

DIMENSION RESPIRATORIA DE LA ESCALA ALSFRS-R Y LA FUNCION RESPIRATORIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

SANDRA E. LIMA, FERNANDO A. PESSOLANO, SERGIO G. MONTEIRO, EDUARDO L. DE VITO

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Virtualmente todos los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tendrán disnea, que es quizá el síntoma más penoso de esta devastadora enfermedad. El objetivo de este estudio fue correlacionar la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R, la capacidad vital forzada y las presiones estáticas máximas bucales. Se estudiaron prospectivamente 20 pacientes consecutivos sin disnea durante 24 meses. El puntaje total de la escala ALSFRS-R disminuyó de 34.3 ± 10.3 a 22.1 ± 8.0 ($p = 0.0325$); la contribución de la dimensión respiratoria fue insignificante. En quienes refirieron disnea ($n: 12$), la capacidad vital forzada cayó un $41 \pm 21\%$ del valor inicial pero con similar caída ($46 \pm 23\%$), 8 pacientes no refirieron disnea. La correlación entre la escala ALSFRS-R con la capacidad vital forzada (litros) fue $r: 0.73$, ($p = 0.0016$) y con la presión inspiratoria máxima (cm H₂O), $r: 0.84$, $p = 0.0038$. La correlación entre la capacidad vital forzada (%) con la disnea fue $r_s: 0.23$, $p = 0.1400$. La correlación de la disnea con la presión inspiratoria máxima (%) fue $r_s: 0.58$, $p = 0.0300$ y con la presión espiratoria máxima (%), $r_s: 0.49$, $p = 0.0400$. La dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R no permitió predecir el grado de deterioro funcional respiratorio. Esto sugiere que dicha dimensión no reemplaza a las mediciones funcionales respiratorias y, debido a que la insuficiencia respiratoria puede no ser evidente, la realización de dichas pruebas provee una base objetiva de seguimiento y permite planear medidas con anticipación.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, disnea, insuficiencia respiratoria, pruebas de función pulmonar, capacidad vital, músculos respiratorios

Abstract *Respiratory domain of revised amyotrophic lateral sclerosis. Functional Rating Scale.* Virtually all patients with amyotrophic lateral sclerosis will complain of dyspnea, which is perhaps the most distressing symptom of this devastating disease. The objective was to correlate respiratory domain of ALSFRS-R with forced vital capacity and maximal static pressures in the mouth. We designed a prospective study in 20 consecutive patients without dyspnea during 24 months. The global decline of ALSFRS-R was from 34.3 ± 10.3 to 22.1 ± 8.0 ($p = 0.0325$), the contribution of respiratory domain was irrelevant. Those who referred dyspnea ($n: 12$), forced vital capacity fell $41 \pm 21\%$ of the initial value but with similar value of fall ($46 \pm 23\%$) 8 patients did not referred dyspnea. Total score of ALSFRS-R correlated with forced vital capacity (litres), $r: 0.73$, $p = 0.0016$ and maximal inspiratory pressure (cm H₂O), $r: 0.84$, $p = 0.0038$, but the fall of the forced vital capacity (%) did not correlate with dyspnea ($r_s: 0.23$, $p = 0.1400$). There was a moderate correlation between dyspnea and maximal inspiratory pressure (%), $r_s: 0.58$, $p = 0.0300$ and between dyspnea and maximal expiratory pressure (%), $r_s: 0.49$, $p = 0.0400$. We concluded that the respiratory functional deterioration could not be predicted using respiratory domain of ALSFRS-R. This suggests that respiratory domain of this scale does not replace to respiratory function testing measurements and, due to the respiratory insufficiency could not be clinically evident; performing pulmonary function tests provides an objective view and permit to make anticipatory actions.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, dyspnea, respiratory failure, respiratory function test, vital capacity, respiratory muscles

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que produce debilidad progresiva de todos los grupos musculares e invariablemente

evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria¹⁻⁴. Virtualmente todos los pacientes con ELA tendrán disnea, que es quizá el síntoma más penoso de esta devastadora enfermedad. La debilidad de los músculos respiratorios se desarrolla en forma subclínica, con restricción gradual, hipercapnia nocturna y luego diurna. La evolución progresiva permite un considerable tiempo de adaptación^{1,5}. Por tal motivo, la insuficiencia ventilatoria puede no ser evidente.

Recibido: 5-XI-2008

Aceptado: 24-VI-2009

Dirección postal: Dr. Eduardo L. De Vito, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4514-8701 e-mail: eduardodevito@ciudad.com.ar

Con el objeto de monitorizar el grado de afectación y la progresión de la enfermedad, se dispone de la Escala de Evaluación Funcional de la ELA (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, ALSFRS*)⁶. La versión revisada (ALSFRS-R) amplía los aspectos respiratorios^{7, 8}. No obstante el frecuente compromiso de los músculos respiratorios, la relación entre la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R, la capacidad vital forzada (CVF) y las presiones estáticas máximas en la boca (presión inspiratoria máxima –Pimax– y presión espiratoria máxima –Pemax–) no ha sido extensamente estudiada.

Fallat y col. advirtieron que reducciones de la CVF del 50% pueden no ser advertidas en la observación clínica⁹. Estudios posteriores demostraron que los pacientes con síntomas respiratorios tuvieron una menor CVF y Pimax respecto de los pacientes asintomáticos¹⁰. En el estudio de Schiffman y Belsh la disnea de reposo y la tos débil no aparecieron hasta que hubo una grave reducción de la fuerza muscular inspiratoria¹¹. El reciente estudio retrospectivo de Vender y col. demostró que la disnea ocurrió con una caída moderada de la CVF¹².

Por otro lado, el desarrollo de un cuestionario específico de disnea para pacientes con enfermedad de neurona motora, demostró que la misma estuvo en estrecha relación con las emociones y con el control psicológico sobre la enfermedad y no con las medidas objetivas de las pruebas de función pulmonar¹³.

Cedarbaum y col. demostraron que los tres componentes respiratorios individuales de la escala tuvieron una débil a moderada magnitud de asociación con la CVF⁷. Dos estudios posteriores relacionaron específicamente la escala ALSFRS-R con la CVF^{14, 15}. En el estudio de Jackson y col., se observó una baja correlación entre la CVF y la escala ALSFRS-R¹⁴. En el estudio de Lechtzin y col., el índice transicional de disnea estuvo significativamente asociado con los cambios en la CVF y pareció ser más sensible a los cambios en la disnea que la ALSFRS-R y que la escala análoga visual¹⁵.

El objetivo del presente estudio fue correlacionar la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R con la CVF y con las presiones estáticas máximas en la boca.

Materiales y métodos

Se incluyeron prospectivamente 20 pacientes consecutivos sin disnea, con diagnóstico de ELA según los criterios del Escorial¹⁶, que asistieron al Laboratorio Pulmonar de la Institución. El estudio consistió en la realización de pruebas funcionales respiratorias y en la utilización de la Escala Funcional de ELA modificada (ALSFRS-R). La escala fue realizada por un entrevistador antes de los estudios funcionales respiratorios. Los pacientes fueron evaluados cada 3-6 meses (de acuerdo al criterio clínico) durante un período de 24 meses.

La espirometría se realizó en posición sentada (*Compact II, Vitalograph*, Buckingham, UK). Las presiones estáticas máximas en la boca (Pimax y Pemax) fueron obtenidas con una pieza bucal conectada a un transductor de presión

TABLA 1.– Dimensión Respiratoria de la Escala Funcional revisada de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R)⁷

Disnea	4	No siente
	3	Aparece cuando camina
	2	Aparece con una o más de las siguientes actividades de la vida diaria: comer, bañarse, vestirse
	1	Aparece en reposo, dificultad al respirar cuando está sentado o acostado
	0	Siente grave dificultad al respirar, se está considerando el uso de soporte respiratorio
Ortopnea	4	No siente
	3	Siente leve dificultad al dormir por sensación de falta de aire, no usa rutinariamente más de 2 almohadas al dormir
	2	Necesita más de 2 almohadas para dormir
	1	Sólo puede dormir sentado/a
	0	No puede dormir por sensación de falta de aire.
Insuficiencia respiratoria	4	No presenta
	3	Uso intermitente del BiPAP ^a
	2	Uso continuo del BiPAP durante la noche
	1	Uso continuo del BiPAP durante el día y la noche
	0	Uso de Ventilación Mecánica Invasiva por traqueotomía o intubación.

^aBiPAP: Dispositivo de ventilación no invasiva que suministra dos niveles de presión positiva en la vía aérea.

TABLA 2.— Mediciones funcionales respiratorias y escala ALSFRS-R

	Primera evaluación	Ultima evaluación	p
CVF (litros)	2.40 ± 0.98	1.28 ± 0.58	0.0043
Pimax (% VN)	62.5 ± 3.0	30.2 ± 17.5	0.0262
Pemax (% VN)	58.7 ± 24.9	33.3 ± 15.4	0.0130
Puntaje total ALSFRS-R	34.3 ± 10.3	22.1 ± 8.0	0.0325
Disnea ALSFRS-R	3.7 ± 0.5	3.1 ± 0.9	0.4220
Ortopnea ALSFRS-R	3.9 ± 0.2	3.7 ± 0.5	0.7880
Insuficiencia respiratoria ALSFRS-R	3.6 ± 0.8	3.4 ± 0.9	0.6630

CVF, capacidad vital forzada; Pimax, presión inspiratoria máxima; Pemax, presión espiratoria máxima; VN: Valor normal

(Validyne MP 45, Validyne Engineering, Northridge, CA) y grabadas en formato digital (Biopac Systems, MP100 Workstation, Inc, CA). Se utilizó un filtro que permitía el pasaje de frecuencias menores de 30 Hz y una frecuencia de adquisición de datos de 60 Hz. La saturación de O₂ (SatO₂) se monitorizó mediante oximetría de pulso, la PCO₂ tele-espiratoria (PetCO₂) se obtuvo con un analizador de CO₂ en aire espirado (Oscar-Oxi; Datex, Helsinki, Finland).

La escala funcional de ELA (ALSFRS), es un cuestionario que mide la función motora en relación a las actividades de la vida diaria⁶. Se considera que ofrece una visión objetiva del grado de invalidez a medida que progresa la enfermedad. Consta de cuatro dimensiones: función motora gruesa, motora fina, bulbar y respiratoria. La versión ampliada de esta escala (ALSFRS-R), incluye tres aspectos respiratorios: dos corresponden a síntomas (disnea y ortopnea) y el tercero se refiere a la presencia de insuficiencia respiratoria en relación al uso de dispositivos de asistencia respiratoria^{6,7}. La Tabla 1 muestra los componentes de la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R.

En cuanto al análisis estadístico se informan los valores medios y la desviación estándar de la media. Para determinar la correlación entre las mediciones funcionales (medición continua) y disnea (medida en escala ordinal) se utilizó el Test de Spearman. La correlación entre las mediciones funcionales y la evolución de la enfermedad se calculó con el Test de Pearson. Una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Catorce de los 20 pacientes eran varones. Del total, 7 tuvieron inicio bulbar. La edad de comienzo de los síntomas fue de 58 ± 12 años, el tiempo de evolución en el momento del ingreso al estudio fue de 40 ± 21 meses.

Los pacientes efectuaron en forma adecuada la espirometría. Todos ellos ingresaron con una CVF mayor de 1 litro. Los resultados de las mediciones funcionales y de la escala ALSFRS-R al inicio y final del seguimiento (24 meses) se muestran en la Tabla 2. Se obser-

va una caída de la CVF (litros), de la Pimax en % del valor normal (primera evaluación 59.3 ± 28.8 cm H₂O, de la Pemax en % del valor normal (primera evaluación 69.9 ± 31.9 cm H₂O) y del puntaje total de la ALSFRS-R. No hubo modificaciones en el puntaje de disnea, de ortopnea ni en el de insuficiencia respiratoria de la escala ALSFRS-R. El deterioro del puntaje global de la ALSFRS-R fue a expensas de cambios en la función motora gruesa, la función motora fina y la función bulbar. La contribución de la dimensión respiratoria fue insignificante.

En los 12 pacientes que refirieron disnea durante la evolución, la CVF cayó un $41 \pm 21\%$ del valor al ingreso del estudio. Con similares valores de caída de CVF ($46 \pm 23\%$) hubo 8 pacientes que no refirieron disnea. Sólo un paciente ingresó al estudio con ortopnea y con utilización de ventilación no invasiva (VNI). De los 19 restantes, 3 refirieron ortopnea al final del seguimiento. La correlación en estos 4 pacientes, de la caída de la CVF (litros) con la ortopnea fue $r_s: 0.84$, $p = 0.0100$.

La progresión de la enfermedad según el puntaje total ALSFRS-R y el deterioro funcional respiratorio medido en términos de CVF (litros), mostraron una correlación $r: 0.73$, $p = 0.0016$ y de Pimax (cm H₂O), $r: 0.84$, $p = 0.0325$. La correlación entre la CVF (%) y la disnea fue baja ($r_s: 0.23$, $p = 0.1400$) (Fig. 1). Hubo una moderada correlación entre disnea y Pimax (%), $r_s: 0.58$, $p = 0.0300$ (Fig. 2) y entre disnea y Pemax (%), $r_s: 0.49$, $p = 0.0400$. La PCO₂ inicial fue de 39.4 ± 4.9 y la final de 41.8 ± 5.4 mm Hg ($p = 0.0500$). La SatO₂ se mantuvo por encima de 95%.

En la Fig. 3 se muestra la evolución de un paciente con ELA de comienzo espinal. El deterioro de la CVF y del puntaje de la escala ALSFRS-R fue continuo. Mientras que la disnea y la hipercapnia aparecieron hacia el final del seguimiento.

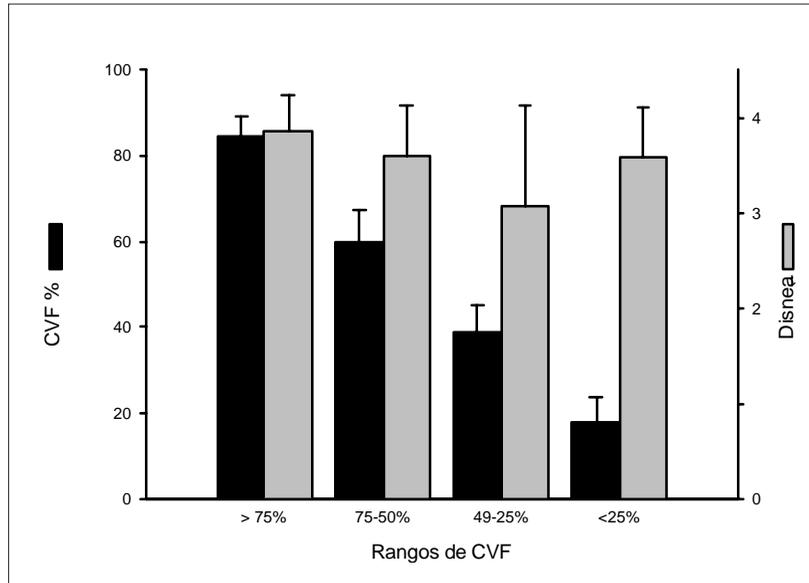


Fig. 1.- Relación entre capacidad vital forzada y disnea

La capacidad vital forzada (CVF) fue dividida en rangos según el porcentaje del valor teórico. La caída de la CVF no estuvo asociada a cambios en la escala de disnea.

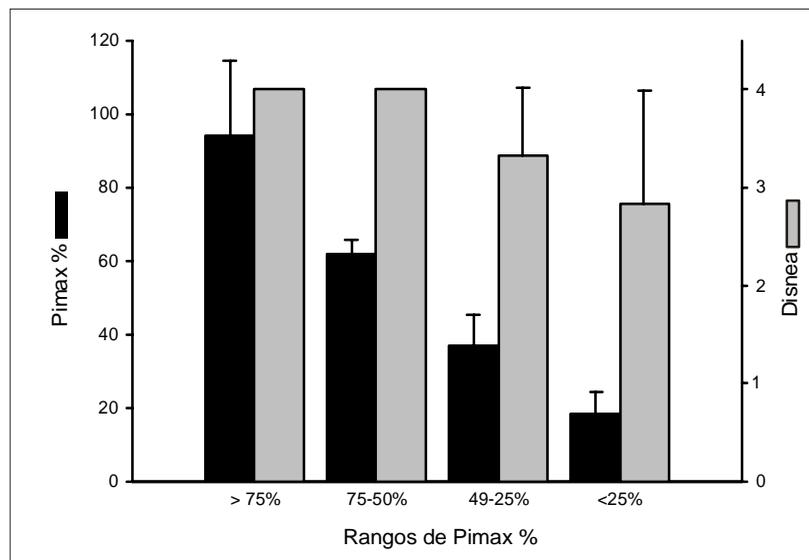


Fig. 2.- Relación entre presión inspiratoria máxima y disnea

La presión inspiratoria máxima (Pimax) fue dividida en rangos según el porcentaje del valor teórico.

Discusión

El hallazgo más importante del presente estudio es que la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R mostró una baja correlación con las mediciones objetivas del deterioro funcional respiratorio.

Kaufmann y col. hallaron una baja a moderada correlación entre cada uno de los tres componentes respirato-

rios individuales de la escala ALSFRS-R y la CVF %. Esto les sugirió a los autores que estos componentes capturan aspectos funcionales que no están incluidos en la CVF¹⁷.

En nuestro estudio, todos los pacientes evolucionaron con la esperada caída de la CVF, de la Pimax y de la Pemax, pero sólo el 60 % de ellos refirieron disnea. La contribución de la dimensión respiratoria a la caída del

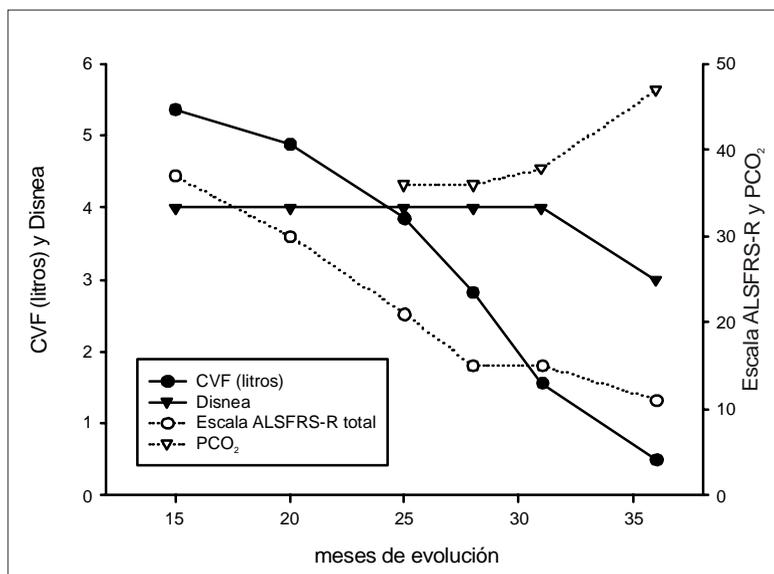


Fig. 3.— Evolución de la capacidad vital forzada, de la disnea, del puntaje total de la escala ALSFRS-R y de la PCO₂ en un paciente con ELA de comienzo espinal. Se incluyeron todos los resultados de las evaluaciones intermedias. Capacidad vital forzada (CVF) en litros, escala de disnea (0 a 4), PCO₂ (mmHg) y puntaje ALSFRS-R total. La caída de la CVF y de la ALSFRS-R es continua.

puntaje total de la escala ALSFRS-R fue insignificante y no hubo cambios en el puntaje de disnea, aun en presencia de marcado deterioro funcional respiratorio. La falta de asociación entre la subescala respiratoria de la ALSFRS-R y la CVF puede ser debida a diversas causas. La disnea y la ortopnea pueden ser el resultado de la debilidad de los músculos respiratorios, de la falta de condicionamiento o de un incremento del esfuerzo y fatiga que acompañan a la actividad en pacientes con ELA. Las causas de disnea en pacientes con ELA han sido recientemente analizadas¹⁸.

El estudio de Fallat y col. demostró que la apreciación clínica no es capaz de predecir reducciones del 50 % de la CVF⁹. Polkey y col. observaron que los pacientes sintomáticos tenían menor fuerza muscular inspiratoria y presión gástrica ante estimulación eléctrica¹. Similowski y col. analizaron la disnea y la función del diafragma y encontraron que en el grupo con disnea, la CVF, la Pimax y la Pemax fueron menores¹⁰. El análisis multivariado demostró que sólo los signos de disfunción diafragmática (paradoja abdominal y respuesta electromiográfica anormal) fueron predictores significativos de disnea. Sus datos sugieren la necesidad de la utilización de pruebas que evalúen específicamente la función diafragmática. La estratificación de acuerdo a la presencia o no de disnea de los pacientes estudiados por Similowski mostró que el compromiso bulbar fue más frecuente en el grupo

con disnea pero la CVF fue estadísticamente menor en ese grupo, si bien hubo una notable superposición de los valores porcentuales.

Schiffman y Belsh hallaron que el 80.6% de sus pacientes con ELA no referían síntomas respiratorios al momento del estudio, pero 86.1% tenía evidencia de algún compromiso muscular respiratorio determinado por una reducción de la CVF, la Pimax o la Pemax¹¹. El estudio retrospectivo de Vender y col. calculó una caída media de la CVF de 97 ml/30 días, la disnea comenzó cuando la CVF fue de $51.9 \pm 18.8\%$ ¹². La presencia de disnea y la caída estimada de la CVF son variables que permitirían predecir la evolución del deterioro de la función respiratoria y aportarían información relacionada con la supervivencia individual¹². Por otro lado, Dougan y col. desarrollaron y validaron una escala de evaluación de disnea en pacientes con ELA con diferente compromiso funcional, y hallaron que la percepción de disnea no estuvo relacionada con la duración de la enfermedad, ni con el nivel de discapacidad motora ni con la CVF¹³. La capacidad que tiene el paciente de adaptación y el nivel de ansiedad pueden ser importantes factores psicológicos en la percepción de disnea.

Debido a que para realizar la CVF se requiere sólo de una pequeña fracción de la máxima fuerza muscular respiratoria disponible, en ausencia de enfermedad pulmonar previa la debilidad muscular respiratoria leve o modera-

da puede pasar desapercibida¹⁸. Además de la notable reserva de fuerza de los músculos respiratorios, la debilidad concomitante de la musculatura de los miembros limita la actividad física. Esto puede justificar la ausencia de disnea aun con marcada reducción de la fuerza muscular respiratoria. La Pimax evalúa específicamente la fuerza muscular inspiratoria, pero debido al frecuente compromiso bulbar puede presentar dificultades técnicas en su ejecución^{19, 20}.

El estudio de Jackson y col. incluyó pacientes con una CVF entre 70 y 100%¹⁴. En el momento del inicio del estudio ningún paciente tenía disnea según la escala ALSFRS-R. Como era de esperar, la CVF, sólo levemente alterada, tuvo una baja correlación con los síntomas respiratorios; la Pimax y la oximetría nocturna fueron más sensibles para detectar insuficiencia respiratoria. Con el objeto de detectar cambios en la disnea en función del tiempo, Letchzin y col. estudiaron la utilidad del Índice Basal de Disnea (IBD) y el Índice Transicional de Disnea (ITD) en pacientes con ELA con una CVF de 66 ± 14 % (rango 42 - 107% del valor predicho) y una ALSFRS-R de 9.1 ± 1.9 ¹⁵. Ellos hallaron que ambos índices tuvieron excelente reproducibilidad. El ITD fue sensible para la detección de peoría de la disnea en un período de 4 semanas. Además, los cambios en el ITD se asociaron a cambios en la CVF y pareció ser más sensible que la escala ALSFRS-R y la análoga visual.

En nuestro estudio, el puntaje total ALSFRS-R correlacionó moderadamente con la CVF (litros) y con la Pimax (cm H₂O), un hallazgo esperable debido a que estas medidas sólo pueden evolucionar hacia el deterioro. Pero la caída de la CVF (%) mostró baja correlación con la disnea (Fig 1). La determinación rutinaria de presiones estáticas máximas en la boca permitió establecer una moderada correlación entre la disnea y la Pimax (Fig 2) y entre la disnea y la Pemax. Se identificó un grupo con disnea (n: 12) y otro sin disnea (n: 8) con similares caídas de la CVF respecto del ingreso.

La mayoría de las normativas recomiendan utilizar VNI cuando la CVF es inferior al 50% del valor teórico^{2, 4}. Pero los estudios del grupo Vender y de Jackson y col. sugieren que la aceptación de VNI está relacionada con la presencia de disnea y de ortopnea^{12, 21}. Los valores de CVF, la duración de los síntomas, el puntaje de la escala ALSFRS-R no mostraron asociación con la utilización de VNI. Es necesario considerar que las recomendaciones están basadas en la evidencia que ofrece la mejor práctica, que comprende mayoritariamente estudios observacionales y opiniones de expertos²².

El presente trabajo sugiere que la dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R no puede predecir el grado de deterioro funcional respiratorio. La aplicación práctica de estos resultados reside en destacar la importancia de la obtención de determinaciones periódicas de la función

pulmonar desde el inicio de la enfermedad. Esto podría ayudar a planear medidas con anticipación.

Conflictos de interés: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 734-41.
2. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al (ALS Practice Parameters Task Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology). Practice Parameter: the Care of Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 1999; 22: 1104-18.
3. Servera E, Sancho J, Zafra MJ. Cough and neuromuscular diseases. Noninvasive airway secretion management. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 418-27.
4. Farrero E, Prats E, Escarrabill J. Toma de decisiones en el manejo clínico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 226-32.
5. Mustafa N, Moxham J. Respiratory muscle assessment in Motor Neurone Disease. *QJ Med* 2001; 94: 497-502.
6. Brooks BR, Sanjak M, Ringel S, et al (ALS CNTF Treatment Study Phase I-II Group). The ALS functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 141-7.
7. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al BDNF ALS Study Group (Phase III) The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 1999; 169: 13-21.
8. Dorman S, Byrne MA, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliative Medicine* 2007; 21: 177-91.
9. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH Jr. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1979; 36: 74-80.
10. Similowski T, Attali V, Bensimon G, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2000; 15: 332-7.
11. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 1993;103: 508-13.
12. Vender RL, Mauger D, Walsh S, Alam S, Simmons Z. Respiratory systems abnormalities and clinical milestones for patients with amyotrophic lateral sclerosis with emphasis upon survival. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 36-41.
13. Dougan CF, Connell CO, Thornton E, Young CA. Development of a patient-specific dyspnoea questionnaire in motor neurone disease (MND): the MND dyspnoea rating scale (MDRS). *J Neurol Sci* 2000; 180: 86-93.
14. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sciences* 2001; 191: 75-8.
15. Lechtzin N, Lange DJ, Davey C, Becker B, Mitsumoto H. HFCWO Study Group. Measures of Dyspnea in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve* 2007; 35: 98-108.
16. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, El Esco-

- rial Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis Workshop Contributors. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124(suppl): 96-107.
17. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, et al. The ALSFRS-R predicts survival time in ALS clinic population. *Neurology* 2005; 64: 38-43.
 18. Tripodoro VA, De Vito EL. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 173-79.
 19. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler* 2002; 3: 5-13.
 20. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 269-74.
 21. Jackson CE, Lovitt S, Gowda N, Anderson F, Miller RG. Factors correlated with NPPV use in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7: 80-5.
 22. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, et al. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lat Sclerosis* 2006; 7: 5-15.

Science is fun, and should be fun. It is the ultimate experience in solving puzzles. Puzzles that no one has previously solved, and you are even paid to solve them... But with the fun and excitement comes the inevitable huge work load, and maintaining a life/work balance is a challenge that few can successfully manage.

La ciencia es divertida, y tiene que ser divertida. Es la máxima experiencia en resolver rompecabezas, esos que nadie ha resuelto previamente, y uno aún está remunerado para resolverlos... Pero con la diversión y el entusiasmo inevitablemente viene el trabajo duro, y mantener el equilibrio vida/trabajo es un desafío que pocos pueden manejar con éxito.

Marc Feldman

Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 1-27.