

J. Matías-Guiu¹
L. Galán²
R. García-Ramos¹
A. Vela²
A. Guerrero²

Epidemiología descriptiva de la esclerosis lateral amiotrófica

¹Servicio de Neurología
²Unidad de Enfermedades Neuromusculares
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Introducción. La información epidemiológica descriptiva sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es amplia y está basada en registros hospitalarios, series de pacientes y estudios de campo tanto de incidencia, prevalencia y mortalidad.

Revisión. Se han revisado los estudios citados en la literatura sobre epidemiología descriptiva de la ELA tratando de analizar la metodología utilizada y buscando criterios para una revisión sistemática. Se analizan los estudios de casos agregados de incidencia, prevalencia y mortalidad y se discuten posibles sesgos y factores de confusión.

Conclusión. La revisión sistemática de la epidemiología descriptiva de la ELA debe hacerse sobre los siguientes parámetros: estudios poblacionales de campo en áreas geográficas no seleccionadas; por descripciones de agregación de casos; determinación de la tasa de prevalencia cruda específica por edad y sexo y ajustada a una población estándar, definidas por intervalos de confianza; caso definido por el cumplimiento de los criterios de El Escorial; área poblacional mínima de 100.000 habitantes; período de estudio superior a 5 años, y datos accesibles a través de Medline u otros índices bibliográficos.

Palabras clave:
Esclerosis lateral amiotrófica. Epidemiología. Incidencia. Prevalencia. Mortalidad.

Neurología 2007;22(6):368-380

Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis

Introduction. ALS descriptive epidemiological information is wide, and is based on hospital registries, selective patients series and community studies of incidence, prevalence and mortality rates.

Correspondencia:
Jordi Matías-Guiu
Servicio de Neurología
Hospital Clínico San Carlos
Av. Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: neuro@salud.madrid.org

Recibido el 27-2-07
Aceptado el 7-5-07

Review. It has been revised studies found in the literature trying to analyse the methodology looking for approaches for a systematic review on the ALS descriptive epidemiology. The analysed works include on incidence, prevalence and mortality rates studies and we discuss possible biases and confounding factors.

Conclusions. Systematic review of ALS descriptive epidemiology should be based on the following criteria: community studies in non-selective geographic areas excluding aggregated cases zones, determination of crude prevalence rate and sex-age specific and standard population adjusted prevalence rates, presented with confidence intervals, selection of the cases should fulfil El Escorial criteria, sample size of source population greater than one hundred thousands in habitants, study period greater than five years and the dates should be accessible through Medline or other bibliographic sources.

Key words:
Amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiology. Incidence rate. Prevalence rate. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que causa una pérdida de la función motora debida a la lesión y muerte de las motoneuronas en cerebro, tronco cerebral y médula. La primera descripción patológica fue realizada por Charcot y Joffroy en 1869¹. Su prevalencia estimada oscila entre 4 a 6 casos por 100.000 habitantes, aunque algunos autores sugieren que esta tasa puede estar aumentando debido al envejecimiento de la población, mientras que otros sospechan que las variaciones en las tasas epidemiológicas se deben a artefactos metodológicos². Dado el interés que despierta la existencia de potenciales factores de riesgo ambientales, el análisis de los datos obtenidos por los estudios poblacionales tiene una especial importancia. Completas revisiones sobre la epidemiología descriptiva de la ELA han sido ya publicadas³⁻⁸ y en un reciente trabajo se señalan las diferentes cuestiones no resueltas, tanto en epidemiología descriptiva como analítica⁹.

En la literatura existe una amplia información sobre la epidemiología descriptiva de la ELA que incluyen desde estudios muy prolongados que han dado una información relevante, hasta información procedente de áreas geográficas con modelos metodológicos diferentes. Se trata, por tanto, de una información que procede de fuentes heterogéneas. También está referida en fuentes distintas, desde publicaciones en Medline a otras fuentes documentales indexadas, como simposios y reuniones académicas de menor ámbito. Es indudable que no es fácil obtener conclusiones en base a una información tan heterogénea, ya que la comparabilidad entre poblaciones sólo es clara desde la homogeneidad de los modelos tratando de controlar, en la medida de lo posible, sesgos y factores de confusión. Por otra parte existen muy pocas revisiones que hayan tratado de sintetizar la información existente. El objetivo de este trabajo es la discusión metodológica que permita definir un grupo de parámetros para la realización de una revisión sistemática que permita responder algunas de las cuestiones no aclaradas desde la homogeneidad de los diseños.

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

El diseño de los estudios descriptivos abarca la mayoría de los modelos de evaluación de la frecuencia, desde estudios de registros hospitalarios¹⁰⁻¹⁴ con o sin base poblacional, análisis de subgrupos de pacientes¹⁵, estudios de campo mediante el análisis de tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad, zonas de observación y seguimiento de casos, hasta incluso amplios programas epidemiológicos en áreas geográficas de casos agregados. En algunos estudios se ha aplicado el modelo de estimación de la incidencia por captura-recaptura^{16,17}. Estos estudios corresponden a diseños relativos a una enfermedad de baja prevalencia que además tiene una mortalidad alta. En nuestro conocimiento no se han descrito criterios de comparabilidad que permitan una revisión sistemática de la amplia información existente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CASOS

El diagnóstico de la ELA depende de la demostración tanto de datos clínicos, neuropatológicos, como neurofisiológicos en ambas motoneuronas. La utilización de los criterios clínicos de El Escorial elaborados en 1990 por consenso está admitida en la literatura¹⁸⁻²⁰ (tabla 1) para el diagnóstico de ELA y fueron revisados en el ALS Meeting de Airlie House en Warrenton, Virginia. Éstos fueron diseñados para su utilización en ensayos clínicos. Mientras que para unos autores tienen una alta sensibilidad²¹, otros han considerado que su uso no debería ser trasladado a los estudios poblacionales²². Para Zoccollella et al.²² alrededor de un 3% de los pacientes que se incluyen en los estudios poblacionales no cumplen los criterios de El Escorial. Para estos autores las mayores dificultades proceden de la dificultad en el cumplimiento estricto de los criterios de diseminación de los síntomas, de diferenciación de la afectación de ambas motoneu-

Tabla 1	Esclerosis lateral amiotrófica. Criterios clínicos de El Escorial
<p>El diagnóstico requiere la presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Signos de LMN (por clínica, neurofisiología o neuropatología) en una de las cuatro regiones (bulbar, cervical, dorsal y lumbosacra) Signos de UMN (por clínica) en una de las cuatro regiones Progresión de los signos de una región a otras <p>ELA definida: UMN + LMN en tres regiones ELA probable: UMN + LMN en dos regiones con UMN proximal a LMN ELA posible: UMN + LMN en una región con UMN en dos o tres regiones, como la ELA monomiélica, parálisis bulbar progresiva y la esclerosis lateral primaria</p> <p>Sospecha de ELA: LMN en dos o tres regiones, como la atrofia muscular progresiva y otros síndromes motores</p>	
<p>ELA: esclerosis lateral amiotrófica; LMN: motoneurona inferior; UMN: motoneurona superior.</p>	

ronas en los pacientes de inicio bulbar y de la falta de especificidad ante los signos relacionados con la primera motoneurona²². Es una realidad que los objetivos de reclutamiento de un ensayo clínico no son los mismos que en un estudio neuroepidemiológico de base poblacional. Mientras en el primero se busca un comportamiento homogéneo de los pacientes seleccionados, en el segundo se necesita conocer el comportamiento de la población a estudio, de forma que en un ensayo clínico la inclusión de un falso positivo supone un sesgo de selección, el mismo que se produce al excluir a pacientes con la enfermedad en un estudio comunitario. Es también una realidad que en el análisis de otras enfermedades, como, por ejemplo, el ictus, los criterios epidemiológicos²³ y los criterios de inclusión en ensayos clínicos son distintos. En un estudio poblacional sobre ELA, hasta un 10% de los pacientes fallecieron antes de cumplir los criterios de El Escorial²⁴. La utilización de los criterios incorpora en sí misma dificultades de uso en estudios de campo dada su baja concordancia interobservador, que es menor a 0,5, incluso con entrenamiento²⁵, especialmente para las categorías diagnósticas²⁶ y un determinado número de casos, especialmente los iniciales²⁷. Por otra parte, pacientes que no sufren una ELA, como la neuropatía multifocal progresiva, pueden cumplir los criterios diagnósticos de El Escorial²⁸ en un porcentaje no desdeñable, lo que supone una baja especificidad. Por otra parte, la utilización de información procedente de registros tampoco tiene una alta eficacia²⁹⁻³², habiéndose calculado la sobreestimación en el diagnóstico en un factor de 1,6³³. Este hecho hace que la comparación de los datos obtenidos por análisis de los diferentes estudios de campo deba realizarse con precaución analizando no sólo los datos crudos, sino el propio diseño del estudio a fin de descartar especialmente sesgos de selección.

ESTUDIOS EN ÁREAS DE CASOS AGREGADOS

En la literatura se han descrito varios focos reconocidos de mayor frecuencia y algunos otros lugares que han sido sospechosos de serlo. Estas zonas han representado un importante aporte de información sobre la enfermedad porque suponen la oportunidad de acercarse a la aparición de la enfermedad a implicaciones locales, bien genéticas o ambientales. Los focos reconocidos son:

- Las islas del Pacífico Oeste (isla de Guam) en la población de indios Chamorro, donde la ELA es conocida como «lítico» y el complejo ELA-Parkinson-demenia como «bodig»³⁴⁻³⁸.
- La península de Kii en el Japón³⁹.
- La población de Irian Jaya (Indonesia, antes Papúa Nueva Guinea)⁴⁰.
- La tribu de Anguru (Groote Eyland, Golfo de Carpentaria en Australia del Norte)⁴¹.
- La población de Guadalupe, en el Caribe, donde hay una alta incidencia de Parkinson atípico que se asocia en parte a enfermedad de motoneurona.

La esclerosis lateral amiotrófica en Guam

La isla de Guam se encuentra en el archipiélago de las Marianas, que formaron parte de la corona española hasta el año 1898. En ese año, Guam pasó a depender de Estados Unidos, mientras que el resto de las islas fueron vendidas a Alemania hasta después de la Segunda Guerra Mundial, que pasaron a ser un estado asociado a Estados Unidos. Guam fue ocupada por los japoneses durante esa guerra. Su población a principios del siglo XX estaba formada por los nativos (Chamorros), españoles y pobladores procedentes de Filipinas e Iberoamérica, especialmente México. En Guam, la ELA es conocida como «lítico» por los Chamorros. Existe la convicción de que la enfermedad no existía antes del siglo XX, que el primer paciente que la puede haber sufrido se remonta a 1904 y la epidemia de enfermos se inició en la década de 1940, inicialmente en forma de ELA y más tarde como Parkinson-demenia. La primera descripción de la alta incidencia de la ELA en Guam se debe a Koerner⁴² y a Arnold⁴³ en la década de 1950 y posteriormente diferentes estudios confirmaron esta alta frecuencia y su asociación a parkinsonismo-demenia⁴⁴⁻⁴⁶, así como su descripción clínica⁴⁷⁻⁵⁴ y patológica^{55,56} o su evolución^{57,58}. En estos años de seguimiento⁵⁹ se ha confirmado que esta elevada incidencia ha caído progresivamente y sigue decreciendo, con una frecuencia de menos de tres casos por 100.000 habitantes/año aproximadamente^{60,61}. Este hecho ha reforzado la hipótesis de un posible tóxico en la enfermedad, especialmente relacionado con la alimentación. En Guam la existencia de un origen tóxico local de la enfermedad parece muy difícil de destacar y existen argumentos epidemiológicos claros a su favor. Los Chamorro de la isla vecina de Saipan con el mismo genotipo que los de Guam no muestran una incidencia mayor de la enfermedad⁶², afecta a emi-

grantes filipinos en Guam⁶³, hay una alta incidencia de formas conyugales⁵¹ y puede haber disminuido su frecuencia con los cambios dietéticos⁶⁴. En este sentido, la posibilidad de que la ELA en Guam fuera producida por la ingestión de una flor (cicad) se planteó ya inicialmente, dado que esta sustancia incluía neurotoxinas como la betametilaminoalanina (BMMA) o la cicasina y su derivado metilazoximetanol (MAM)⁶⁵. Esta fruta era ingerida por los nativos mediante tortillas, y su inclusión en la dieta de los Chamorros había ido disminuyendo al desarrollarse en la isla los hábitos occidentales. La principal objeción a esta posibilidad era la dosis, ya que no era posible que se ingirieran cantidades suficientemente altas para producir neurotoxicidad⁶⁶. La hipótesis más plausible ha sido planteada recientemente por Cox y Sacks⁶⁷. Estos autores han sugerido la existencia de un mecanismo de biomagnificación. Los habitantes de Guam a través de la ingesta de zorros voladores, un animal vegetariano que se alimenta de las flores con las neurotoxinas y que acumula y multiplica los neurotóxicos en su grasa^{68,69}, ingerirían la cantidad de neurotoxinas suficientes para producir la enfermedad. La ingestión de los zorros voladores, considerados un manjar exquisito por los Chamorros, y la difusión de las armas de fuego tras la segunda guerra mundial supuso un aumento de la caza e ingestión de los mismos hasta su práctica extinción. Epidemiológicamente coincide el desarrollo de la enfermedad con el aumento del consumo de los zorros voladores y su extinción con la desaparición de la misma. El efecto biomagnificador estaría mediado por unas cianobacterias, que son simbióticas a las flores y colaboran en la fotosíntesis. Estas cianobacterias producen los neurotóxicos citados y algún producto más como el esterilglucósido, de forma que las dosis de neurotóxicos ingeridos a través de los zorros voladores eran muchísimo más altas y pueden justificar la neurotoxicidad^{70,71}.

La esclerosis lateral amiotrófica en la península de Kii en Japón

Los primeros casos de ELA en la península de Kii fueron publicados en el año 1902 por Miura⁷², que ya señaló que consideraba que podía ser un área de alta incidencia en Japón. Ya en la década de 1960 se comprobó un área de mayor incidencia de casos en la población de Mitogawa, en el municipio de Kozagawa^{73,74}, y en Hobara, en el municipio de Me⁷⁵. En 1969, la tasa de prevalencia cruda era de 194,3 por 100.000 habitantes⁷⁵, pero desde entonces se produce un progresivo descenso de la tasa incidencia⁷⁶ que ha llevado a la descripción de casos ocasionales^{77,78}. Así, en 1994, la prevalencia en el municipio de Kozagara era de 47,7 por 100.000 habitantes y en año 2000 de 71,5 incluyendo ELA y Parkinson-demenia. Sin embargo, en Hobara, de forma similar a lo descrito en Guam, mientras que la incidencia de ELA ha caído, la tasa de Parkinson parece más alta⁷⁸. La forma clínica de la ELA de la península de Kii es muy similar a la ELA clásica, salvo que en algunos pacientes hay síntomas y signos parkinsonianos y el deterioro cognitivo es ocasional. Los estudios analíticos han sugerido un nivel bajo de calcio (Ca) y magnesio (Mg) y un exceso de manganeso (Mn) y aluminio (Al) en el

suelo y en el agua de la zona y altos contenidos de Ca, Mn y Al en los cerebros de los pacientes con ELA. Todo ello induce a pensar en el factor ambiental relacionado con los niveles de aluminio como origen de la enfermedad⁷⁹.

La esclerosis lateral amiotrófica en Nueva Guinea

El trabajo más destacado que describe la existencia de ELA en las tribus de Auyu y Jakai en el distrito administrativo de Bade y Obaa Kechamatans en el oeste de Nueva Guinea fue realizado por Gajdusek y Salazar⁴⁰. Se trataba de una zona que se encontraba sujeta a investigación neuroepidemiológica por el descubrimiento del Kuru⁸⁰. La primera descripción fue realizada por el grupo de Gajdusek al encontrar en esa población nativa un grupo de pacientes con un cuadro que consideró que era compatible con la ELA⁸¹ y que estimaron inicialmente que su frecuencia estaría sobre un 1%⁸², pero posteriormente se observó que el número de casos era mayor⁸³. En el artículo de 1982⁴⁰ describen 97 casos en una población de 7.000 personas, lo que suponía una de las frecuencias crudas más altas descritas. Los pacientes descritos corresponden en su gran mayoría a la forma clínica de la ELA clásica y en menor porcentaje tenían asociado parkinsonismo con o sin demencia, pero similar al descrito en Guam. Asimismo, los autores llamaron la atención sobre que en la misma área existe entre nativos y misioneros una mayor incidencia de lo esperable de poliomieloradiculitis aguda que quisieron relacionar, por lo que plantearon posibilidades etiológicas comunes, tanto desde el punto nutricional, tóxico, como parainfeccioso. También los autores marcaron algunas diferencias sobre el foco de Guam, como que la enfermedad en Nueva Guinea no aparece con la II Guerra Mundial, sino que está en la memoria de la población, y el inicio de los síntomas aparece a edades más tempranas, con un 30% de pacientes en que aparece antes de los 30 años⁴⁰. Para los autores esta precocidad podría favorecer la existencia de un factor ambiental de alta intensidad.

La esclerosis lateral amiotrófica en Groote Eyland

Existen pocas publicaciones que describan desde el punto de vista clínico el foco de pacientes con ELA en los nativos de la tribu de Anguru (Groote Eyland, Golfo de Carpentia en Australia del Norte)⁴¹, aunque sea uno de los mejores ejemplos de investigación neuroepidemiológica. Los cuadros, que han recibido el nombre de «síndrome Anguru» o «síndromes de Groote Eyland», incluían no sólo el cuadro neurológico que presentaban los pacientes, sino también la existencia de otros enfermos con trastornos psiquiátricos, predominantemente agresividad⁸⁴, y anomalías esqueléticas en niños. El cuadro neurológico descrito incluía 13 pacientes seguros y 3 probables en una población de 1.100 aborígenes⁴¹, y se definía por la presencia de una enfermedad de motoneurona asociada a alteraciones de nervios craneales, especialmente oculomotores, y ocasionalmente trastornos extrapiramidales. El interés neuroepidemiológico del síndrome es que se probó su relación con el Mn⁸⁵⁻⁸⁸. Los investi-

gadores pudieron sospechar que el Mn provenía de unas minas locales (GE Mining Company) y llegaba a los aborígenes. El agua que ingerían tenía un nivel de Mn superior a tres veces lo normal (no así la que ingerían los habitantes no aborígenes, que estaba depurada) y en la tierra de la zona el nivel de Mn era entre 3 y 10 veces superior a lo habitual. Además, el nivel de Ca en el río Angurugu era bajo, lo que facilitaba la incorporación del Mn, ya que está influido por el Ca⁸⁹.

Pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en el foco de mayor incidencia de parkinsonismo en Guadalupe

En la isla de Guadalupe, en el Caribe, se ha descrito un agregado de pacientes con parkinsonismo y mala respuesta a la levodopa y parálisis supranuclear progresiva⁹⁰. Dentro de este grupo de enfermedades neurológicas también se han descrito un porcentaje de pacientes con parkinsonismo asociado a enfermedad de motoneurona, con menor frecuencia que los otros dos grupos, pero mayor que lo esperable. Estos cuadros han sido atribuidos al consumo de un té derivado de un compuesto procedente de hierbas, así como frutos que contenían alcaloides *Annonaceae*⁹¹, que incluyen benciltetrahidroisoquinolinas, que son neurotóxicos sobre los ganglios basales y el mesencéfalo en modelos animales^{92,93}, lo que ha hecho sugerir semejanzas con el complejo Parkinson-demencia de Guam⁹⁴.

Otras áreas que han sido sospecha de casos agregados

La existencia de estos focos de enfermedad de motoneurona en el Pacífico desencadenó la búsqueda de otras potenciales áreas de casos agregados en todo el mundo. Se observaban estos focos bajo la hipótesis que suponía la acción de factores ambientales o genéticos más intensos, y por tanto podían ser más evidentes y llevar al origen de la enfermedad. Se publicaron diferentes propuestas como en el noroeste de Inglaterra entre 1976 y 1986^{95,96}, en Skaraborg County en Suecia entre 1961 y 1990⁹⁷, en Wisconsin entre 1973 y 1982⁹⁸ y en el sureste de Finlandia, incluyendo las provincias de Kuopio, Mikkeli y Pohjois-Karjala⁸, entre otras. La coexistencia de pacientes con ELA en parejas, entendiéndose también como agregación de casos, ha sido considerada como a favor de un factor ambiental⁹⁹. Se han descrito, con independencia de los focos de alta incidencia, algunos casos en Estados Unidos¹⁰⁰, en Italia^{101,102} o en Francia^{99,103}.

ESTUDIOS DE INCIDENCIA

Un gran número de estudios poblacionales han permitido obtener una amplia información sobre la incidencia de la ELA. La tabla 2 incluye la revisión de los estudios publicados, que muestran una tasa de incidencia entre uno y dos nuevos casos por 100.000 habitantes, aunque existen datos por encima y por debajo de este margen.

Un aspecto metodológico importante es la demostración de fluctuaciones de la tasa de incidencia anual durante los períodos de estudio, lo que puede suponer la probabilidad de que existan factores de confusión que puedan influir en este parámetro.

Aunque la existencia de estudios de períodos largos puede amortiguar esta posibilidad, parece evidente que la incidencia puede ser un parámetro poco robusto para realizar comparaciones poblacionales de la frecuencia de la enfermedad.

Tabla 2 Estudios poblacionales de incidencia de esclerosis lateral amiotrófica

Autor	Estudios/años	Tasas de incidencia	Autor	Estudios/años	Tasas de incidencia
Huber ¹²¹	Zurich/1981-1990	0,92	Beghi ¹⁴³	Lombardia, Italia/1998-2002	2,09 (1,17-3,18)
Kahana ¹²²	Israel/1960-1970	0,78*			2,43
		0,86**			1,76***
		0,46***	Angelini ⁸	Italia/1980-1981	1,7
Chazon ⁸	Limoges, Francia/1977-1985	0,9	Murros ¹⁴⁴	Middle Finlandia/1976-1981	2,4
Traynor ¹²³	Irlanda/1995-1997	2,1	Kristensen ⁸	Funen, Dinamarca/1948-1978	0,9
		(1,8-2,4)	Hojer-Pedersen ¹⁴⁵	Dos ciudades, Dinamarca/ 1974-1986	1,4
		2,5**	Gudmundssen ⁸	Islandia/1954-1963	0,8
		(2,0-2,9)	Gross-Paju ¹⁴⁶	Sur de Estonia/1986-1995	1,3
		1,8***	Gross-Paju	Tartu, Estonia /1986-1995	1,98
		(1,5-2,2)	Forsgren ¹⁴⁷	Norte de Suecia/1969-1980	1,67
Cendrowski ⁸	Poznan, Polonia/1964	0,8	Gunnarsson ¹⁴⁸	County of Skaraborg, Suecia/ 1973-1984	4,0
Alcaz ^{124,125}	Belgrado, Servia/1985-1991	0,54	SMNDR ¹⁴⁹	Escocia/1989	2,24
		(0,23-1,06)	López-Vega ¹⁵⁰	Cantabria, España/1974-1985	1,51
		0,42*	Mochecka-Thoelke ¹⁵¹	Lodz Region, Polonia/1980-1986	1,8
		(0,18-0,83)	Potemkowski ¹⁵²	Szczecin, Polonia/1986-1995	0,9
Lundar ⁸	Akerhus, Noruega/1974-1975	2,1	Argyriou ¹⁵³	Sureste de Grecia/1990-2003	1,13
Tysnes ^{126,127}	Hordaland County, Noruega/ 1978-1988	1,60	Annegers ¹⁵⁴	Harris County, Texas/1985-1988	1,27*
		(0,70-2,09)			1,03**
Bettoni ¹²⁸	Parma, Italia/1960-1990	0,98 (1990)	Mc Guire ¹⁵⁵	Oeste del estado de Washington/ 1990-1995	2,1 (1,3-2,9)**
Juvarra ¹²⁹		0,93 (1980)	Zack ¹⁵⁶	Lehigh County/1968-1975	1,9 (1,1-2,7)***
Madrioli ¹³⁰	Módena, Italia/1990-1999	2,16			1,5
De Dominicis ¹³¹	Messina, Italia/1976-1985	0,61	Juergens ¹⁵⁷	Rochester/1925-1977	1,76
Bracco ¹³²	Florenzia, Italia/1979	0,71	Olivares ¹⁵⁸	Ciudad de México, México/ 1962-1969	0,4
Scampa ¹³³	Módena, Italia/1976-1986	0,78			0,4*
Salemi ¹³⁴	Palermo, Italia/1973-1984	0,44	Okumara ¹⁵⁹	Hokkaido, Japón/1980-1989	0,69
Rosati ¹³⁵	Cerdeña, Italia/ 1965-1974	0,64			0,86** (0,75-0,97)
Giagheddu ^{136,137}	1957-1980	0,61			0,53*** (0,45-0,61)
	1957-1990		Kihira ¹⁶⁰	Wakahama/Japón	2,50
PARALS ¹³⁸	Piamonte y Valle de Aosta, Italia/ 1995-1996	2,5 (2,2-2,9)			5,24*
Chio ¹³⁹	Piamonte/Italia, 1991/1990	1,37 (1,20-1,46)			7,34**
Govoni ¹⁴⁰	Ferrara, Italia/1964-1998	1,63 (1,31-2,00)	Fong ^{161,162}	Hong Kong, China/ 1989-1992	3,18***
Guidetti ¹⁴¹	Reggio Emilia, Italia/ 1980-1992	1,5		1997-2002	0,31
Leone ¹⁴²	Turin, Italia/1971-1980	0,67	Ben Hamida	Túnez/1974-1980	0,6*
		0,94**	Radhakrishnan ¹⁶³	Bengasi, Libia/1980-1985	0,4
		0,45***			0,89
					0,87*

Tasa cruda; *: tasa ajustada; **: especialmente hombres; ***: especialmente mujeres.

ESTUDIOS DE PREVALENCIA

La tabla 3 recoge una revisión de los estudios de prevalencia en la ELA. La tasa de prevalencia oscila entre dos a cinco casos por 100.000 habitantes, y al estar influida por la supervivencia se ha ido modificando.

La existencia de un probable gradiente de latitud norte-sur en la esclerosis múltiple supuso en su momento la investigación sobre si la situación con la ELA podía ser similar. Algunos autores sugirieron que era preferible buscarlo no a través del lugar de inicio de la enfermedad, sino del lugar de nacimiento del paciente, y describieron este gradiente siendo mayor la frecuencia en el norte, que según ellos sugería la existencia de un factor ambiental en la infancia o de un origen genético de la enfermedad¹⁰⁴. Algún trabajo ha propuesto que podría existir un factor decreciente norte-sur en Italia.

El efecto de la migración sobre la frecuencia de la ELA también ha sido analizado. Mientras algunos autores sugieren que no existen diferencias, otros estudios parecen demostrar la existencia de un diferente riesgo entre nativos y emigrantes. Así, Dean et al. consideraron que los emigrantes de países menos industrializados tienen un menor riesgo que los ingleses^{105,106}, mientras que Chio et al. encuentran que los emigrantes al Piamonte tienen más riesgo que los que nacieron allí, al contrario que los nacidos fuera de Estonia¹⁰⁷.

ESTUDIOS DE MORTALIDAD

Los estudios de mortalidad siempre vienen definidos por factores externos a las reglas poblacionales, especialmente si se incluye el análisis de registros durante un período corto o poco amplio. La mejora de los procedimientos en los cuidados y actuaciones de los pacientes influyen directa-

Tabla 3		Estudios poblacionales de prevalencia de esclerosis lateral amiotrófica			
Autor	Estudios/años	Tasas de incidencia	Autor	Estudios/años	Tasas de incidencia
Huber ¹²¹	Zurich/1981-1990	3,88	Jokelainen ^{165,166}	Finlandia/1973	3,56
Kahana ¹²²	Israel/1960-1970	3,0*			4,25**
Chazon ⁸	Limoges, Francia/1977-1985	7,7			1,92***
Brewis ¹⁶⁴	Carlisle, UK/195-1961	7,0*	Murros ¹⁴⁴	Middle Finland/1976-1981	6,4
Traynor ¹²³	Irlanda/1995-1997	4,7	Kristensen ⁸	Funen, Dinamarca/1948-1978	6,4
		(4,0-5,5)	Hojer-Pedersen ¹⁴⁵	Dos ciudades, Dinamarca/ 1974-1986	3,1
Kreindler ⁸	Rumanía/1950-1962	3,7	Forsgren ¹⁴⁷	Norte de Suecia/1969-1980	4,8
Cendrowski ⁸	Poznan, Polonia/1964	2,2	Gunnarson ¹⁴⁸	Varmland County, Suecia/ 1969-1973	8,5
Alcaz ^{124,125}	Belgrado, Serbia/1985-1991	1,07*			
		(0,71-1,71)	Khondkarian ⁸	Urban, Rusia/1963-1970	3,7
Tysnes ^{126,127}	Hordaland County, Noruega/ 1978-1988	3,67	López-Vega ¹⁵⁰	Cantabria, España/1974-1985	3,52
Bettoni ¹²⁸	Parma, Italia/1960-1990	2,5 (1981)	Mochecka-Thoelke ¹⁵¹	Lodz Region, Polonia/1980-1986	5,5
Juvarra ¹²⁹		2,27 (1971)	Potemkowski ¹⁵²	Szczecin, Polonia/1986-1995	2,7
Madrioli ¹³⁰	Módena, Italia/1990-1999	4,02	Haberlandt ⁸	Westfalia, Alemania/1941-1955	2,5
De Dominicis ¹³¹	Messina, Italia/1976-1985	2,48	Svenson ¹⁶⁸	Alberta, Canadá/1994-1995	6,07
Bracco ¹³²	Florenia, Italia/1979 ¿?	2,14			7,3**
Scampa ¹³³	Módena, Italia/1976-1986	3,35	Zack ¹⁵⁶	Lehigh County/1968-1975	6,4
Salemi ¹³⁴	Palermo, Italia/1973-1984	1,67	Okumara ¹⁵⁹	Hokkaido, Japón/1980-1989	2,25
Rosati ¹³⁵	Cerdeña, Italia/1965-1974	1,15	Li ⁸	China/1983	7,9/8,2*
Giagheddu ^{136,137}	1957-1980	3,65		1985	4,5/5,5*
	1957-1990		Fong ^{161,162}	Hong Kong, China/1989-1992	0,95
Guidetti ¹⁴¹	Reggio Emilia, Italia/1980-1992	5,4		1997-2002	3,4*
Leone ¹⁴²	Turín, Italia/1971-1980	2,62	Gourie-Devi ⁸	Gowribidanur, India/1982-1984	4,0
		3,57**	Radhakrishnan ¹⁶³	Bengasi, Libia/1980-1985	3,47
		1,71***			3,42**

Tasa cruda; *: tasa ajustada; **: especialmente hombres; ***: especialmente mujeres.

mente en esta tasa¹⁰⁸. Al ser la ELA una enfermedad estrictamente neurológica, la sensibilidad y especificidad de los datos procedentes de los certificados de defunción dependen mucho de los facultativos firmantes, lo que en muchas ocasiones puede reducir el número de casos detectados. Este hecho ha sido constatado en la literatura²⁹⁻³¹. La tabla 4 recoge los estudios de mortalidad de base poblacional de la literatura.

Otra cuestión importante en el análisis de los datos de mortalidad se refiere a si las cifras crudas dan una dimensión adecuada de la frecuencia de la enfermedad¹⁰⁹. La tasa de mortalidad, especialmente en aquellas enfermedades que se relacionan con la edad, como la ELA, y son de prevalencia baja, está influida por la probabilidad de fallecimiento debida al envejecimiento que no es lineal, sino que tiene un incremento marcado en las fases más avanzadas de la vida y por tanto aquellos factores que puedan influir en la aparición de la enfermedad pueden estar encubiertos por el aumento de mortalidad dependiente de la edad. Por ello, analizar la mortalidad de la ELA bajo la influencia de los patrones de mortalidad general puede ser interesante para obtener una mejor información sobre su comportamiento. En la ELA ese aspecto es importante dado que es motivo de debate si el incremento de mortalidad descrito en los últimos años es real o es un artefacto de los factores de envejeci-

miento¹¹⁰. Por esto se han buscado modelos matemáticos que puedan controlar ese efecto¹¹¹, como es el análisis a través de la ecuación de Gompertz^{112,113}, de forma que algunos estudios han tratado de comparar los datos obtenidos en estos trabajos mediante la modificación establecida por su aplicación¹¹⁴⁻¹¹⁶. Así, por ejemplo, se ha descrito que entre 1977 y 1986 la mortalidad de ELA en un punto etéreo de intersección fijo (para hombres de 46,38 años y para mujeres de 45,85 años) se incrementó en un 46 y 49%, lo que sugiere que el aumento de mortalidad podría ser real¹¹⁷. Este análisis ha llevado a conclusiones similares en otros estudios¹¹⁸.

DISCUSIÓN

La información epidemiológica descriptiva sobre la ELA es amplia y abarca prácticamente a todas las áreas geográficas, aunque existen áreas como Estados Unidos, Japón o Italia, donde la información es mayor. La ausencia en el conocimiento de las causas de la enfermedad hace que la evaluación epidemiológica sea indispensable para poder avanzar y poder comprender los factores de riesgo. Sin embargo, como ocurre siempre en epidemiología, está sujeta a sesgos que pueden confundir las interpretaciones. La idea general de que la frecuencia de la ELA es homogénea no es tan evidente, dado que en enfermedades de baja prevalencia bajos porcentajes de variación en frecuencias absolutas suponen, como en este caso, modificaciones amplias en frecuencias relativas. Así, en la tasa de prevalencia encontramos un espectro que va desde uno a cinco casos por 100.000 habitantes, lo que supone una variabilidad relativa alta. Oscilaciones de amplitud similar pueden observarse al comparar la incidencia.

La mayoría de la información relacionada con la enfermedad se ha obtenido de las áreas de agregación de casos como Guan o Kii, pero en estas zonas hay que diferenciar los pacientes con ELA clásica de aquellos que tienen el complejo ELA-Parkinson o incluso más ampliado. Algunos autores han señalado que efectivamente la ELA de Guam y la ELA clásica son dos enfermedades diferentes¹¹⁹, especialmente porque en la ELA de Guam la patología es diferente al presentar una distribución distinta de la pérdida neuronal y la existencia de ovillos neurofibrilares, que coexiste con el complejo Parkinson-demenia en algunos pacientes, y casos de familias donde hay pacientes con ELA y otros con el complejo Parkinson-demenia¹²⁰. Por ello, aunque en algunas de ellas se pueda sugerir el papel de los metales pesados a través de diferentes mecanismos o de sustancias tóxicas de origen vegetal, no puede desprenderse que la causa de la ELA clásica sea la misma. Así, no parece razonable que la investigación descriptiva de la enfermedad gire sobre estas áreas, puesto que, además, la intervención sobre diferentes niveles ha supuesto una disminución de la incidencia, mientras hay evidencia de que las cifras descriptivas de la ELA han aumentado, aunque puede ser un artefacto metodológico. Una revisión sistemática de la información epidemiológica no debe centrarse en estas zonas.

Tabla 4

Estudios poblacionales de mortalidad de esclerosis lateral amiotrófica

Autor	Estudios/años	Tasas de incidencia
Kahana ¹²²	Israel/1960-1970	0,58
Durrleman ¹⁷⁰	Francia/1968-1982	1,45**
		0,90***
Madrioli ¹³⁰	Módena, Italia/1990-1999	1,69
Chio ¹⁷¹	Italia/1958-1987	0,68 (0,64-0,72)
		0,86**
		0,62***
Guidetti ¹⁴¹	Reggio Emilia, Italia/1980-1992	1,3
Buckley ¹⁷³	Inglatera y Gales/1959-1979	1,2*
Veiga-Cabo ¹⁷⁴	España/1951-1990	1,40
	> 40 años	1,90**
		1,21***
Neilson ¹⁷⁵	España/1960-1989	0,35-0,95
Neilson ¹⁷⁶	Noruega/1966-1989	¿?
Jokelainen ¹⁷⁷	Finlandia/1976	0,91
Maasilta ¹⁷⁸	Finlandia/2001	1,54
Seljeseth ¹⁷⁹	Noruega/1981-1994	2,54
Okamoto ¹⁸⁰	Japón/1995-2001	1,1
Leone ¹⁸¹	Estados Unidos/1971-1973/1978,	
Sejvar ¹⁸²	1979-2001	1,84

Tasa cruda; *: tasa ajustada; **: espec. varones; ***: espec. mujeres.

La gran parte de la información disponible se basa en estudios de incidencia y de mortalidad. La primera está sujeta a la precocidad diagnóstica y, por tanto, supone, para evitar sesgos, un modelo de reclutamiento muy activo, lo cual no es fácil en enfermedades de baja frecuencia como la ELA y en las que no se dispone de un instrumento diagnóstico muy sensible y específico. Los criterios de El Escorial y sus modificaciones en la Arlie House están diseñados para su uso en ensayos clínicos y son sensibles en el paciente prevalente, pero no para el incidente. Por tanto, la incidencia es posiblemente un indicador menos robusto que la prevalencia en la epidemiología de la ELA, ya que esta última permite hacer los estudios de campo a partir de los registros hospitalarios, lo que facilita el reclutamiento, pero siempre con extensión al mismo. La prevalencia, sin embargo, está sujeta a la expectativa de vida que ha variado en el tiempo debido a las mejoras en la atención del paciente en los estadios avanzados, así como características regionales. Los estudios de mortalidad siempre están sujetos a sesgos de selección y factores de confusión, especialmente relacionados con la edad y con los cambios en los modelos de atención sanitaria y de registro de mortalidad. La fórmula más viable es utilizar simultáneamente prevalencia e incidencia utilizando criterios diagnósticos de ELA definida, dado que, aunque se pierdan pacientes, se mantiene la comparabilidad de los estudios, no siendo así con la aplicación de criterios de menor grado. Otra cuestión importante de las tasas de frecuencia es qué denominador debe aplicarse, o aquel relacionado con el lugar de residencia, como suele ser habitual, o el del lugar de nacimiento, pensando en la posibilidad de factores de riesgo precoces en la vida del individuo, como se ha planteado en la literatura. Nuestra opinión es que esta segunda posibilidad no es viable, por las dificultades metodológicas en la definición de los censos, y además que esa información se puede obtener más a través de la epidemiología analítica que descriptiva.

Otra cuestión metodológica se refiere al período de reclutamiento especialmente, ya que se han demostrado fluctuaciones de la tasa de incidencia anual, por lo que estudios cortos facilitan la probabilidad de que existan factores de confusión. En nuestra opinión para una revisión sistemática el período de reclutamiento debe ser por lo menos de 5 años, sobre todo para poder robustecer la determinación de la incidencia. Respecto al tamaño del área poblacional a estudio, se debe permitir que el cálculo de los intervalos de confianza se estreche, por lo que hemos considerado que la base poblacional sea al menos de 100.000 habitantes. En la presentación de las tasas debe incluirse la definición de intervalos de confianza, con datos específicos por edad y sexo, así como a poblaciones estándar, para permitir su comparación. En nuestra opinión la epidemiología descriptiva debería no sólo responder sobre cuál es la frecuencia de la enfermedad, sino también si las diferentes presentaciones tienen un comportamiento homogéneo, por lo que deberían calcularse las tasas referidas a dichos subgrupos.

El objetivo de este trabajo es tratar de establecer unos criterios de diseño metodológico que puedan ser útiles para

Tabla 5	Criterios para la revisión sistémica
Estudios poblacionales de campo en áreas geográficas no seleccionadas por descripciones de agregación de casos Determinación de la tasa de incidencia y/o prevalencia cruda, específica por edad y sexo, y ajustada a una población estándar, definidas por intervalos de confianza Caso establecido por el cumplimiento de los criterios de El Escorial de ELA definida Área poblacional mínima de 100.000 habitantes Período de estudio superior a 5 años Datos que deben estar accesibles a través de Medline o fuentes bibliográficas accesibles	
ELA: esclerosis lateral amiotrófica.	

realizar una revisión sistemática de la literatura que nos permita obtener información para la investigación epidemiológica analítica. Los criterios que se proponen aparecen en la tabla 5 y se pretende que su empleo permita la posterior comparación de las distintas áreas geográficas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance gris et des faisceaux antero-lateraux de la moelle epineire. Arch Physiol Neurol Pathol 1869;2:744.
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the common neurologic disorders. Neurology 2007;68:326-37.
3. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:1106-15.
4. Nelson LM. Epidemiology of ALS. Clin Neurosci 1996;3:327-31.
5. Roman GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:131-7.
6. Matias-Guiu J. Neuroepidemiología. Barcelona: Prous Editores, 1992.
7. Kurtzke JF. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Adv Neurol 1982;36:281-302.
8. De Pedro J, Litvan I. Epidemiology of motor neuron disease. En: Anderson DW, editor. Neuroepidemiology, a tribute to Bruce Schomberg. Boca-Raton: CRC Press, 1991; p. 265-96.
9. Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardinan O, Mitchell D, Swingler R, et al. The epidemiology of ALS and the role of population based registries. Biochim Biophys Acta 2006;1762:1150-7.
10. Sene DF, Ndiaye M, Toure K, Ndao AK, Thiam A, Diop AG, et al. Epidemiological and clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in neurological clinic of Dakar. Dakar Med 2004;49:167-71.
11. De Castro-Costa CM, Oria RB, Machado-Filho JA, Franco MT, Diniz DL, Giffoni SD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Clini-

- cal analysis of 78 cases from Fortaleza (northeastern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:761-74.
12. Castro-Costa CM, Oria RB, Vale OC, Arruda JA, Horta WG, D'Almeida JA, et al. Motor neuron disease in the university hospital of Fortaleza (Northeastern Brazil): a clinic-demographic analysis of 87 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:986-9.
 13. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N, Corona-Vázquez T. Frequency of motor neuron diseases in Mexico City referral center. *Rev Invest Clin* 1997;49:445-8.
 14. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Motor neurone disease in Thailand: the clinical aspects of 77 patients. *J Med Assoc Thai* 1991; 74:181-6.
 15. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131-4.
 16. Preux P, Druet-Cabanac M, Couratier P, Debrock C, Truong T, Marcharia W, et al. Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture models in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1025-9.
 17. Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J, for the VA Cooperative Studies Program Project # 500. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990-1991) veterans using capture-recapture methods. *Neuroepidemiology* 2005;24:141-50.
 18. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124: 96-107.
 19. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9.
 20. Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR. Consensus guidelines for the design and implementation in clinical trials in ALS. World Federation of Neurology Committee on Research. *J Neurol Sci* 1999;169:2-12.
 21. Brooks BR. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;165:S1-9.
 22. Zoccolella S, Beghi E, Serlenga L, Logroscino G. Classification of amyotrophic lateral sclerosis casesal presentation in epidemiological studies. *Neurol Sci* 2005;26:330-3.
 23. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996;27:550-8.
 24. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Clinical features of Amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population based study. *Arch Neurol* 2000;57:1171-6.
 25. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, Logroscino G, Manfredi L, Mazzini L, et al. for the Italian ALS Study Group. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:265-70.
 26. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Are the El Escorial and Revised El Escorial criteria for ALS reproducible? A study of inter-observer agreement. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2:135-8.
 27. Belsh JM. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 (Suppl. 1):S57-60.
 28. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol* 2000;57:109-13.
 29. Ragonese P, Filippini G, Salemi G, Beghi E, Citterio A, D'Alessandro R, et al. Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south in Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology* 2004;23:73-7.
 30. Chio A, Magnani C, Oddenino E, Tolardo G, Schiffer D. Accuracy of death certificate diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:517-8.
 31. Chio A, Ciccone G, Calvo A, Vercellino M, Di Vito N, Ghiglione P, et al for the Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS. Validity of hospital morbidity records for amyotrophic lateral sclerosis. A population-based study. *J Epidemiol* 2002;55:723-7.
 32. Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Millul A, Perini M, Riva R, et al, for Italian ALS Registry Study Group. Validity of hospital discharge diagnosis for the assessment of the prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2:99-104.
 33. Chancellor AM, Swingler RJ, Fraser H, Clarke JA, Warlow CP. Utility of Scottish morbidity and mortality data for epidemiological studies of motor neuron disease. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:116-20.
 34. Kurland LT. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis 1. preliminary report on geographic distribution with special reference to the Mariana Islands, including ethnical and pathological observations. *Neurology* 1954;4:438-48.
 35. Oyanagi K, Wada M. Neuropathology of parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *J Neurol* 1999;246:19-27.
 36. Mc Geer PL, Schwab C, Mc Geer EG, Haddock RL, Steele JC. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Neurology* 1997;49:400-9.
 37. Zhang ZX, Anderson DW, Mantel N, Roman GC. Motor neuron disease on Guam: geographic and familial occurrence, 1956-1985. *Acta Neurol Scand* 1996;94:51-9.
 38. Chen X, Xia Y, Gresham LS, Molgaard CA, Thomas RG, Galasko D, et al. Apo E and CYP2D6 polymorphism with and without parkinsonism-dementia complex in the people of Chamorro, Guam. *Neurology* 1996;47:779-84.
 39. Yase Y, Yoshida S, Kihira T, Wakayama I, Komoto J. Kii ALS dementia. *Neuropathology* 2001;21:105-9.
 40. Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism syndromes in high incidence among Auyu and Jakai of West New Guinea. *Neurology* 1982;32:155-9.
 41. Kiloh LG, Lethlean AK, Morgan G, Cawte JE, Harris M. An endemic neurological disorder in tribal Australian aborigines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:661-8.
 42. Koerner DR. Amyotrophic lateral sclerosis on Guam. A clinical study and review of the literature. *Ann Intern Med* 1952;37: 1204-20.

43. Arnold A, Edgren DC, Pallardino VS. Amyotrophic lateral sclerosis. Fifty cases observed on Guam. *J Nerv Ment Dis* 1953; 117:135-9.
44. Tillema S, Wijnberg CJ. Endemic amyotrophic lateral sclerosis on Guam: epidemiological data: a preliminary report. *Doc Geogr Trop* 1953;5:366-70.
45. Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex and endemic diseases on the island of Guam I. Clinical Features. *Brain* 1961;84:642-61.
46. Hirano A, Malamud L, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex and endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain* 1961;84:662-70.
47. Plato CC, Cruz MT, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam: further genetic investigations. *Am J Hum Genet* 1969;21:133-41.
48. Bailey-Wilson JE, Plato CC, Elston TS, Garruto RM. Potential role of an additive genetic component in the cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the western pacific. *Am J Med Genet* 1993;45:68-76.
49. Plato CC, Reed DM, Elizan TS, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam. IV. Familiar and genetic investigations. *Am J Hum Genet* 1967;19: 617-32.
50. Reed DM, Torres JM, Brody JA. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam 1945-1972. II Familiar and genetic studies. *Am J Epidemiol* 1975;101:302-10.
51. Plato CC, Garruto RM, Fox KM, Gadjusek DC. Amyotrophic and parkinsonism-dementia on Guam: a 25 year prospective case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:643-56.
52. Plato CC, Galasko D, Garruto RM, Plato M, Gamst A, Craig UK, et al. ALS and PDC of Guam. Forty-year follow up. *Neurology* 2002;58:765-3.
53. Reed D, Labarthe D, Chen KM, Stallones R. A cohort study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam and Rota. *Am J Epidemiol* 1987;125:92-100.
54. Galasko D, Salmon D, Craig UK, Widerholt W. The clinical spectrum of Guam ALS and Parkinson-dementia complex: 1997-1999. *Ann NY Acad Sci* 2000;920:120-5.
55. Matsumoto S, Hirano A, Goto S. Spinal cord neurofibrillary tangles of Guamanian amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex: an immunohistochemical study. *Neurology* 1990;40:975-9.
56. Garruto M. A commentary on neuronal degeneration and cell death Guam ALS and PD: an evolutionary process of understanding. *Curr Alzheimer Res* 2006;3:397-401.
57. Rodgers-Johnson P, Garruto RM, Yanagihara R, Chen KM, Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30 years evaluation of clinical and neuropathological trends. *Neurology* 1986;36:7-13.
58. Galasko D, Salmon DP, Craig UK, Thal LJ, Gamst A, Craig UK, et al. Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997-2000. *Neurology* 2002;58:90-7.
59. Widerholt WC. Neuroepidemiological research initiatives on Guam: past and present. *Neuroepidemiology* 1999;18:279-91.
60. Garruto RM, Yanagihara R, Gadjusek DC. Disappearance of high incidence ALS and PDC on Guam. *Neurology* 1985;35:193-8.
61. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, Plato M, Gamst A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 2003;157:149-57.
62. Yanagihara RT, Garruto RM, Gadjusek DC. Epidemiological surveillance of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the common-wealth of the Northern Mariana Islands. *Ann Neurol* 1983;13:79-86.
63. Chen K-M, Makifuchi T, Garruto RM, Gadjusek DC. Parkinsonism-dementia in a filipino-emigrant: a clinicopathological case report. *Neurology* 1982;32:1221-6.
64. Oyanagi K. The nature of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam and magnesium deficiency. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:S17-23.
65. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;237:517-22.
66. Duncan W, Steele J, Kopsin I, Stamford P. 2-amino-3-(methylamino)-propanoic acid (BMAA) in cycad flour: an unlike cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology* 1990;40:767-72.
67. Cox P, Sacks O. Cicad neurotoxins, consumption of flying foxes and ALS/PDC disease in Guam. *Neurology* 2002;58:956-9.
68. Banack S, Cox P. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes. *Neurology* 2002;61:387-9.
69. Cox P, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *PNAS* 2003;23:13380-3.
70. Ince PG, Codd GA. Return to cycad hypothesis-does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PCD) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:345-53.
71. Cox PA, Banack S, Murch S, Sacks O. Return to cycad hypothesis-does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PCD) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:679-82.
72. Miura K. Uber die amyotrophische lateral sclerosis. *Nihon Shinkeigaku Zasshi* 1902;1:1-15.
73. Kimura K, Yase Y, Higashi Y. Study on amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiological and genetic studies on amyotrophic lateral sclerosis and its allied diseases in Kii peninsula, Japan. *Psychiatr Neurol Jpn* 1963;65:31-8.
74. Yase Y. Neurologic disease in the western Pacific islands with a report of the focus of amyotrophic lateral sclerosis found in Kii Peninsula, Japan. *Am Trop Med Hyg* 1970;19:155-66.
75. Shikari H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of Clinical Neurology* 22, New York: American Elsevier Publishing, 1975; p. 353-419.
76. Uebayashi Y, Matsumoto N, Yase Y. Epidemiological study of motor neuron disease (MND) in Kii Peninsula of Japan. A ten year follow up study of the mortality rate of MND. *Rinsho Schinkeigaku* 1975;15:443-9.
77. Yoshida S, Uebayashi Y, Kihira T, Kohmoto J, Wakayama I, Tagushi S, et al. Epidemiology of motor neuron disease in the Kii Peninsula of Japan 1989-93. Active or disappearing focus? *J Neurol Sci* 1998;155:146-55.
78. Kuzuhara S. Familiar ALS-parkinsonism-dementia in the Kii peninsula. *Neurol Med* 1999;50:137-45.
79. Yase Y, Yoshida S, Kihira T, Wakayama I, Komoto J. Kii-ALS dementia. *Neuropathology* 2001;21:105-9.

80. Hornabrook RW. Amyotrophic lateral sclerosis in New Guinea. En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of Clinical Neurology* 22, part II. New York: American Elsevier Publishing Co Inc, 1975; p. 349-51.
81. Neuman NM, Gajdusek DC, Zigas V. Neuropathologic findings in exotic neurologic disorders among natives of the highlands of New Guinea. *J Neuropathol. Exp Neurol* 1964;23:486-507.
82. Gajdusek DC. Motor neurone disease in natives of New Guinea. *N Engl J Med* 1963;268:474-6.
83. Hornabrook RW. The auyuna Heas nooders. *Papua N Guinea Med J* 1970;13:90-2.
84. Cawte J. Emic account of a mystery illness: the Groot-Eyland Syndrome. *Aust NZL Psychiatry* 1984;18:179-87.
85. Stauber JL, Florence TM. Manganese scalp hair: problems of exogenous manganese and implication for manganese motoring in Groote Eylandt aborigenes. *Sci Total Environ* 1989; 83:85-98.
86. Cawte J, Kiborn C, Florence M. Motor neurone disease of the Western Pacific: do the foci extend to Australia. *Neurotoxicology* 1989;10:263-70.
87. Cawte J, Florence M. Environmental source of manganese on Groote Eylandt, northern Australia. *Lancet* 1987;1:1484.
88. Stauber JL, Florence TM, Webster WS. The use of scalp hair to monitor manganese in aborigenes from Groote Eylandt. *Neurotoxicology* 1987;431-5.
89. Donalson J. Manganese Madness. Clues to the aetiology of human brain emerges from a geological anomaly. www.medical-geology.org.
90. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy, like tautopathy. *Brain* 2002; 125:801-11.
91. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A, and the Caribbean Parkinsonism Study Group. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case control study. *Lancet* 1994;354:281-6.
92. Kotake Y, Yoshida M, Ogawa M, Tasaki Y, Hirobi M, Ohta S. Chronic administration of 1-benzyl 1-2-2-4-tetrahydroisoquinoline, an endogenous amine in the brain induces parkinsonism in a primate. *Neurosci Lett* 1996;217:69-71.
93. Lannuzel A, Michel PP, Höllenger CU, Champy P, Jousset A, Medja F, et al. The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism. *Neuroscience* 2003;121:287-96.
94. Steele JC, Caparros-Lefebvre D, Lee AS, Sacks O. Progressive supranuclear palsy and its relation to pacific foci of the parkinsonism-dementia complex and guadeloupean parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;9:39-54.
95. Mitchell JD, Gibson HN, Gatrell AC. Amyotrophic lateral sclerosis in Lancashire and south Cumbria, England, 1976-1986. A geographical study. *Arch Neurol* 1990;47:875-80.
96. Mitchell JD, Gatrell AC, Al-Hamad A, Davies RB, Batterby G. Geographical epidemiology of residence of patients with motor neuron disease in Lancashire and south Cumbria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:842-7.
97. Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 1996;15:142-52.
98. Taylor JA, Davis JP. Evidence for clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Wisconsin. *J Clin Epidemiol* 1989;42:569-75.
99. Corcia P, Jafari-Schlupe HF, Lardillier D, Mazyad H, Giraud P, Clavelou P, et al. A clustering of conjugal amyotrophic lateral sclerosis in southeastern France. *Arch Neurol* 2003;60:553-7.
100. Cornblath DR, Kurland LT, Boylan KB, Morrison L, Radhakrishnan K, Montgomery M. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: report of a young married couple. *Neurology* 1993;43:2378-80.
101. Poloni M, Micheli A, Facchetti D, Mai R, Ceriani F, Cattalini C. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: toxic clustering or change? *Ital J Neurol Sci* 1997;18:109-12.
102. Rachele MG, Mascia V, Tacconi P, Dessi N, Marrosu F, Giagheddu M. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: a report on a couple from Sardinia, Italia. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:97-100.
103. Cadilhac J, Billiard M. Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: a report on a two couples from southern France. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):547-8.
104. Betemps EJ, Buncher CR. Birthplace as a risk factor in motor neurone disease and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1993; 22:898-904.
105. Dean G, Brady R, McLoughlin H. Motor neurone disease and multiple sclerosis among immigrants to Britain. *Br J Prev Soc Med* 1977;31:141-7.
106. Elian M, Dean G. Motor neuron disease and multiple sclerosis among immigrants to England from the Indian subcontinent, the Caribbean and east and west Africa. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:454-7.
107. Gross-Paju K, Oopik M, Luus S, Kalbe I, Kaasik AE. The risk of motor neurone disease and multiple sclerosis is different in Estonians and Russians. Data from South Estonia. *Eur J Neurol* 1999;6:187-93.
108. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 2005;25:114-9.
109. Stallones L, Kasarskis EJ, Stipanowich C, Snider G. Secular trends in mortality rates from motor neuron disease in Kentucky 1964-1984. *Neuroepidemiology* 1989;8:68-78.
110. Neilson S, Robinson I, Hunter M. Longitudinal Gompertzian analysis of ALS mortality in England and Wales, 1963-1989: estimates of susceptibility in the general population. *Mech Ageing Dev* 1992;64:201-16.
111. Neilson S, Robinson I, Hunter M. Static and dynamic models of inter-disease competition: past and projected mortality from amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Mech Ageing Dev* 1993;66:223-41.
112. Mueller LD, Rose MR. Evolutionary theory predicts late-life mortality plateaus. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:15249-53.
113. Hirsch HR. Can an improved environment cause maximum lifespan to decrease? Comments on lifespan criteria and longitudinal Gompertzian analysis. *Exp Gerontol* 1994;29:119-37.
114. Chio A, Magnani C, Schiffer D. Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1957-1987: application to birth cohorts. *Neuroepidemiology* 1995;14:268-77.
115. Neilson S, Robinson I. Reinterpreting mortality statistics: some uses of Gompertzian analysis in epidemiological research. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1063-9.

116. Neilson S, Robinson I. Cross-sectional Gompertzian analysis: the development of a Gompert mortality ratio (GMR) and its applicability. *Mech Ageing Dev* 1993;68:137-49.
117. Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the US, 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev* 1990;55:207-20.
118. Neilson S, Robinson I, Alperovitch A. Rising amyotrophic lateral sclerosis in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explication. *J Neurol* 1994;241:448-55.
119. Malamud N, Hirano A, Kurland LT. Pathoanatomic changes in amyotrophic lateral sclerosis on Guam. Special reference to the occurrence of neurofibrillary changes. *Arch Neurol* 1961; 5:401-15.
120. Hirano A, Malamud N, Elisan T, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinson-dementia complex on Guam. Further pathological studies. *Arch Neurol* 1966;15:35-51.
121. Huber S, Henn V. Unchanged incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the canton of Zurich. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:52-4.
122. Kahana E, Alter M, Feldman S. Amyotrophic lateral sclerosis: a population study. *J Neurol* 1976 14;212:205-13.
123. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52:504-9.
124. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezovic T, Marinkovic Z, Apostolski S. Amyotrophic lateral sclerosis in a defined population in Belgrade-an epidemiologic study. *Vojnosanit Pregl* 1997;54:19-26.
125. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezovic T, Stevic-Marinkovic Z, Pavlovic S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristic of ALS in Belgrade. *Acta Neurol Scand* 1996;94:264-8.
126. Tysnes OB, Vollset SE, Aarli JA. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol Scand* 1991;83:280-5.
127. Tysnes OB. Amyotrophic lateral sclerosis. Occurrence and prognosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111:2634-6.
128. Bettoni L, Bazzani M, Bortone E, Dascola I, Pisani E, Mancina D. Steadiness of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Parma, Italy, 1960-1990. *Acta Neurol Scand* 1994;90:276-80.
129. Juvarrá G, Bettoni L, Bortone E, Garavelli A, Montanari E, Rocca M. Amyotrophic lateral sclerosis in the province of Parma, Italy: a clinical and epidemiological study in the period 1960-1980. *Ital J Neurol Sci* 1983;4:473-8.
130. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003;60:683-9.
131. De Domenico P, Malara CE, Marabello L, Puglisi RM, Meneghini F, Serra S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiological study in the province of Messina, Italy, 1976-1985. *Neuroepidemiology* 1988;7:152-8.
132. Bracco L, Antuono P, Amaducci L. Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:112-24.
133. Scarpa M, Colombo A, Panzetti P, Sorgato P. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Modena, Italy. Influence of environmental exposure to lead. *Acta Neurol Scand* 1988;77:456-60.
134. Salemi G, Fierro B, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Savetieri G. Amyotrophic lateral sclerosis in Palermo, Italy: an epidemiological study. *Ital J Neurol Sci* 1989;10:505-9.
135. Rosati G, Pinna L, Granieri E, Aiello I, Tola R, Agnetti V, et al. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurol Scand* 1977;55:231-44.
136. Giagheddu M, Puggioni G, Masala C, Biancu F, Pirari G, Piras MR, et al. Epidemiological study of amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy. *Acta Neurol Scand* 1983;68:394-404.
137. Giagheddu M, Mascia V, Cannas A, Pirastru MI, Sanna F, Rachele MG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, Italy: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1993;87:446-54.
138. PARALS. Incidence of ALS in Italy: evidence for a frequency in Western countries. *Neurology* 2001;56:239-44.
139. Chio A, Cucatto A, Calvo A, Terreni AA, Magnani C, Schiffer D. Amyotrophic lateral sclerosis among the migrant population to Piemonte, northwestern Italy. *J Neurol* 1999;246:175-80.
140. Govoni V, Granieri E, Capone J, Manconi M, Casetta I. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the local health district of Ferrara, Italy, 1964-1998. *Neuroepidemiology* 2003;22: 229-34.
141. Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, Marcello N, Vinceti M, Cavalletti S, et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996;15: 301-12.
142. Leone M, Chio A, Mortara P, Rosso MG, Schiffer D. Motor neuron disease in the province of Turin, 1971-1980. *Acta Neurol Scand* 1983;68:316-27.
143. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Longroscino G. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 2007;68:141-5.
144. Murros K, Fogelholm R. Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland; an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67:41-7.
145. Hojer-Pedersen E, Christensen PB, Jensen NB. Incidence and prevalence of motor neuron disease in two danish counties. *Neuroepidemiology* 1989;8:151-9.
146. Gross-Paju K, Oopik M, Luus SM, Kalbe I, Puksa L, Lepik T, et al. Motor neuron disease in South Estonia. Diagnosis and incidence. *Acta Neurol Scand* 1998;98:22-8.
147. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S. Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol Scand* 1983;68:20-9.
148. Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 1996; 15:142-52.
149. The Scottish Motor Neuron Disease Register. A prospective study of adult onset motor neuron disease in Scotland, demography and clinical features of incident cases in 1989. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:536-41.
150. López-Vega JM, Calleja J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:1-5.
151. Mochecka-Thoelke A. Clinical pattern and epidemiological analysis of amyotrophic lateral sclerosis in the Lodz Region in 1980-1986. *Neurol Neurochir Pol* 1994;28:189-94.

152. Potemkowski A, Honczarenko K, Fabian A. Clinical course and epidemiological analysis of amyotrophic lateral sclerosis in Szczecin in 1986–1995. *Neurol Neurochir Pol* 1999;33:71–8.
153. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Ellul J, Andriopoulos I, Katsoulas G, et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005;111:108–13.
154. Annegers JF, Appel S, Lee JR, Perkins P. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985–1988. *Arch Neurol* 1991;48:589–93.
155. McGuire V, Longstreth WT Jr, Koepsell TD, van Belle G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 1996;47:571–3.
156. Zack M, Levitt L, Schoenberg BS. Motor neuron disease in Lehigh County, Pennsylvania: an epidemiological study. *J Chronic Dis* 1977;30:813–8.
157. Juergens SM, Kurland LT, Okazaki H, Mulder DW. ALS in Rochester, Minnesota, 1925–1977. *Neurology* 1980;30:463–70.
158. Olivares L, San Esteban E, Alter M. Mexican resistance to amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1972;27:397–402.
159. Okumura H, Moriwaka F, Tashiro K, Hamada T, Matsumoto A, Matsumoto H, et al. Epidemiological study of motor neuron disease in Hokkaido island—its incidence, prevalence and regional distributions—ALS Study Group. *No to Shinkei* 1992;44:727–32.
160. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler Motor Neuron Disord* 2005;6:155–63.
161. Fong KY, Yu YL, Chan YW, Kay R, Chan J, Yang Z, et al. Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology* 1996;15:239–45.
162. Fong GC, Cheng TS, Lam K, Cheng WK, Mok KY, Cheung CM, et al. An epidemiological study of motor neuron disease in Hong Kong. *Amyotroph Lateral Scler Motor Neuron Disord* 2005;6:164–8.
163. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Descriptive epidemiology of motor neuron disease in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* 1986;5:47–54.
164. Brewis M, Poskanzer DC, Rolland C, Miller H. Neurological diseases in an English City. *Acta Neurol Scand* 1966;42(Suppl.):60–6.
165. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland I: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1977;56:103–85.
166. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland II: clinical characteristics. *Acta Neurol Scand* 1977;56:194–204.
167. Gunnarsson LG, Palm R. Motor neuron disease and heavy manual labor: an epidemiological survey of Varmland County, Sweden. *Neuroepidemiology* 1984;3:195–8.
168. Svenson LW, Cwik VA, Martin WR. The prevalence of motor neuron disease in the province of Alberta. *Can J Neurol Sci* 1999;26:119–22.
169. Kahana E, Alter M, Feldman S. Amyotrophic lateral sclerosis: a population study. *J Neurol* 1976 14;212:205–13.
170. Durrleman S, Alperovitch A. Increasing trend of ALS in France and elsewhere: are the changes real? *Neurology* 1989;39:768–73.
171. Chio A, Magnani C, Schiffer D. Amyotrophic lateral sclerosis mortality, 1958 to 1987: a cross-sectional and cohort study. *Neurology* 1993;43:927–30.
172. Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, Marcello N, Vinceti M, Cavalletti S, et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996;15:301–12.
173. Buckley J, Warlow C, Smith P, Hilton-Jones D, Irvine S, Tew JR. Motor neuron disease in England and Wales, 1959–1979. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:197–205.
174. Veiga-Cabo J, Almazán-Isla J, Sendra-Gutiérrez JM, de Pedro-Cuesta J. Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 1997;26:1024–32.
175. Neilson S, Robinson I, de Pedro-Cuesta J, Veiga-Cabo J. Decline and rise of mortality from motor neuron disease in Spain, 1960–1989: demographic, environmental and competitive influences. *Neuroepidemiology* 1996;15:180–91.
176. Neilson S, Robinson I, Nymoen EH. Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway 1966–1989: evidence for a susceptible subpopulation. *J Neurol Sci* 1994;122:148–54.
177. Jokelainen M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Finland. A study based on the death certificates of 421 patients. *J Neurol Sci* 1976;29:55–63.
178. Maasilta P, Jokelainen M, Loytonen M, Sabel CE, Gatrell AC. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986–1995. *Acta Neurol Scand* 2001;104:232–5.
179. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Neurology* 2000;55:1262–3.
180. Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995–2001. *J Epidemiol* 2005;15:20–3.
181. Leone M, Chandra V, Schoenberg BS. Mortality neuron disease in the United States, 1971 and 1973–1978: patterns of mortality and associated conditions at the time of death. *Neurology* 1987;37:1339–43.
182. Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, Kochanek KD, Schonberger LB. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001. *Neuroepidemiology* 2005;25:144–52.