

### 3.3 Il rischio di Sclerosi Laterale Amiotrofica nel gioco del calcio

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico dalla degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici del midollo spinale e del bulbo e, clinicamente, da fascicolazioni, atrofia muscolare ingravescente, paraparesi spastica, disartria, difficoltà a masticare e deglutire, disturbi respiratori e sincope cardiaca. La SLA si presenta con una incidenza compresa tra 0.6 e 1.5 casi per 100.000 abitanti (1). La durata media della malattia è di circa 3 anni, anche se si osservano, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata, casi con una sopravvivenza fino ai 12-15 anni.

Esiste una forma familiare di SLA che riguarda circa il 5-10 % dei casi.

Alcuni casi familiari presentano una forma ereditaria autosomica dominante legata a mutazioni nel gene della superossido dismutasi di tipo 1 (SOD1), e una autosomica recessiva associata al gene ALS2 o "alsina" (2,3).

La patologia comunque nella maggior parte dei casi, familiari e sporadici, è idiopatica. Sono state formulate diverse ipotesi eziologiche soprattutto di tipo tossicologico-ambientale (metalli, solventi, pesticidi, campi elettromagnetici); tuttavia i risultati dei numerosi studi epidemiologici finora condotti non sono conclusivi. Sono stati altresì presi in esame altri possibili fattori di rischio legati allo stile di vita (fumo, dieta, sport professionistico) e a pregressi eventi morbosi (traumi cranici), ma le evidenze sono ancora preliminari (4).

#### Gli studi tra i calciatori professionisti italiani

Gli studi epidemiologici nascono all'interno di una inchiesta della Magistratura Italiana volta a valutare i possibili effetti a lungo termine del doping.

Il primo studio ha utilizzato una serie di fonti diverse che hanno consentito di individuare un set di giocatori ed ex-giocatori (circa 24.000 soggetti) che hanno militato in serie A, B e C nel periodo 1960-1996 (5). Per ogni soggetto furono rintracciati luogo e data di nascita. Le informazioni riguardanti le loro storie lavorative (militanza nelle diverse squadre, il numero di partite giocate e i periodi di inattività per infortunio o malattia in ogni anno) si rivelarono largamente incomplete. La mancanza di questo tipo di informazioni ha portato ad escludere l'ipotesi di condurre uno studio di coorte calcolando il periodo di osservazione per ogni soggetto. Sono stati quindi utilizzati gli indicatori SPMR (Standardized Proportionate Mortality Ratio) e SPCMR (Standardized Proportionate Cancer Mortality Ratio). È stato successivamente accertato lo stato in vita di ogni soggetto nello studio attraverso l'Ufficio delle Imposte. Tutti i soggetti che avevano pagato le tasse relative al 1996 furono considerati vivi al 31.12.1996. Per tutti gli altri fu registrato l'ultimo anno di contribuzione e l'anno successivo fu considerato come possibile anno di morte. Per ogni soggetto in questo secondo gruppo fu contattato il proprio comune di nascita per conoscerne lo stato in vita. Furono quindi identificati un totale di 375 soggetti deceduti entro il 1996. Ogni causa di morte fu codificata secondo la revisione ICD in vigore al momento del decesso. Per 25 soggetti non fu possibile rintracciare la causa di morte. Venne infine effettuata una standardizzazione per sesso, età, causa e periodo utilizzando i rispettivi tassi nazionali di mortalità (5).

I risultati dello studio mostrano un eccesso di tumori del colon e sigma (SPCMR = 217; IC95% 116-371), del pancreas (SPCMR = 201, IC95% 111-364), del fegato (SPCMR = 187, IC95% 100-351) ed un eccesso delle malattie del sistema nervoso (SPMR = 215; IC95% 127-364).

Otto dei dieci decessi per malattie del sistema nervoso riportavano una diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica. Il numero di casi attesi per la SLA era pari a 0.69 conducendo quindi a una stima

del parametro SPMR pari a 1158 (IC 95% 672 – 1998). Dopo la fine del follow-up (1996) sono stati identificati nella coorte dei 24.000 calciatori ulteriori 16 decessi per SLA, lasciando ipotizzare che lo studio ha probabilmente intercettato l'inizio di una curva epidemica di una malattia rara. Dal punto di vista clinico è importante segnalare la precoce insorgenza della malattia nella maggior parte dei casi osservati nella coorte dei calciatori, infatti 6 degli 8 casi di SLA nei calciatori italiani (75%) sono deceduti prima dei 59 anni mentre la corrispondente quota dei decessi per SLA nella popolazione italiana maschile nello stesso periodo dello studio è del 32% (1085/3379)(5). Un secondo studio è stato eseguito su un coorte di 7325 calciatori professionisti italiani che hanno giocato in serie A e B negli anni compresi tra il 1970 e il 2001(6). Questo studio ha preso in considerazione come end-point l'incidenza della SLA per un periodo di osservazione di 137.078 anni persona. Il numero dei casi incidenti di SLA attesi nella coorte dei calciatori è stato stimato prendendo come riferimento i dati dei registri di popolazione della SLA delle regioni Piemonte, Val D'Aosta e Puglia. I risultati dello studio mostrano un numero di casi di SLA attesi di 0.77 a fronte di un numero di casi osservati di 5 per la stima di un Rapporto Standardizzato di Morbosità (SMR) di 6.5 (IC95% 2.1-15.1)(6).

La forma bulbare si presentava in eccesso statisticamente significativo (3 casi osservati verso 0.7 attesi,  $p=0.003$ ). Nello stesso studio si evidenziava un incremento dell'insorgenza della SLA prima dei 49 anni e nelle decadi più recenti (1980-89 e 1990-2001 rispetto al 1970-79), una relazione dose-risposta tra il numero di anni di professionismo ed il rischio di SLA ( $> 5$  anni, SMR = 15.2, IC95% 3.1-44.4;  $\leq 5$  anni SMR = 3.5, IC95% 0.4-12.7) ed un maggior rischio di SLA per chi aveva giocato nel ruolo di centrocampista (SMR = 12.2, IC95% 3.3-31.2)(6).

Complessivamente i due studi epidemiologici evidenziano otto caratteristiche clinico-epidemiologiche di questo fenomeno tale da renderlo di notevole rilevanza in termini di sanità pubblica:

- 1) una elevata e inattesa frequenza di SLA, valutata sia col dato della mortalità che dell'incidenza, tra i calciatori professionisti italiani;
- 2) dopo la fine del follow-up dello studio epidemiologico sulla mortalità altri 16 decessi sono stati osservati nella stessa coorte conducendo ad una stima complessiva del rischio di mortalità per SLA tra i calciatori professionisti italiani pari a circa 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale entità del fenomeno difficilmente si riscontra nella storia della medicina;
- 3) l'inizio della segnalazione dei casi sembra collocarsi a metà degli anni '80 ed appare in crescente aumento;
- 4) la patologia si è presentata nei calciatori professionisti italiani prevalentemente nella forma giovanile, denotando quindi un meccanismo neurodegenerativo accelerato;
- 5) la forma bulbare di SLA, quella più aggressiva, è maggiormente rappresentata nella coorte dei calciatori italiani (3/5 = 60%) rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale (25%), facendo ipotizzare una relazione specifica tra questa forma clinica ed il complesso di fattori eziopatogenetici responsabili di questo fenomeno;
- 6) sembra esistere una relazione tra numero di anni di professionismo e rischio di SLA;
- 7) la frequenza di SLA, sebbene basata su numeri ridotti, sembra essere maggiore per i centrocampisti che notoriamente sostengono un maggior sforzo fisico;
- 8) tutti i casi osservati sono sporadici, lasciando ipotizzare che l'eventuale contributo di fattori genetici nella eziopatogenesi di questo fenomeno potrebbe verificarsi per interazione con fattori ambientali in soggetti geneticamente suscettibili.

Successivamente alla pubblicazione dei due studi epidemiologici è stata segnalata la storia lavorativa di un calciatore professionista italiano affetto da SLA, non incluso nelle precedenti osservazioni, che presentava sorprendentemente le seguenti caratteristiche: caso sporadico, precoce insorgenza della patologia (45 anni), forma clinica bulbare, attività professionista per 17 anni e ruolo di centrocampista. Altro dato interessante relativo a questo paziente è una storia familiare per malattie autoimmunitarie. Infine il paziente ha riferito di aver assunto fruttosio 1-6 bifosfato (esafosfina), estratti della corteccia surrenale, crotetamide e cropropamide (micoren), e integratori alimentari quali aminoacidi ramificati e creatina (7).

Alcune ipotesi sono state formulate per tentare di spiegare l'origine di questo cluster di calciatori prendendo in considerazione i fattori di rischio, genetici ed ambientali, associati all'insorgenza della SLA e le evidenze relative alla storia clinica della malattia. Di seguito vengono prese in considerazione le più frequenti ipotesi.

## Ipotesi di lavoro

### 1. Traumi e microtraumi

Il gioco del calcio è una disciplina sportiva che induce continui traumatismi soprattutto a livello delle articolazioni e della testa. In questo secondo caso il sistema nervoso centrale è sottoposto a traumi nell'esecuzione del colpo di testa. La forza con cui il pallone impatta sul cranio è di circa 500-1200 newton. Tale forza si distribuisce prontamente fra il collo e la testa. Si stima che il fenomeno sia pari a circa 1.7 traumi alla testa per 1000 ore di gioco del calcio (8). Alcuni autori hanno rilevato una relazione tra i traumi cerebrali associati al gioco del calcio ed alcuni deficit neuropsicologici, altri invece non confermano questa relazione (8,9). Da una recente revisione di 5 studi caso-controllo, 1 casistica clinica e 2 studi di coorte non si evidenzia una chiara relazione tra i traumi cranici e l'insorgenza della SLA (10).

### 2. Intensa attività fisica

L'eccessiva attività fisica in soggetti suscettibili potrebbe indurre una sovrastimolazione dell'attività dei motoneuroni inducendo la morte degli stessi.

Gli studi caso-controllo che hanno valutato l'associazione tra l'intensa attività fisica e l'insorgenza di SLA mostrano dati contraddittori.

Recentemente in uno studio caso-controllo eseguito su 219 casi di SLA e 254 controlli, l'attività fisica è stata calcolata come equivalenti metabolici. I risultati non mostrano alcuna relazione con la SLA ma suggeriscono che l'intensa attività fisica nel tempo libero possa costituire un fattore di modulazione nell'età di insorgenza della patologia (11).

Se si considerano invece le evidenze provenienti dagli studi caso-controllo che hanno preso in considerazione l'associazione tra la variabile sport, considerato come raggiungimento di un premio sportivo, o come attività sportiva svolta durante il periodo universitario, o più in generale come una qualsiasi attività sportiva, i risultati degli studi mostrano sia un'associazione con la SLA (12-14) che nessuna relazione con la patologia (15-17) e in un caso un effetto protettivo nell'eseguire attività sportiva (18).

### 3. Uso di fertilizzanti e erbicidi nei campi di calcio

L'ipotesi si basa sull'uso di fertilizzanti e pesticidi nella manutenzione dei campi di gioco. In letteratura è segnalato il cluster di tre giocatori di una squadra di gioco di football americano, il San Francisco, che avevano giocato insieme nei primi anni '60 e che svilupparono la SLA negli anni

'80. Questo fenomeno era stato correlato all'uso di milorganite, un fertilizzante ricco di metalli che era stato usato sul campo di allenamento della squadra del San Francisco (19).

In letteratura sono segnalati diversi lavori che documentano un incremento di rischio di SLA per i lavoratori esposti a metalli e pesticidi di circa due volte superiore rispetto alla popolazione generale (20-23).

La questione della suscettibilità genetica all'esposizione di neurotossine è stata recentemente presa in considerazione per i pazienti con SLA (24-25).

#### 4. Uso di sostanze dopanti

Non vi sono evidenze di una diretta associazione tra l'uso di sostanze dopanti e l'insorgenza della SLA. Ad una valutazione comunque più approfondita dei farmaci utilizzati nel trattamento della SLA è presente un fenomeno singolare.

Infatti numerosi trattamenti sperimentati prima su modelli animali e poi su pazienti affetti da SLA hanno riguardato principi attivi che si trovano nella lista delle sostanze dopanti quali l'ormone della crescita, l'eritropoietina, gli agonisti beta-adrenergici e l'IGF1 (26-35).

Ad esclusione di un trial sull'IGF1 nel quale si documenta un lieve effetto del fattore di crescita sul punteggio totale di una scala funzionale (34), tutti gli altri trattamenti non modificano in alcun modo il decorso clinico della SLA.

Questa situazione lascia ipotizzare che l'elevata esposizione ad alcune sostanze dopanti in un soggetto integro implica il coinvolgimento di vie metaboliche valutate nell'eziopatogenesi della SLA che potrebbero quindi essere sovrastimolate a tal punto in soggetti suscettibili da alterare complessi e fragili meccanismi omeostatici.

La stessa ipotesi può essere formulata, come si vedrà nei paragrafi successivi, anche per l'abuso di farmaci anti-infiammatori e per l'uso di integratori alimentari.

#### 5. Abuso di farmaci antinfiammatori e di altri farmaci

L'infiammazione è coinvolta nei meccanismi di neurodegenerazione (36). L'uso di farmaci anti-infiammatori viene considerato nei modelli sperimentali delle patologie neurodegenerative (37-39). Alcuni autori hanno ipotizzato che l'abuso di farmaci antinfiammatori possa spiegare il cluster di SLA tra i calciatori professionisti italiani in quanto si può supporre un loro ruolo nella morte dei motoneuroni attraverso un meccanismo cronico di inibizione dell'attivazione delle cellule gliali (40). Deve essere comunque segnalato, come ulteriore elemento di riflessione, che vi sono evidenze sperimentali che documentano un'azione sul sistema motorio di alcuni farmaci largamente utilizzati fra i calciatori professionisti italiani quali l'esafosfina, il micoren e la corteccia surrenale (41-45).

#### 6. Uso di integratori alimentari

I calciatori professionisti, come la stragrande maggioranza degli sportivi, hanno fatto e fanno largo uso di integratori alimentari, quali ad esempio gli aminoacidi ramificati e la creatina, per cercare di migliorare la loro performance fisica, sebbene nella letteratura scientifica non vi siano prove di efficacia relative all'uso di queste sostanze (46, 47).

L'ipotesi è basata su alcune evidenze scientifiche che mettono in relazione l'assorbimento degli integratori alimentari non solo con il tessuto muscolare ma anche con quello nervoso (48). In particolare l'assunzione di aminoacidi a catena ramificata (ACR) leucina, isoleucina e valina e/o di

creatina potrebbero in qualche modo favorire la manifestazione clinica della SLA.

Tale ipotesi è sostenuta da una convincente base biologica, in quanto soprattutto gli ACR sono importanti per la sintesi “de novo” del glutammato, ed è noto come un aumento dei livelli di tale neurotrasmettitore possa determinare un danno neuronale. C'è un generale consenso sul ruolo della eccitotossicità da glutammato nella patogenesi della SLA:

- 1) nel plasma e nel liquido cefalorachidiano di pazienti affetti da SLA è presente un' aumentata concentrazione di glutammato;
- 2) in tali soggetti è stata riscontrata una riduzione dei livelli di trasportatori del glutammato GLT1;
- 3) i motoneuroni sono più sensibili alla eccitotossicità rispetto ad altre popolazioni neuronali;
- 4) il riluzolo, che inibisce il rilascio del glutammato, è l'unico farmaco indicato nel trattamento della SLA ed ha un'azione parzialmente neuroprotettiva nella SLA.

Gli ACR potrebbero quindi aggravare il danno eccitotossico, in quanto contribuiscono in maniera determinante alla sintesi del glutammato nel SNC; un aumentato livello di ACR circolanti quindi potrebbe portare ad una aumentata concentrazione di glutammato nel tessuto nervoso.

Per verificare questa ipotesi è in corso uno studio sperimentale presso l'ISS e l'Università degli studi di Tor Vergata di Roma. In questo studio verranno utilizzate colture primarie di neuroni corticali prelevati da topi di controllo e topi transgenici che sovraesprimono la SOD1 umana nella sua forma mutata G93A, e che possono essere considerati come modello sperimentale di SLA di tipo familiare (49).

Gli obiettivi dello studio consisteranno quindi nel verificare se l'assunzione di una dieta ricca in amminoacidi a catena ramificata (ACR) sia in grado di influenzare un modello sperimentale di SLA. Il primo obiettivo sarà di valutare se gli ACR siano in grado (i) di modulare la funzionalità di canali ionici di membrana coinvolti nella eccitabilità neuronale e (ii) di alterare il profilo di espressione di alcuni geni interessati nella tossicità e degenerazione neuronale. Un secondo obiettivo dello studio sarà quello di verificare l'ipotesi che l'assunzione di una dieta ricca in ACR possa accelerare e/o aggravare l'espressione del fenotipo in topi SOD1 (modello genetico di SLA). Un terzo obiettivo del progetto sarà infine quello di valutare se un eccesso di ACR possa aggravare il danno eccitotossico.

I risultati dello studio contribuiranno a verificare l'ipotesi che un soggetto con una suscettibilità genetica (diverso profilo del metabolismo glutammatergico) ed esposto ad elevate concentrazioni di aminoacidi ramificati, utilizzati soprattutto in ambito sportivo come integratori alimentari per accelerare il recupero dopo uno sforzo fisico, potrebbe essere a maggior rischio di insorgenza di SLA. Anche gli aminoacidi ramificati e la creatina sono stati utilizzati a fini terapeutici in pazienti con SLA (50-53). La differenza rispetto a quanto riportato nei paragrafi precedenti è che un primo trial relativo all'uso di aminoacidi ramificati nella SLA è stato interrotto per incremento della mortalità nel gruppo dei trattati rispetto a placebo ed un secondo trial sempre con gli aminoacidi ramificati ha documentato un peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti con SLA inclusi nella sperimentazione (52,53).

In sintesi quindi gli aminoacidi ramificati sembrano intervenire un modo più diretto sui meccanismi biologici implicati nella neurodegenerazione del sistema motorio.

**Prospettive**

La SLA è una malattia rara e complessa. Ciò implica, se si vogliono realmente individuare le possibili cause alla base dell'insorgenza del cluster tra i calciatori professionisti italiani, uno straordinario sforzo dell'intera comunità scientifica e del mondo sportivo al fine di disegnare e condurre studi con una numerosità sufficiente e con il coordinamento di diverse professionalità quali quelle cliniche, epidemiologiche, statistiche e sperimentali. Al riguardo si possono proporre alcune linee di attività:

- a) estendere il follow-up degli studi epidemiologici condotti sui calciatori professionisti italiani per una migliore stima del rischio di SLA;
- b) condurre studi di coorte su altre categorie di sportivi;
- c) stimolare la comunità scientifica internazionale a condurre studi epidemiologici su calciatori professionisti di altri paesi per poter valutare se il cluster di SLA riportato in Italia è specifico o meno;
- d) ricostruire accuratamente la storia lavorativa e sanitaria di tutti i calciatori professionisti italiani affetti da SLA, deceduti e non, al fine di individuare elementi in comune. Bisognerebbe inoltre valutare la possibilità di eseguire anche uno studio caso-controllo;
- e) effettuare studi sperimentali che valutino la possibile relazione tra l'abuso di farmaci e integratori alimentari, diffusi in ambito sportivo, e i meccanismi neurodegenerativi implicati nell'insorgenza della SLA;
- f) formulare ipotesi sulla possibile interazione tra fattori genetici di suscettibilità e fattori ambientali nell'insorgenza della SLA.

## Bibliografia

1. Roman GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:131-7.
2. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med.* 1991;324:1381-4.
3. Hadano S, Hand CK, Osuga H et al..A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet.* 2001;29:166-73.
4. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2004;160:26-33.
5. Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease ? *Eur J Epidemiol* 2005;20:237-42.
6. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005;128(Pt 3):472-6.
7. Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:327-9.
8. Straume-Naesheim TM, Andersen TE, Dvorak J, Bahr R. Effects of heading exposure and previous concussions on neuropsychological performance among Norwegian elite footballers. *Br J Sports Med.* 2005;39 Suppl 1:i70-7.
9. Witol AD, Webbe FM. Soccer heading frequency predicts neuropsychological deficits. *Arch Clin Neuropsychol.* 2003;18:397-417.
10. Piazza O, Siren AL, Ehrenreich H. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin* 2004;20:505-8.
11. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005;64:241-5.
12. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976;26:167-72.
13. Gregoire N, Serratrice G. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. Initial results apropos of 35 cases. *Rev Neurol* 1991;147:706-13.
14. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002;59:773-5.
15. Roelofs-Iverson RA, Mulder DW, Elveback LR, Kurland LT, Molgaard CA. ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 1984;34:393-5.
16. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 1980;30:453-62.
17. Granieri E, Carreras M, Tola R et al.. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 1988;38:1604-8.
18. Valenti M, Pontieri FE, Conti F, Altobelli E, Manzoni T, Frati L. Amyotrophic lateral sclerosis and sports: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005;12:223-5.

19. Biosolids and Lou Gehrig's disease; biosolids fact sheet. Water Environmental Federation, 2000.
20. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 2006; 27:130-5.
21. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001;58:24-30.
22. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076-88.
23. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002;13:311-9.
24. Saeed M, Siddique N, Hung WY et al. Paraoxonase cluster polymorphisms are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2006;67:771-6.
25. Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2006; [Epub ahead of print]
26. Smith RA, Melmed S, Sherman B, Frane J, Munsat TL, Festoff BW. Recombinant growth hormone treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1993;16:624-33.
27. Grunfeld JF, Barhum Y, Blondheim N, Rabey JM, Melamed E, Offen D. Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp Neurol* 2006 Dec 14; [Epub ahead of print]
28. Just N, Moreau C, Lassalle P et al. High erythropoietin and low vascular endothelial growth factor levels in cerebrospinal fluid from hypoxemic ALS patients suggest an abnormal response to hypoxia. *Neuromuscul Disord* 2006 Dec 1; [Epub ahead of print]
29. Mennini T, De Paola M, Bigini P et al. Nonhematopoietic erythropoietin derivatives prevent motoneuron degeneration in vitro and in vivo. *Mol Med* 2006;12:153-60.
30. Scoppetta C, Grassi F. Erythropoietin: a new tool for muscle disorders? *Med Hypotheses* 2004;63:73-5.
31. Soraru G, Pegoraro E, Spinella P et al. A pilot trial with clenbuterol in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:246-8.
32. Teng YD, Choi H, Huang W et al., Therapeutic effects of clenbuterol in a murine model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2006;397:155-8.
33. Brooks BR, Juhasz-Poscine K, Waclawik A et al. Mosaic chemotherapy strategies for developing ALS/MND therapeutic approaches: beta-2 adrenergic agonists. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 Suppl 4:45-53;
34. Lai EC, Felice KJ, Festoff BW et al. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. *Neurology* 1997;49:1621-30

35. Borasio GD, Robberecht W, Leigh PN et al. A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. European ALS/IGF-I Study Group. *Neurology* 1998;51:583-6.
36. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:901-10.
37. Klegeris A, McGeer PL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:355-65.
38. Schutz B, Reimann J, Dumitrescu-Ozimek L et al. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice. *J Neurosci* 2005;25:7805-12.
39. Schoenebeck B, Bader V, Zhu XR, Schmitz B, Lubbert H, Stichel CC. Sgk1, a cell survival response in neurodegenerative diseases. *Mol Cell Neurosci* 2005;30:249-64.
40. Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chio A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol* 2003; 2:656-7.
41. Babbini M, Gaiardi M, Bartoletti M. Some behavioral effects of prethcamide compared with those of its two components. *Pharmacology* 1976;14:455-63.
42. Rogido M, Husson I, Bonnier C et al. Fructose-1,6-diphosphate prevents excitotoxic neuronal cell death in the neonatal brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;140:287-97.
43. Vexler ZS, Wong A, Francisco C et al. Fructose-1,6-bisphosphate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress. *Brain Res* 2003; 960:90-8.
44. Riker WF Jr, Baker T, Okamoto M. Glucocorticoids and mammalian motor nerve excitability. *Arch Neurol* 1975; 32:688-94.
45. Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez S, Piroli G, Ferrini M, Lima AE, De Nicola AF. Glucocorticoid receptors and actions in the spinal cord of the Wobbler mouse, a model for neurodegenerative diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:205-13.
46. Wagenmakers AJ. Amino acid supplements to improve athletic performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:539-44.
47. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2003;13:198-226.
48. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998;68:72-81.
49. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:806-19.
50. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:437-45.
51. Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT et al. lateral sclerosis.