

KAS HASTALIKLARI BİLGİLENDİRME REHBERİ

ALS



KASDER
TÜRKİYE
KAS HASTALIKLARI
DERNEĞİ

İÇİNDEKİLER

YAYIM EKİBİ

ALS	1
BELİRTİ VE BULGULAR	2
PROGNOZ	3
KİMLERDE GÖRÜLÜR?	4
HASTALIĞIN NEDENLERİ	5
GENETİK ETKENLER	6
ÇEVRESEL ETKENLER	7
TEŞHİS	8
TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ	9
İLAÇLAR	10
FİZİK TEDAVİ	11
SOLUNUM PROBLEMLERİ	12
BESLENME PROBLEMLERİ	13
KONUŞMA,DUYGUDURUM VE UYKU PROBLEMLERİ	14
ARAŞTIRMALAR VE DENEYSEL TEDAVİLER	15
HÜCRE İÇİ MOLEKÜLER SÜREÇLERE YÖNELİK TEDAVİLER	16
KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ	17
GEN TEDAVİLERİ	18
ARAŞTIRMALARA NASIL DAHİL OLABİLİRİM ?	19

KAYNAKÇA



YAYIM EKİBİ

Yazar: Pırıl OKAY

Tasarım: Artun Sepken

Danışman: Uzm. Dr. Abdurrahman
NEYAL

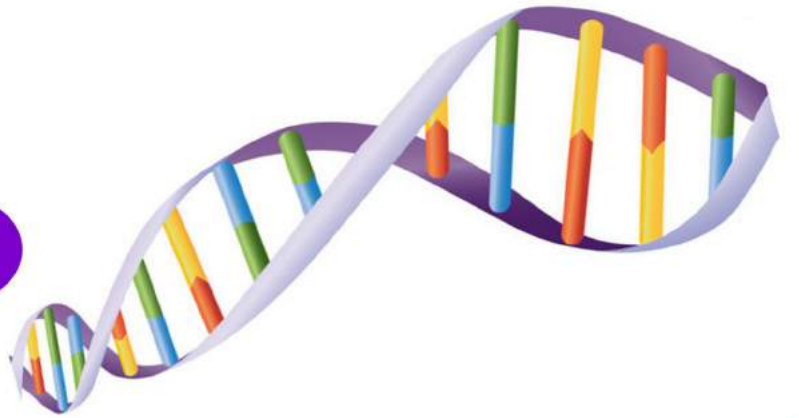


KASDER

**TÜRKİYE
KAS HASTALIKLARI
DERNEĞİ**

ALS

Amyotrofik lateral skleroz ya da ALS; beyin ve omurilikte bulunan, yürüme, konuşma ve çiğneme gibi istemli kas hareketlerinden sorumlu olan sinir hücrelerinin hasarına yol açan ve zamanla kötüleşen bir sinir sistemi hastalığıdır. Vakaların küçük bir kısmında ebeveynlerden kalıtsal geçiş olsa da çoğu zaman hastalığın ortaya çıkış sebebi bilinmemektedir, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde, ALS hastalığının ilerlemesini durdurmak ya da geriye çevirmek için etkili bir tedavi yoktur fakat çok sayıda araştırma devam etmektedir.



BELİRTİ VE BULGULAR

Uzuvlarda görülen bölgesel kas güçsüzlüğü, kol, bacak, omuz veya dilde kas seğirmeleri, kas krampları, konuşma, çiğneme ve yutmada zorluk, ALS hastalarında görülen bulgulardan bazılarıdır. Bu bulgular başta çok hafif olabilir ve yaş, yorgunluk gibi sebeplere bağlanarak gözden kaçabilir.

Kas güçsüzlüğü, hastalığın erken döneminde genellikle el ve kollarda görülür ve hasta, düğme ilikleme ve yazı yazmak gibi günlük işlerde zorlandığını fark edebilir. Semptomlar başlangıçta bir bacağı da etkileyebilir. Bu durumda, hasta düz bir çizgi üzerinde yürümekte zorlanabilir ya da çok sık tökezleyebilir. İlk bulgular kollarda veya bacaklarda görüldüğünde, buna "uzuv başlangıçlı ALS" denir ve vakaların yaklaşık 3'te 2'si bu şekildedir.

Vakaların 3'te 1'i ise "bulbar başlangıçlı ALS" denilen, beynin medulla oblongata veya soğanilik olarak adlandırılan en arka bölümünü içeren türüdür. Bu hastalarda görülen ilk semptomlar konuşma bozukluğu, çiğneme ve yutmada zorluktur.

Etkilenen motor nöron gruplarına bağlı olarak, ortaya çıkan bulguların sırası ve hastalığın ilerleme hızı değişkenlik gösterir. Hastaların %15-20'sinde sinir hücresi hasarı beynin frontal ve temporal loblarını da kapsar ve frontotemporal demans tablosu ortaya çıkar. Bu hastalarda; davranış, kişilik ve dil becerileri gibi bilişsel işlevler etkilenir.

HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZ)

ALS, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe, kas zayıflığı ve atrofi vücudun bütün bölgelerine yayılır ve şiddeti artar. Bireyler hareket etme, yutma (disfaji), konuşma veya kelime oluşturma (dizartri) ve nefes alma (dispne) ile ilgili sorunlar yaşayabilir. Hastalar zamanla ayakta duramayacak, yürüyemeyecek ve destek olmadan günlük işlerini yapamayacak hale gelirler. ALS'li kişiler ayrıca, diyafram kasının etkilenmesi sebebiyle zamanla nefes almakta zorluk yaşarlar ve solunum destek cihazına ihtiyaç duyarlar.

Hastalığın ileri evrelerine kadar göz ve sfinkter kaslarını uyaran sinir hücreleri etkilenmez. Hastaların mesane kontrolü ile görme, duyma, dokunma gibi duyuları çoğu zaman sağlamdır. ALS, kişilerin akıl yürütme ve problem çözme gibi yüksek zihinsel işlevlerini etkilemediğinden dolayı, hastalar çoğunlukla yaşadıkları sürecin farkındadırlar; bu sebeple korkulu, endişeli veya depresif olabilirler. Bu süreçte hastalara ihtiyaçları olan psikolojik desteğin sağlanması ve gerektiğinde profesyonel yardım alınması çok önemlidir.

ALS hastalarının çoğu; belirtilerin başlamasından itibaren yaklaşık 3 ila 5 sene içerisinde, genellikle solunum yetmezliği sebebiyle vefat eder. Fakat hastaların %10'u, 10 yıl ve daha uzun süre yaşayabilir. İyi bir bakım sayesinde zatürre, derin ven trombozu gibi komplikasyonların önlenmesi ve solunum destek cihazları; hastaların yaşam süresini uzatmaktadır.

KİMLERDE GÖRÜLÜR?

Dünyada her yıl yaklaşık yüz binde 0,6-3,8 yeni hastaya ALS tanısı konmaktadır. Bu da Türkiye'de her yıl yaklaşık 500 ila 3000 yeni hastanın ALS tanısı aldığı anlamına gelir.

ALS, tüm ırklardan ve etnik kökenlerden insanları etkiler. Erkeklerde, kadınlara göre iki kata yakın oranda daha sık görülür. Her yaşta görülebilmesine rağmen, çoğu hastada 50'li yaşların ortalarından 60'lı yaşların sonlarına kadarki zaman diliminde ortaya çıkar.

ALS vakalarının yaklaşık %5-10'u aileseldir, yani bir ebeveyninden kalıtsal olarak geçer. Ailesel ALS hastalığında tespit edilen genler çoğunlukla baskın geçişlidir, yani yalnızca bir ebeveynin hastalık genini taşıması yeterlidir.

ALS vakalarının büyük çoğunluğu (%90'dan fazlası) sporadik olarak kabul edilir; yani hastalık, ilişkili risk faktörleri ya da ailede hastalık öyküsü olmadan rastgele gelişmiştir. Sporadik ALS hastalarının aile üyelerinin hastalık riski biraz yükselmiş olsa da, genel risk çok düşüktür.



HASTALIĞIN NEDENLERİ

ALS'nin ailesel ve sporadik (kalıtsal olmayan) formlarından biri ya da ikisiyle birden bağlantısı gösterilmiş olan 25'ten fazla gen vardır. Bu genlerdeki mutasyonlar, yani aileden aktarılan ya da kendiliğinden meydana gelen kalıcı değişimler, kişiyi ALS hastalığına daha yatkın hale getirebilir.

Bu genler, sinir hücrelerinin içinde farklı süreçlerde görev alan pek çok farklı enzimi üretmeye yararlar. Dolayısıyla bu genlerin yanlış ya da farklı kodlanması, sinir hücrelerine değişik şekillerde zarar verebilir. Örneğin, hücrenin işlevini etkileyen protein ya da RNA gibi önemli moleküllerin hücredeki işleme süreçlerini bozarak hücrede birikmelerine sebep olabilirler. Başka mutasyonlar, sinir hücresinin iskeletini etkileyerek şeklini ve yapısını bozabilir, ya da hücre içindeki cisimlerdeki kimyasal süreçlere zarar verebilir ve hücre için zehirli olan maddelerin açığa çıkmasına sebep olabilirler. Bu mutasyonların etkileri birbirinden farklı olsa da ortak noktaları, motor nöron adı verilen hücrelerin zarar görmesine ve ölümüne yol açmalarıdır. Bu moleküler süreçler, hastalığın belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce gerçekleşmeye başlar. ALS belirtileri ortaya çıktığında, ciddi bir ölçüde motor nöron hasarı (dejenerasyon) çoktan gerçekleşmiştir ve bu maalesef geri dönüşü olmayan bir durumdur.

ALS'yle ilişkili gen mutasyonları; ailesel ALS olgularında %47,7 oranında, sporadik ALS olgularında ise %5,2 oranında saptanmıştır. Yani, ALS hastalarının çok azında hastalıktan sorumlu bir gen mutasyonu tespit edilebilmektedir.

TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

Motor nöronlardaki hasarı tersine çevirecek veya ALS'yi iyileştirebilecek bir tedavi henüz yoktur. Semptomları kontrol etmeye, komplikasyonları önlemeye ve hayat kalitesini artırmaya yönelik tedaviler mevcuttur.



İL AÇLAR

ALS tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) onay verdiği bir ilaç olan Riluzol (Rilutek 50 mg tab) kullanılmaktadır. Bu ilacın, sinir hücreleri arasında mesaj taşıyan glutamat adında bir molekülün seviyelerini düşürerek motor nöron hasarını azalttığı düşünülmektedir¹⁵. Klinik deneyler, ALS hastalarında ortalama yaşam süresinin birkaç ay uzadığını göstermiştir¹⁶. Yutma güçlüğü çeken hastalar için, bu ilacın yoğunlaştırılmış sıvı formu ve dilde eriyen tablet formu da mevcuttur¹.

Doktorlar ayrıca kas krampları ve kas sertliği için kas gevşetici ilaçlar yazabilir. Eklemleri destekleyen kasların güçsüzleşmesine bağlı olarak, omuz kemeri gibi bölgelerde ağrı olursa ağrı kesici ilaçlar reçetelenebilir. Aşırı tükürük ve balgam şikayeti olması durumunda, doktorlar bir hap ya da dil altı damla yazabilir, veya tükürük bezi içerisine botoks yapılmasını önerebilir.

FİZİK TEDAVİ

Fizik tedavi, ALS hastalarının yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları önlemek için çok önemlidir. Yürüme ve bisiklete binme gibi hafif egzersizler, etkilenmeyen kasları güçlendirmeyi sağlarken; esneme hareketleri, ağrılı katılık ve kas kısalmasını önlemeye yardımcı olur. ALS hastalarında, hareketsizliğe bağlı olarak el ve ayaklarda ödem oluşumu ve derin ven trombozu gibi riskler mevcuttur. Bu riskleri önlemenin en iyi yolu, bir fizyoterapist eşliğinde kol ve bacaklara düzenli egzersiz yaptırılmasıdır.



Solunum Problemleri

Hastalık ilerledikçe, diyafram kasının güçsüzleşmesi nedeniyle nefes darlığı (dispne) şikayeti ortaya çıkar. Hasta önce yalnızca fiziksel aktivite sırasında nefes darlığından yakınabilir, daha sonra otururken ve yatarken de solunum sıkıntısı başlar. Hastalar, solunum sıkıntısı nedeniyle geceleri sık sık uyanabilir ve sırt üstü rahat yatamayabilir, gün içinde uykulu olabilir.

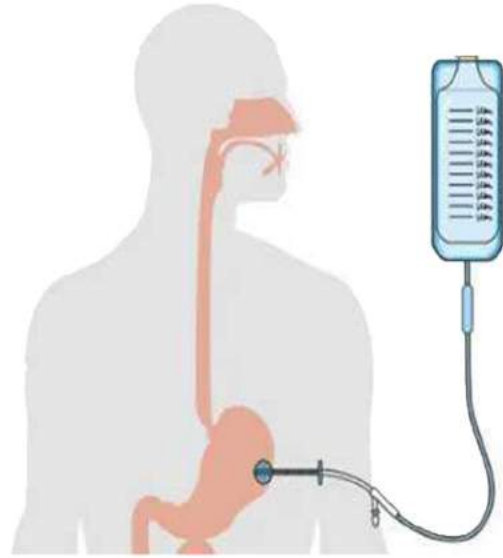
Burun ve ağız üstüne takılan bir maskeden oksijen desteği sağlayan non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon cihazları, bu hastaların hayat kalitesini artırmaya ve komplikasyonları önlemeye yardımcı olur. Solunum sıkıntısının şiddetine göre, hasta bu cihazları yalnızca ihtiyaç duyduğunda ya da sürekli olarak kullanabilir.

Hastalığın ileri safhalarında hastanın, bir makinenin akciğerleri şişirip söndürdüğü mekanik ventilasyona bağlı olması gerekebilir. Bunun için doktor ağızdan akciğerlere giden bir solunum tüpü yerleştirebilir ya da daha kalıcı bir çözüm için cerrahi olarak boynunda bir delik açıp tüp yerleştirebilir (trakeostomi).

Beslenme Problemleri

Hastalar, yutma zorluğu nedeniyle hızla kilo kaybedebilir, bu da yeterli besin ve su alımı konusunda sıkıntılara yol açar. Çiğnemesi kolay, küçük lokmalarla, protein açısından zengin (et, süt, yumurta, baklagiller vb.) dengeli ve düzenli öğünler ayarlanması önemlidir.

Yutma zorluğundan dolayı, yemek parçaları ve tükürük gibi sıvıların hastanın ciğerlerine kaçması (aspirasyon) riskli bir durumdur, çünkü boğulma ve akciğer enfeksiyonlarına (zatürre) sebep olabilir. Hastanın artık yemek yiyememeye başladığı durumda doktorlar bu riskleri azaltmak için cerrahi olarak bir beslenme tüpü (PEG) takılmasını önerebilir.



KONUŞMA,DUYGUDURUM VE UYKU PROBLEMLERİ

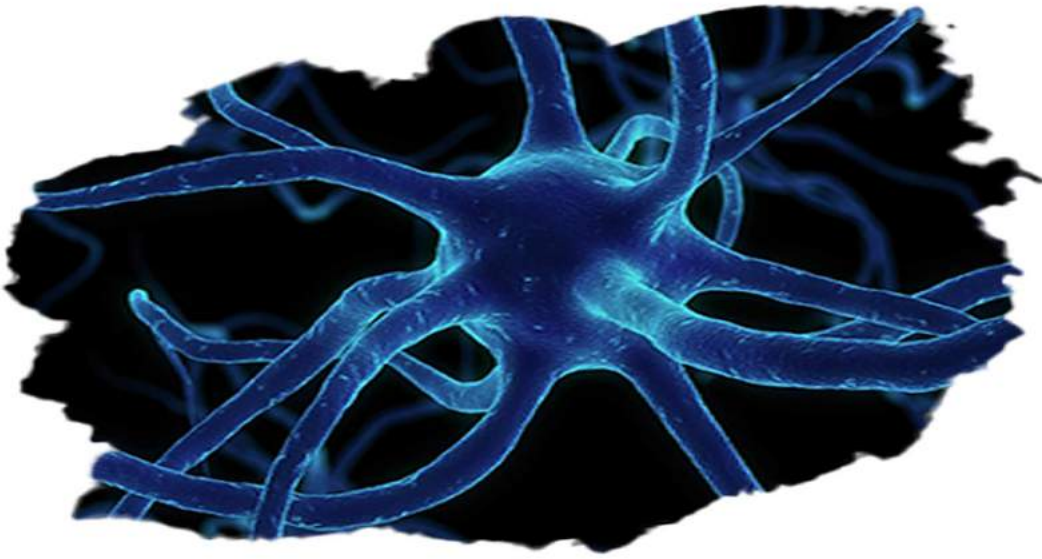
Konuőmayı sağlayan kasların etkilenmesi sebebiyle, ALS hastaları iletiőim kurmakta zorluk yaőayabilirler. Konuşma terapistleri, hastaların daha yksek sesle ve anlaşılır iletiőim kurmasına yardımcı olabilirler. Fakat, hastalığın ilerlemesi sebebiyle bu tedaviler ancak kısa srereli etkili olabilmektedir. Hastaların ses őiddetini ykseten cihazlar ya da göz hareketleriyle iletiőim kurmalarını sağlayan bilgisayarlar mevcuttur ve gvn geętikęe bu teknolojiler geliőmektedir.

ALS, kişilerin akıl yurütme ve problem çözme gibi yksek zihinsel işlevlerini etkilemediğinden dolayı, hastalar çoğunlukla yaşadıkları srerinin farkındadırlar; bu sebeple korkulu, endişeli veya depresif olabilirler⁵. Bunun yanında, ALS bazı hastaların frontopontin motor nronları denilen bir grup sinir hücresini etkileyerek, beklenmedik aşırı gülme ya da ağlama őeklinde duygusal patlamalara sebep olabilmektedir. Bu, kalıcı bir durumdur ve bazı tür antidepressan ilağlarla kontrol edilebilmektedir. Hastanın duygu durumundaki değişikliklerin doğru teşhis ve tedavisi için bir nörolog ya da psikiyatri uzmanına danıőılmalıdır.

Uyku problemleri, ALS hastalarında sıkça karőılaőılabilen bir durumdur. Hastanın őikayetlerinin kaynağı tespit edilmeye çalıőılmalıdır. Solunum zorluğu varsa, uygun solunum destek cihazları kullanılmalıdır. Hastanın yatak konforunun sağlanmasına dikkat edilmelidir. Doktor tavsiyesiyle kullanılması gereken bazı antidepressan ya da hipnotik ilaçlar, uyku őikayetlerinin çözölmesine yardımcı olabilir.

ARAŞTIRMALAR VE DENEYSEL TEDAVİLER

Gelişen genetik dizileme teknolojileri, son 30 yıl içerisinde ALS hastalığının oluşumundaki moleküler süreçlerle ilgili bildiklerimizi hızla artırdı. Bilim insanları bu sayede; motor nöron hasarını ve ölümünü yavaşlatan, durduran ve geri döndüren tedaviler geliştirmek için çalışmalar yapıyor. Umut vadeden tedaviler, temelde üç farklı yöntem üzerine odaklanıyor.



HÜCRE İÇİ MOLEKÜLER SÜREÇLERE YÖNELİK TEDAVİLER

ALS hastalığında, motor nöronların hasar görmesine sebep olan pek çok hücre içi süreç rol oynamaktadır. Bu süreçleri hedef alan pek çok deneysel tedavi üzerinde çalışılmaktadır.

AMX0035 isimli ilaç, günümüzde en çok umut vadeden tedavilerden biridir. Bu ilaç, tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) ve sodyum fenilbutirat (PB) adında iki madde içerir. TUDCA, hücrelerde enerji üreten mitokondri adlı cisimciğin düzgün çalışmasına ve hücre içinde biriken reaktif maddelerin zehirlenmesine yardımcı olur. PB, hücredeki proteinlerin normal şeklini almasını sağlayarak sinir hücresi hasarına sebep olan protein birikimlerini engeller.

AMX0035 ilacının, CENTAUR isimli Faz 2/3 klinik çalışması tamamlanmıştır. İlacın, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve hastaların yaşam beklentisini uzattığı bu çalışmada gösterilmiştir. Fakat Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilaca onay vermek için, planlanan ek bir Faz 3 klinik çalışmasının daha tamamlanmasını beklemektedir. Hastalar ise, yaşam beklentisinin birkaç ay uzamasının bile kendileri için önemli bir etki olduğunu söyleyerek, FDA'nın ilaca bir an önce onay vermesini talep etmektedir.

Faz 2 klinik çalışmaları devam eden CNM-Au8 tedavisi, mitokondrideki enerji üreten biyolojik tepkimeleri desteklemeye ve hücre metabolizmasının zehirli yan ürünlerini ortadan kaldırmaya yardımcı olan nanokristal altın süspansiyonu içerir. Prisdopidine, faz 2/3 klinik çalışma aşamasında olan küçük bir moleküldür. Sinir sistemini ALS gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumaya yardımcı olduğu düşünülen sigma-1 reseptörüne bağlanır. GM6, ALS hastalarında Faz 2 klinik çalışması tamamlanmış bir moleküldür. Diğer tedavilere kıyasla, tek değil birden fazla sürece etki ederek motor nöron hasarını yavaşlatır.

Kök Hücre Tedavileri

Kök hücreler, bölünüp çoğalabilen ve vücuttaki her türlü hücre çeşidine dönüşebilen hücrelerdir. Kök hücre tedavileri, sinir hücreleri gibi kendini yenileyemeyen hücrelerin zarar gördüğü hastalıklar için umut vadeder.

NSI-566 isimli deneysel bir tedavide; fetal omurilik kaynaklı sinir kök hücreleri, ALS hastalarının omurilik sıvısına verilerek orada yetişkin sinir hücrelerine (nöron) dönüştürülür. Bu sinir hücrelerinin, hastanın beyin ve omuriliğindeki hücrelerle bağlantılar kurarak; ALS'deki motor nöronları çevrelemesi ve destekleyici proteinler üretmesi amaçlanır.

NSI-566 tedavisinin Faz 1 ve 2 klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Sonuçlar, NSI-566 tedavisi alan ALS hastalarının fonksiyonel değerlendirme ölçeği sonuçlarının daha iyi olduğunu fakat beklenen yaşam süresinde anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Yakın zamanda Faz 3 klinik çalışmaların başlaması öngörülmektedir.

Merkezi sinir sisteminin (beyin ve omurilik) destekleyici hücreleri olan astrositlerin, ALS hastalığında önemli bir rolü olduğu keşfedilmiştir. Astrositlerin salgıladıkları bazı proteinler, motor nöronların hasar görmesini önler. ALS için geliştirilen **AstroRx**, **CNS10-NPC-GDNF** gibi bazı tedavilerde, hastaların omurilik sıvısına, sağlıklı astrositlere dönüşecek olan kök hücreler ya da kök hücrelerden elde edilen sağlıklı astrositler enjekte edilir. Bu sayede motor nöronların hayatta kalmasının sağlanacağı ve ALS hastalığının ilerlemesinin geciktirilebileceği umulmaktadır.

Bu tedavilerin etkinliği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. AstroRx klinik çalışmaları Faz 1/2, CNS10-NPC-GDNF ise Faz 1 aşamasındadır.

Gen Tedavileri

Gen tedavisi, genetik defektlerin düzeltilmesi amacıyla vücut hücrelerine genetik kod aktarımı olarak tanımlanabilir. Eksik genlerin yerine konması, hatalı genlerin susturulması ve bazı genlerin işlevlerinin değiştirilmesi için gen tedavileri geliştirilebilir. Gen tedavilerinin insan hastalıklarında kullanımı henüz çok sınırlıdır.

Tofersen adlı deneysel bir gen tedavisi, ailesel ALS vakalarının belli bir genetik alt türü için geliştirilmektedir. SOD1 geninde mutasyon görülen ALS hastalarında, SOD1 proteini hatalı üretilir ve sinir hücrelerinde birikerek ölümüne yol açar. Tofersen bu hastalarda, hatalı SOD1 proteinini kodlayan genetik kodu susturarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlar.

Faz 1 klinik çalışmalar, Tofersen'in ciddi bir yan etkiye yol açmadığını göstermiştir. Tofersen, Faz 3 klinik çalışma aşamasındadır.

Engensis, hepatosit büyüme faktörü (HGF) adı verilen bir proteinden daha çok üretme talimatları taşıyan bir gen tedavisidir. HGF, pek çok başka işlevin yanı sıra, kas kaybını (atrofi) engelleyen ve sinir hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyen bir moleküldür. Bu tedaviyle, HGF üretiminin artırılarak ALS hastalarındaki istemli kas kontrol kaybının yavaşlatılması amaçlanır.

Faz 1/2 klinik çalışmalar, Engensis'in ALS hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini ortaya koymuştur. Tedavi şimdi REVİV-ALS-1A isimli Faz 2a klinik çalışma sürecindedir.

ARAŞTIRMALARA NASIL DAHİL OLABİLİRİM ?

Ülkemizde incelemede olan ve yürütölen klinik araştırmalara ait bilgilere **Klinik Araştırmalar Portalı** (<https://kap.titck.gov.tr/>) **üze-
rinden ulaşılabilir.**

klinik
araştırmalar

KAYNAKÇA

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2021. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet. [online] <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-ALS-Fact-Sheet>>
2. Brown, R. and Al-Chalabi, A., 2017. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 377(2), pp.162-172.
3. Bang, J., Spina, S. and Miller, B., 2015. Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), pp.1672-1682.
4. Niedermeyer, S., Murn, M. and Choi, P., 2019. Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest*, 155(2), pp.401-408.
5. Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., et al., 2007. Depression and Anxiety in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Drugs*, 21(4), pp.279-291.
6. Hardiman, O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol* 258, 359–365 (2011).
7. Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86:496-501.
8. Aktekin, M. and Uysal, H., 2020. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Turkish Journal Of Neurology*, 26(3), pp.187-196.
9. Nguyen, H., Van Broeckhoven, C. and van der Zee, J., 2018. ALS Genes in the Genomic Era and their Implications for FTD. *Trends in Genetics*, 34(6), pp.404-423.
10. Wang H, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol* 2011;68: 207-13.
11. Calvo A, Canosa A, Bertuzzo D, et al. Influence of cigarette smoking on ALS outcome: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1229-33.
12. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;7: 181-93.
13. Beard JD, Engel LS, Richardson DB, et al. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology. *Environ Int* 2016;91: 104-15.
14. Larson ST, Wilbur J. Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020 Jan 15;101(2):95-108.
15. Shaw, P.J., Ince, P.G. Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 244, S3-S14 (1997). <https://doi.org/10.1007/BF03160574>
16. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994, 330:585-591.