

## Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) történelmi áttekintése

### Historical overview of amyotrophic lateralsclerosis (ALS)

**Dr. Benedek Péter** neurológus szakorvos

Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

[benedekp94@gmail.com](mailto:benedekp94@gmail.com)

*Initially submitted May.09, 2025; accepted for publication Sept.30.2025*

#### Abstract

Amyotrophic lateralsclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease, representing a major medical challenge today due to its rapid progression and poor prognosis. This article reviews the historical and pathological milestones of ALS, from Jean-Martin Charcot's first description to modern genetic discoveries (SOD1, TDP-43, C9orf72). It also presents therapeutic advances from the introduction of riluzole to targeted genetic therapies, highlighting the complex pathomechanism of the disease and future research directions.

**kulcsszavak:** amyotrophiás lateralsclerosis (ALS), motoneuron betegség, neurodegeneráció, Lou Gehrig-kór, Jean-Martin Charcot, familiáris ALS (fALS)

**keywords:** amyotrophic lateralsclerosis (ALS), motor neuron disease, neurodegeneration, Lou Gehrig-disease, Jean-Martin Charcot, familial ALS (fALS)

#### Bevezetés

A motoneuron betegségeknek több formáját különböztethetjük meg attól függően, hogy a kórkép az felső vagy alsó motoneuronokat, végtagi vagy bulbaris izmokat érinti leginkább. Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) a motoneuron betegségek közül a leggyakoribb és talán legjobban ismert, progresszív neurodegeneratív betegség, amely típusos esetben az alsó és felső motoneuronok, azaz az agykéreg és a gerincvelő elülső szarvának motoneuronjainak együttes pusztulásával jár. Az ALS során ezen neuronok fokozatos pusztulása következtében az izmok gyengülnek és elsorvadnak (amyotrophia), a gerincvelő oldalsó kötegében futó corticospinalis rostok pusztulásának köszönhetően a gerincvelői oldalsó köteg gliosison, azaz kötőszövetes átalakuláson és hegesedésen megy át, innen a „lateralsclerosis” kifejezés.

A neuronpusztulás következtében létrejövő izomgyengeség mind a végtagi, mind a garat- és gégeizmokat, nyelvet, továbbá légzőizmokat is érinti, amely miatt a betegség végtaggyengeséggel, nyelési- és beszédnehezítettséggel, a betegség előrehaladtával pedig légzési elégtelenséggel jár. Az ALS egy igen rossz prognózisú, gyorsan progrediáló betegség, az esetek nagy részében az átlagos túlélési idő a diagnózis felállításától számítva 2-5 évre tehető, a mortalitás javarészt az előrehaladott betegségekre jellemző légzési elégtelenség eredménye. <sup>[1]</sup>

Az ALS ritka betegségnek számít, világszerte évente nagyjából 1-2 új esetet írnak le 100.000 lakosra vetítve, a betegség prevalenciája pedig 4-6/100 000 fő. <sup>[2]</sup> Az esetek 90%-a sporadikus, azaz családi halmozást nem mutat, míg az esetek akár 5-10%-ában kimutatható családi halmozódás vagy valamilyen örökletes etiológia. <sup>[3]</sup> A betegség világszerte előfordul, és jellemzően 40-70 éves kor között jelentkezik, valamivel gyakoribb a férfiak körében.

A tudomány mai állása szerint a betegség nem gyógyítható, de bizonyos kezelések, gyógyszerek és támogató terápiák képesek lassítani a betegség lefolyását, valamint javítani az életminőséget és meghosszabbítani a túlélést. Az utóbbi években a progresszív lefolyás, magas mortalitás és a betegség életminőségre való hatása miatt intenzív kutatások folynak az ALS patomechanizmusának feltárására és hatékonyabb terápiás lehetőségek kidolgozására. Az ALS nemcsak orvosi kihívást jelent, hanem történetileg is figyelemre méltó betegség, amelyhez olyan ismert személyek nevei kötődnek, mint Lou Gehrig és Stephen Hawking. A betegség történetének áttekintése segít megérteni, hogyan alakultak ki a mai diagnosztikai és terápiás megközelítések.

### A betegség első leírása

Bár már az ókorban is ismert volt olyan betegség, amely izomgyengeséggel, progresszív paralízissel járt, de ezek természetét nem ismerték. A modern neurológia alapjainak lefektetéséig nem történt pontos klinikai megfigyelés.

A 19. század neurológusai már egyértelműen felismerték a progresszív izomgyengeséggel és izomatropfiával járó tünettant, annak ellenére, hogy az adott kórképek még nem kerültek leírásra és nem tudták a folyamat pathomechanizmusát.

Az ALS felfedezésében többek között olyan neves neurológusoknak is kitüntetett szerepe volt, mint Bell, Aran, Charcot, Duchenne, Erb, Gowers, Lockhart Clarke és Brain. A neurológia atyjai közt is számon tartott szakemberek különálló kórképet sejtettek a ma már amyotrophiás lateralsclerosisként ismert betegség tüneteinek mögött, azonban nem értettek egyet a definíciójában és pathofiziológiájában<sup>[4]</sup>. Francois Aran és Amand Duchenne már 1848-ban publikált 11 betegről, akik progresszív izomgyengeséggel és izomvesztéssel járó kórképben szenvedtek, a betegségük hátterében neurológiai okot feltételezve. Ezt a betegséget akkor „progresszív muszkuláris atrófiának” (PMA) nevezték el. Charcot szorosan együttműködött velük, a kórképet Aran-Duchenne típusú izomgyengeségnek is nevezte<sup>[5]</sup>. Bár Duchenne izombetegségnek gondolta a PMA-t, 1853-ban Cruveilhier bizonyította legelsőként, hogy a betegség neurogén eredetű, mégpedig az említett betegek boncolása során leírt gerincvelői elülső gyökök és perifériás motoneuronok pusztulása révén.

Közel 20 évvel később, Jean-Martin Charcot és Joffroy nevéhez köthető az első ALS esetek leírása 1869-ben, azonban ekkor még nem különálló neurológiai kórképként tartották számon, de már felfedezték PMA betegek boncolását követően, hogy a gerincvelői oldalsó köteg és pályáinak pusztulása gyakran kimutatható a PMA-ban szenvedő betegek esetében. Az ilyen esetekben nemcsak progresszív izomsorvadást és gyengeséget, hanem spaszticitást, élénk, fokozott vagy akár súlyos atrophia ellenére is megtartott mélyreflexeket, továbbá kóros reflexeket, azaz piramis jeleket is észleltek a beteg vizsgálata során.

Később, 1874-ben Charcot már önálló klinikai szindrómaként számolt be azokról az esetekről, ahol gerincvelő elülső szarvában elhelyezkedő perifériás, más néven alsó motoneuronokon túl a centralis, azaz felső motoneuronok is pusztultak a motoros kéregben és gerincvelő oldalsó szarvában. Tulajdonképpen így 1874-re tehető az ALS, mint különálló neurológiai kórkép leírása.<sup>[6]</sup> Elismerve Charcot munkásságát, kezdetben Charcot-sclerosisként vagy Charcot-betegségként is emlegették az újonnan felfedezett kórképet. A Charcot által az 1860-as évek végén elindított, „Tuesday lessons” néven ismertté vált tudományos referátumok segítették

munkáját az ALS pathofiziológiai hátterének felfedezésében.<sup>[7]</sup> Amellett, hogy leírta az első ALS betegeket, Charcot munkája elengedhetetlen volt az ALS és PMA közötti patofiziológiai eltérések megértésében is. Ő világított rá, hogy a PMA klinikailag leginkább az alsó motoneuronok, míg az ALS a felső és alsó motoneuronok együttes degenerációjával jár. Ennek ellenére PMA esetén is látható pathohisztológiai vizsgálattal a felső motoneuronok degenerációja, így a megnevezések inkább klinikai diagnózisként használatosak.

Szintén a motoneuron betegségek közé tartozik a primer lateralsclerosis (PLS), amely az előbb említett két másik motoneuron betegség típusával (PMA és ALS) ellentétben főként a felső motoneuronok izolált pusztulásával jár. Bár Charcot a felső motoneuronok pusztulását már az 1860-as évek végén leírta az ALS kapcsán, a PLS-t csak később, a 20. század első felében írták le, mint különálló motoneuron betegség. 1945-ben Stark és Moersch írta le az első nagyobb számú esettanulmányt, olyan betegekről, akik az ALS-től különbözően lassabban progrediáló, distalis kezdetű, felszálló jellegű, csak felső motoneuron érintettséggel jellemző tüneteket mutattak.<sup>[8]</sup> Mind a pusztán alsó motoneuron érintettséggel járó PMA és felső motoneuron érintettséggel járó PLS kedvezőbb, kevésbé progresszív motoneuron kórkép a klasszikus ALS-hez képest.

### **A motoneuron betegség hisztopathológiájának és legfontosabb genetikai eltérések felfedezésének története**

Ahogy arról fentebb szó volt, Charcot az 1860-as évek végén leírta a motoneuron betegségek, ALS hisztopathológiai alapjait azáltal, miután megfigyelte a gerincvelő oldalsó kötegének sorvadását és hegesedését, továbbá a gerincvelő elülső szarvában helyet foglaló alfa-motoneuronok pusztulását. Az itt elhelyezkedő neuronok elvesztik a myelin hüvelyüket, atrophizálnak, majd hegesedés, azaz gliaszövetes átalakulás, gliosis megy végbe. Egyes betegek esetében csak a corticospinalis pályát alkotó felső motoneuronok, míg más betegek esetében csak a perifériás motoneuronok pusztulását látta szövettani vizsgálatokkal, ezzel gyakorlatilag lefedtetve a PLS és PMA későbbi elkülönítésének alapjait.

### **Bunina-teszt felfedezése (1962)**

1962-ben Bunina két familiáris ALS-ben elhunyt beteg vizsgálata során fedezte fel a gerincvelői és agytörzsi motoneuronokban a később róla, Bunina-tesztnek elnevezett intracelluláris zárványtesteket.<sup>[9]</sup> A Bunina-teszt szövettani felfedezése kulcsszerepű volt az ALS hisztopathológiai története szempontjából, ezeket manapság a betegség specifikus patológiai zárványtestének tekintik, bár nem minden esetben mutathatók ki. Bunina eleinte ezeket a zárványokat egy neurotrop vírusnak hitte, későbbi kutatások és elektronmikroszkópos vizsgálatok bebizonyították, hogy a betegség nem fertőző, nem átvihető.

### **Ubiquitin-pozitív zárványok felismerése (1988)**

Az 1950-es évektől kezdve egyre inkább lehetőség nyílt részletesebb, nagyobb felbontású szövettani vizsgálatokra az elektronmikroszkópia térhódításával. A motoneuronokban felhalmozódó granuláris és filamentózus fehérjeaggregátumok megismerésével kiderült, hogy ezek gyakran úgynevezett ubiquitin-pozitív zárványok, melyek a neuronális, sejtszintű stressz és fehérje homeosztázis zavara miatt alakulnak ki.<sup>[10]</sup> Majd az 1980-as évektől specifikus immunhisztokémiai antitestek is megjelentek, melyek lehetővé tették a különböző fehérjeaggregátumok (pl.: neurofilamentek, ubiquitin) kimutatását.<sup>[11]</sup>

**SOD1-mutációk és kapcsolódó aggregátumok (1993–2000)**

Az ALS asszociált genetikai mutációk felfedezése előtt is már egyértelmű volt, hogy egyes esetek családi halmozást mutatnak, ezeket az eseteket nevezzük familiáris ALS-nek (fALS). Az első nagy áttörést a familiáris ALS-t okozó genetikai mutációk leírása terén Rosen és munkatársai tették, amikor a SOD1 (superoxide dismutase 1) gén mutációit azonosították fALS esetekben.<sup>[12]</sup> A SOD1 fehérje szabadgyökök eliminációját végzi normál esetben, patogén mutációk révén azonban az instabil fehérje neurotoxikus aggregátumot képez, mely a már fentebb is említett módon neuronpusztuláshoz vezet. Transzgénikus egérmodellezéssel is sikerült a kutatóknak ALS-szerű betegséget, fenotípust előidézni az egerekben ez forradalmasította a további genetikai vizsgálatok térhodítását.

**TDP-43 patológia mint új paradigma (2006)**

2006-ban, ekkor Neumann és munkatársai felfedezték, hogy a sporadikus és a familiális ALS esetek többségében is jelen van a TDP-43 („TAR DNA-binding protein 43”) nevű, kóros citoplazmatikus fehérjeaggregátum.<sup>[13]</sup> A TDP-43 fehérje normálisan a sejtmagban helyezkedik el, ahol RNS szabályozó funkciót lát el. ALS-ben a fehérje citoplazmába kerül, ahol hiperfoszforiláción, ubiquitináción, majd ezek következtében konformációváltozáson megy keresztül, ez a fehérje lerakódásához vezet, mely végül az idegsejt működését gátolja és pusztulását fogja okozni. Ez a felfedezés mérföldkőnek tekinthető az ALS és frontotemporalis demencia (FTD) patológiájában, innentől számítható a TDP-43 proteinopathiák, azaz a TDP-43 aggregáció által okozott neurodegeneratív betegségek bevezetése.

**C9orf72 hexanukleotid expanzió (2011)**

Az fALS esetek hátterében leggyakoribb genetikai eltérést 2011-ben fedezték fel, ami nem más, mint a C9orf72 génben létrejövő „GGGGCC” hexanukleotid repeatek expanziója. Normál esetben az említett hexanukleotid régió 2-30 ismétlésben található meg a C9orf72 génben, míg betegséget okozó esetekben akár több száz vagy több ezer repeat detektálható.<sup>[14] [15]</sup> A C9orf72 gén mutációk több útvonalon okoznak idegsejt károsodást. Az expandált régió RNS-é íródik át, majd az a sejtmagban RNS-kötő fehérjék működését gátolva a génexpressziót, magasabb szinten a sejt különböző folyamatait károsítja. Továbbá, a kórosan expandált RNS sejttoxikus, úgynevezett dipeptid repeat proteinné (DPR) transzlálódik, amelyek szintén sejtműködést károsítják. Emellett a C9orf72 variánsok „loss of function”, azaz funkcióvesztő mutációk, melyeknek köszönhetően a C9orf72 fehérje a normál működését nem tudja betölteni.

**Egyéb patológiai fehérjék: p62, optineurin, FUS, TBK1**

2009-től napjainkig további számos gént és azok fehérjetermékét azonosították a fentiekén túl. Ide tartozik például a p62 fehérje, a sequestosome 1 (SQSTM1) gén terméke, mely a korábban már emlegetett ubiquitinált fehérjék autofagoszómák általi lebontásában játszik szerepet. A p62 fehérjezárványok gyakran fordulnak elő együtt TDP-43 pozitív citoplazmatikus zárványokkal.

A FUS nevű nukleáris RNS-kötő fehérje szintén kitüntetett szereppel bír a familiáris ALS-ben, melyet 2009-ben azonosítottak fiatalkori, TDP-43 negatív esetekben.<sup>[16]</sup> FUS gén mutációi hatására a fehérje a citoplazmából nem tud kijutni, aggregálódik, sejthalálhoz vezet. 2010 óta ismert, hogy az optineurin nevű fehérje, amely szintén szerepet játszik a sejtek autofágiájában, az OPTN gén loss of function mutációja ezáltal hasonlóképpen

neuronpusztulást

okozhat.<sup>[17]</sup>

2011-től kezdődően az SQSTM1 gén mutációit familiáris és sporadikus ALS esetekben is leírták.<sup>[18]</sup>

2015 óta ismert, hogy a TBK1 (TANK-1 binding kinase 1) gén is fontos szerepet játszik az autofágiában az OPTN és p62 fehérjék foszforilálása által, ezáltal az örökletes ALS esetekben.<sup>[19]</sup>

A fentebb említett legfontosabb ALS-hez köthető génen túl számos további gén asszociációja ismert, melyek tárháza napjainkban egyre csak bővül.

### **Az ALS kezelésében alkalmazott gyógyszerek története**

#### **Riluzol – az első áttörés (1995)**

Az FDA (Food and Drug Administration) 1995-ben engedélyezte az első ALS elleni gyógyszert, ez volt a riluzole nevű hatóanyag, melyet azóta Rilutek, Sclefic, Tiglutik, Exservan neven is ismerhetünk. A riluzole egy anti-glutamát ágens, amely az ALS pathomechanizmusában feltételezett glutamát általi excitatorikus neurotoxicitást ellensúlyozza a glutamát-kiválasztás gátlásával. 1994-ben Bensimon és munkatársai bizonyították először a riluzole ALS progresszióját lassító, túlélést növelő hatását nagy létszámú, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban.<sup>[20]</sup>

#### **Edaravone – szabadgyökök elleni stratégia (2017)**

Az ALS pathomechanizmusában szintén kiemelt szerepe van a szabad oxigéngyökök általi idegsejtkárosodásnak. Bár az edaravone-t eredetileg stroke kezelésére hozták létre és engedélyezték 2001-ben Japánban, szabadgyököket elimináló hatása miatt ALS-ben is vizsgálni kezdték hatását később. Antioxidáns hatása révén csökkenti a motoneuronokat károsító oxidatív stresszt. Bár a túlélést érdemben a gyógyszer nem hosszabbítja meg, 2017-ben közölték először, hogy korai stádiumú betegek esetén a funkcionális romlást valamelyest lassítja.<sup>[21, 22]</sup>

#### **Relyvrio / AMX0035 (nátrium fenilbutirát + taurourzodezoxikólsav) (2022-2024)**

A kombinált hatóanyagú gyógyszer pontos hatásmechanizmusa ugyan nem volt ismert, a sejten belüli stressz-válasz csökkentése révén feltételezték a neuroprotektív hatást. 2020-ban a „CENTAUR” tanulmány szerint a kombinált készítmény mind funkcionális, mind túlélésben előnyt biztosított a placebohoz képest.<sup>[23]</sup> Később, 2024 áprilisban azonban a gyártó önkéntesen visszavonta a Relyvriot a forgalomból, mivel a Phoenix fázis III vizsgálat nem érte el elsődleges végpontját, nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget az ALSFRS-R funkcionális pontszám alakulásában a Relyvrio és placebo csoport között.

#### **Tofersen (Qalsody) – célzott genetikai terápia SOD1 asszociált ALS-ben (2023)**

Az ALS-ben szenvedő betegek nagyjából 1-2%-nál fordul elő SOD1 mutáció asszociált familiáris ALS. A gyógyszer egy intrathecalisan alkalmazható, antisense oligonukleotid terápia, amely a SOD1 mRNS-t célozza, lebontásával csökkenti a neurotoxikus SOD1 fehérje szintjét. Miller és munkatársai 2020-ban közölték, hogy a gyógyszer csökkentette a liquorban a SOD1 koncentrációt<sup>[24]</sup>, majd 2023-ban gyorsított eljárással hagyta jóvá az FDA a Tofersen terápiát, kizárólag a SOD1 mutáció asszociált ALS-ben szenvedő betegek számára.

## Új terápiák – 2025 és azon túl

Számos új ALS elleni gyógyszer áll kutatás alatt napjainkban, például további genetikai terápiák, autológ őssejt- és T-sejt alapú immunmodulációs próbálkozások, neuroprotektív kis molekulák, ezekkel azonban hosszútávú klinikai eredmények egyelőre nincsenek.

## Összegzés

Az amyotrophias lateralsclerosis (ALS) nem csupán egy ritka neurodegeneratív betegség, hanem egyben az orvostudomány és a társadalom közös kihívása is. Az ALS rendkívül gyors progressziója, a rövid túlélési idő és a beteg életminőségére gyakorolt súlyos hatásai miatt a kórkép folyamatosan a figyelem középpontjában áll. Bár a betegség első leírása több mint 150 évvel ezelőtt történt, és azóta számos patológiai és genetikai áttörés született, ma sincs végleges gyógymód. A riluzol óta bevezetett új terápiák — edaravone, Relyvrio, Tofersen — mind apró, de fontos lépéseket jelentenek egy lassan feltáruló, összetett patomechanizmus megértésében. Az ALS ma is az egyik legaktívabban kutatott terület a neurológiában: a célzott genetikai kezelések és a sejtalapú terápiák új reményt adnak, ugyanakkor rávilágítanak a transzlációs kutatások, a biomarker-fejlesztés és a személyre szabott orvoslás szükségességére.

## Felhasznált szakirodalom

1. MASRORI, P., et al., Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol, 2020. 27(10): p. 1918–1929 DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14393>
2. BROWN, R.H., et al., Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med, 2017. 377(2): p. 162–172 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471>
3. MULDER, D.W., et al., Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 1986. 36(4): p. 511–7 DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.36.4.511>
4. EISEN, A., et al., History of ALS and the competing theories on pathogenesis: IFCN handbook chapter. Clin Neurophysiol Pract, 2024. 9: p. 1–12 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2023.11.004>
5. CHARCOT, J., Contribution à l'étude de l'atrophie musculaire progressive, type Duchenne-Aran. Publications du Progrès médical. 1895: Medical Heritage Library.
6. KATZ, J.S., et al., Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. Neurol Clin, 2015. 33(4): p. 727–34 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.013>
7. GELFAND, T., Tuesdays at the Salpêtrière. "Charcot the clinician: the Tuesday lessons, excerpts from nine case presentations on general neurology delivered at the Salpêtrière Hospital in 1887-88." By Jean-Martin Charcot. Essay review. Bull Hist Med, 1989. 63(1): p. 132–6
8. STARK, F.M., et al., PRIMARY LATERAL SCLEROSIS: A DISTINCT CLINICAL ENTITY. The Journal of Nervous and Mental Disease, 1945. 102(4): p. 332–337 <https://doi.org/10.1097/00005053-194510000-00002>
9. BUNINA, T.L., [On intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1962. 62: p. 1293–9
10. HIRANO, A., Cytopathology of amyotrophic lateral sclerosis: A personal perspective of recent developments. Neuropathology, 1995. 15(1-2): p. 1–6 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.1995.tb00277.x>

11. LEIGH, P.N., et al., Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. *Brain*, 1991. 114 ( Pt 2): p. 775–88 DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.775>
12. ROSEN, D.R., et al., Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 1993. 362(6415): p. 59–62 DOI: <https://doi.org/10.1038/362059a0>
13. NEUMANN, M., et al., Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006. 314(5796): p. 130–3 DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
14. DEJESUS-HERNANDEZ, M., et al., Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 2011. 72(2): p. 245–56 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
15. RENTON, A.E., et al., A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 2011. 72(2): p. 257–68 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>
16. KWIATKOWSKI, T.J., Jr., et al., Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2009. 323(5918): p. 1205–8 DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1166066>
17. MARUYAMA, H., et al., Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 2010. 465(7295): p. 223–6 DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08971>
18. FECTO, F., et al., SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2011. 68(11): p. 1440–6 DOI: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.250>
19. CIRULLI, E.T., et al., Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*, 2015. 347(6229): p. 1436–41 DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa3650>
20. BENSIMON, G., et al., A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*, 1994. 330(9): p. 585–91 DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199403033300901>
21. SAWADA, H., Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2017. 18(7): p. 735–738 DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1319937>
22. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2017. 16(7): p. 505–512 DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30115-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30115-1)
23. PAGANONI, S., et al., Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2021. 63(1): p. 31–39 DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.27091>
24. MILLER, T., et al., Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*, 2020. 383(2): p. 109–119 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003715>