Πτυχιακή Εργασία,Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Καβάλας,Σχολή Διοίκησης και Οικονομίας, Τμήμα Λογιστικής,2006

(118) Αποστολάκης Ι.Πληροφοριακά Συστήματα Υγείας.Εκδόσεις: Παπαζήση,Αθήνα,2002