

Epidemiologiskt påvisade samband mellan ALS och faktorer i arbetsmiljön

Lars-Gunnar Gunnarsson

Biträdande professor,
Institutionen för Läkarutbildning,
Örebro Universitet.

Överläkare vid Arbets- och
miljömedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset, Örebro.

Lennart Bodin

Professor emeritus i statistik,
Örebro Universitet

Forskare vid Institutet för
Miljömedicin, Avdelningen för
Interventions- och
implementeringsforskning,
Karolinska institutet Stockholm

Amyotrofisk lateral skleros (ALS)

- **Prevalens** 5 per 100 000 invånare
- **Incidens** 2 per 100 000 invånare och år

- **MND** (motor neuron disorder) är samlingsnamn för den neurodegeneration som drabbar motorneuronen.

- Övre motorneuron består av pyramidbanan som börjar baktill i framlobens hjärnbark och styr viljemässiga rörelser
- Nedre motorneuron för impulserna vidare ner i ryggmärgen

- Vid **ALS** drabbas både övre och nedre motorneuron

- **Pyramidbanan** består av nervsystemets största celler och de har en hög metabol aktivitet.
- Pyramidbanan är extra beroende av väl fungerande cellulära funktioner, avgiftande system och hög kapacitet hos 'free radical scavengers' (binder upp oxiderande/reaktiva syre-molekyler)

Lärdomar från geografiska cluster av ALS

- **Guam** Amerikansk militärbas på 1944.
- **Neurotoxinet BMAA** (beta-N-metylamino-L-alanin) bildas om kottepalm tillreds på för låg värme



Kurland LT. 1957; 32:449-

Gajdusek DC. *Motor-neuron disease in natives of New Guinea*. N Engl J Med 1963;268:474-476.

Lärdomar från geografiska kluster av ALS

- Kluster av ALS 1973-1984 i Skaraborgs län.
54 män med ALS (fördubbling) och framför allt lantbrukare
- 12 andra geografiska kluster av ALS beskrivna
- En exponeringskälla skulle kunna vara kolonier av cyanobakterier i gödselbrunnar
- **Neurotoxinet BMAA** finns också i cyanobakterier



Läkartidningen 2005-04-11

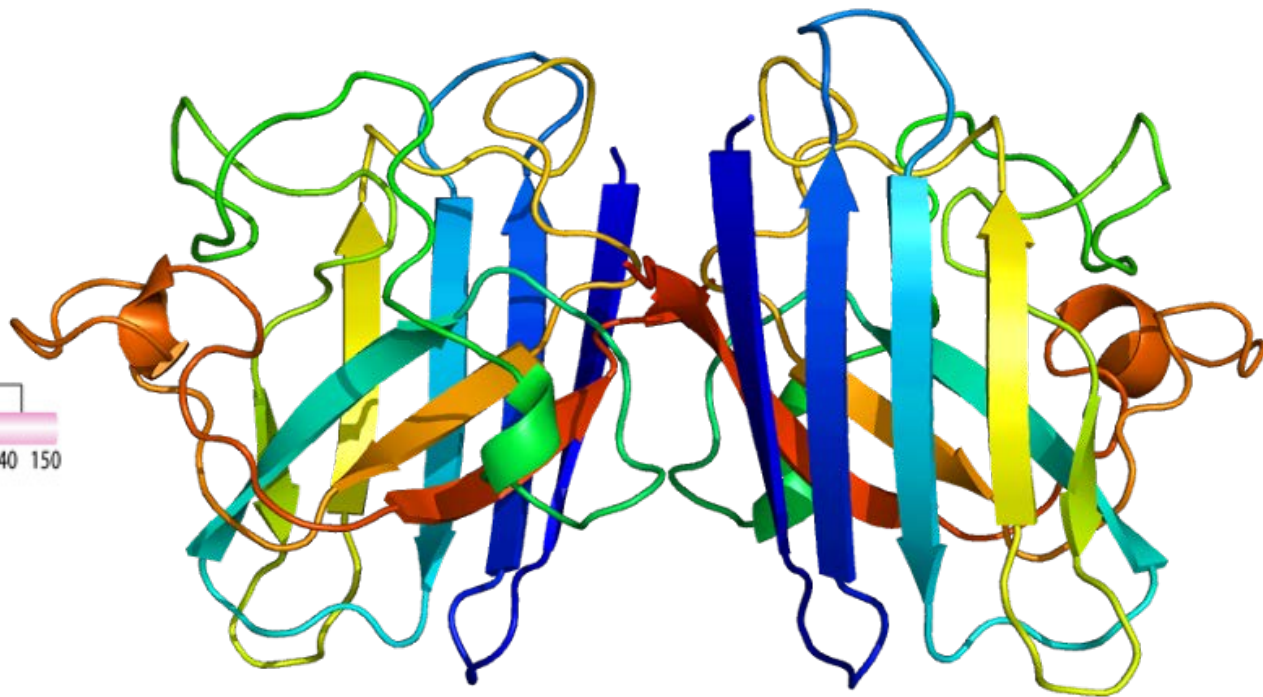
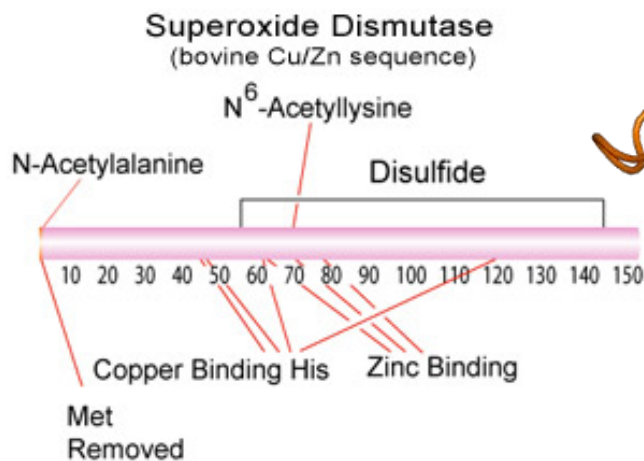
Gunnarsson LG, et al. *An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984*. Neuroepidemiology 1996; 15:142-152.

Caller TA, et al. *Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis and the potential role of BMAA*. Amyotroph Lateral Scler 2012;13:25-32.

Neurotoxiska mekanismer vid ALS

SOD1 (superoxiddismutas)

- Viktigt skydd mot syre-radikaler
- Uppbyggd av två uppsättningar av 153 aminosyra-enheter stabiliserade av en disulfidbrygga
- Kodas från kromosom 21
- > 170 mutationer kända över hela den stora SOD-1-genen

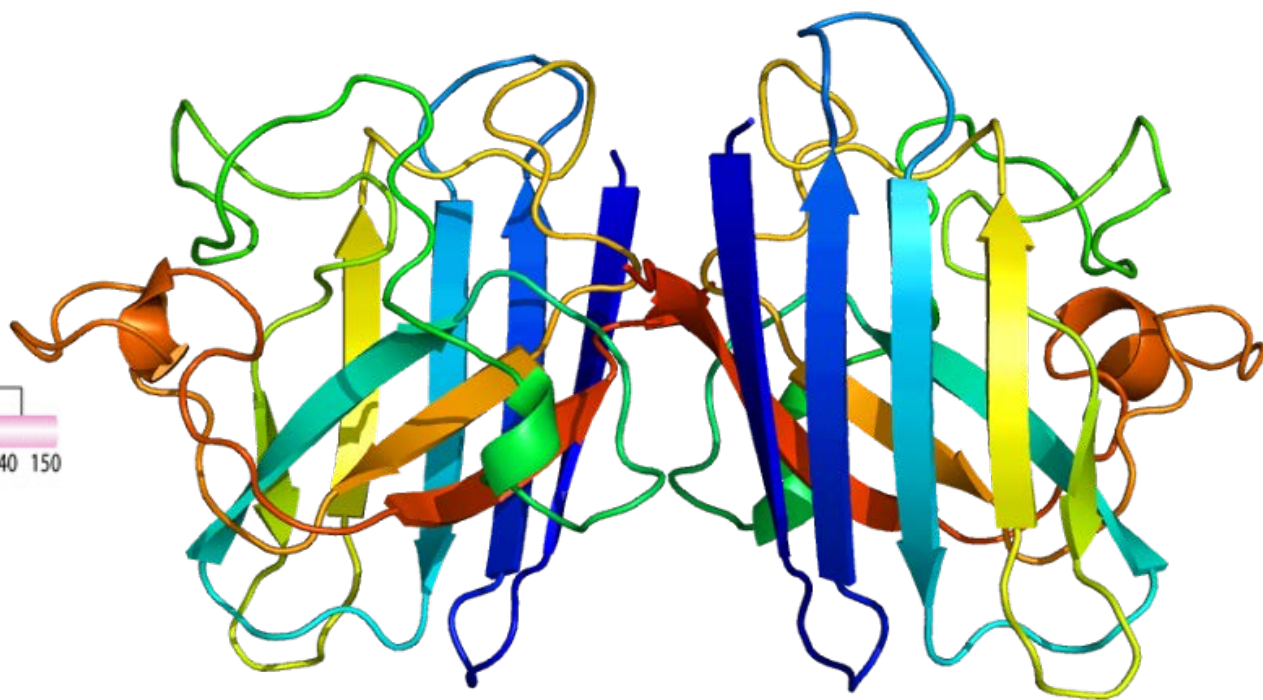
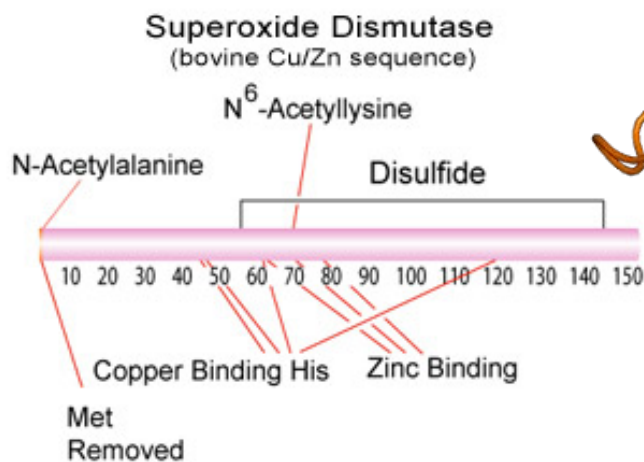


Neurotoxiska mekanismer vid ALS

SOD1 är ett stort protein

Mutationer och toxisk påverkan kan orsaka:

- Felveckat protein skadar nervceller
- Störd elimination av defekt SOD1
- Skadliga kaskadeffekter uppstår i nervcellerna



ALS

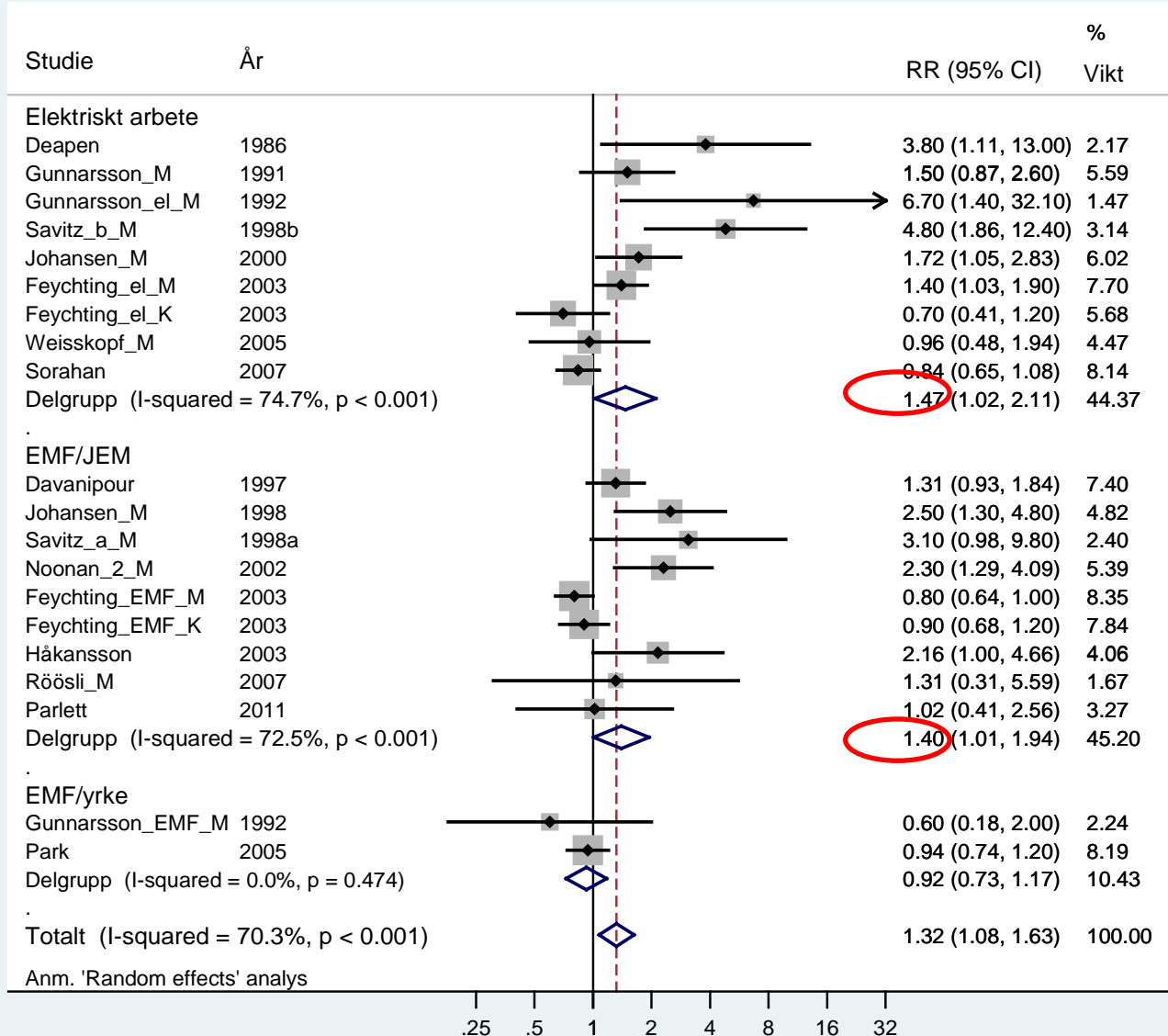
- 346 artiklar primärgranskade
- 109 artiklar lästa

- Kvalitetsgranskning och klassificering m h a SBU-mallar och GRADE Guidelines
 - Studiedesign
 - Diagnostiska kriterier (enl El Escorial presenterat 1990)
 - Bortfall bland fall och referenter – bias (skevhet, selektion)
 - Exponeringsinformation (mätningar, yrkeshygieniker, JEM)
 - Statistiska metoder
 - À priori resultat eller post hoc analyser

- Klassning enligt Armon 2003
 - I – III Inga allvarliga vetenskapliga brister (34artiklar)
 - IV Stora vetenskapliga brister } (27artiklar)
 - V Inga slutsatser kan dras }

- Övriga metodartiklar, översikter och metaanalyser

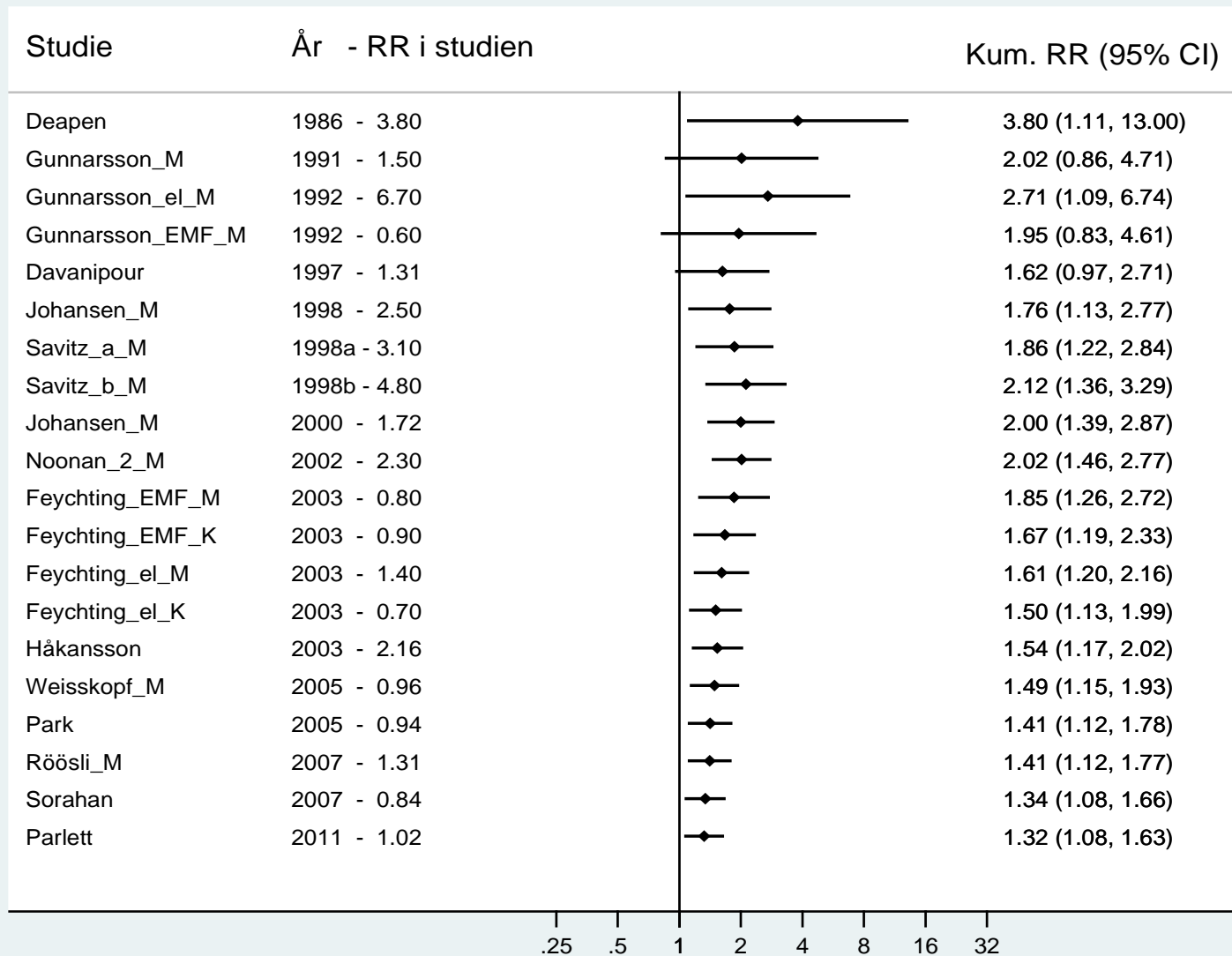
ALS– exponering för Elektromagnetiska fält (EMF) respektive arbete med elektricitet



Anm. 'Random effects' analys

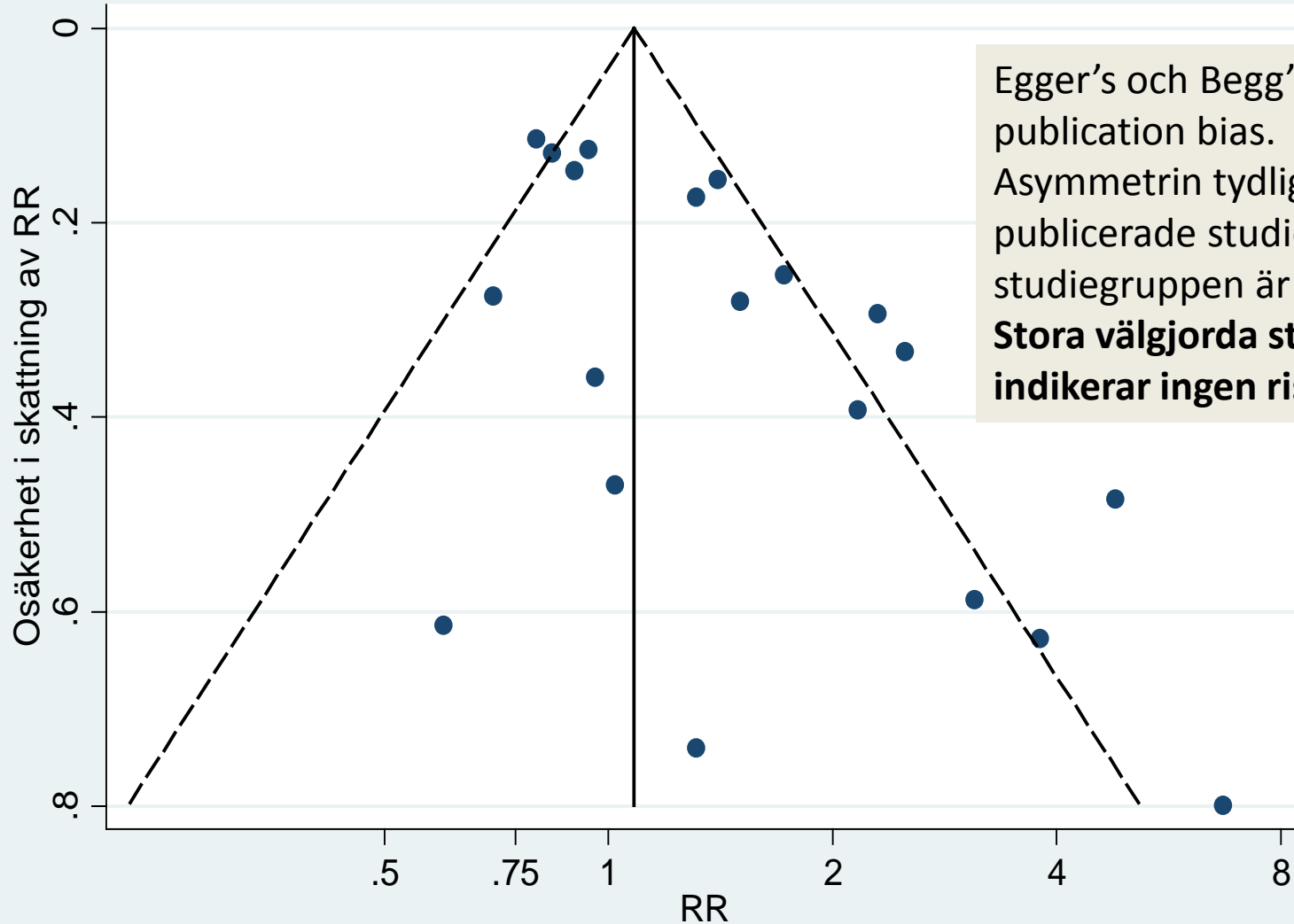
ALS– exponering för EMF eller arbete med elektricitet

Upprepad kumulativ beräkning av relativ risk



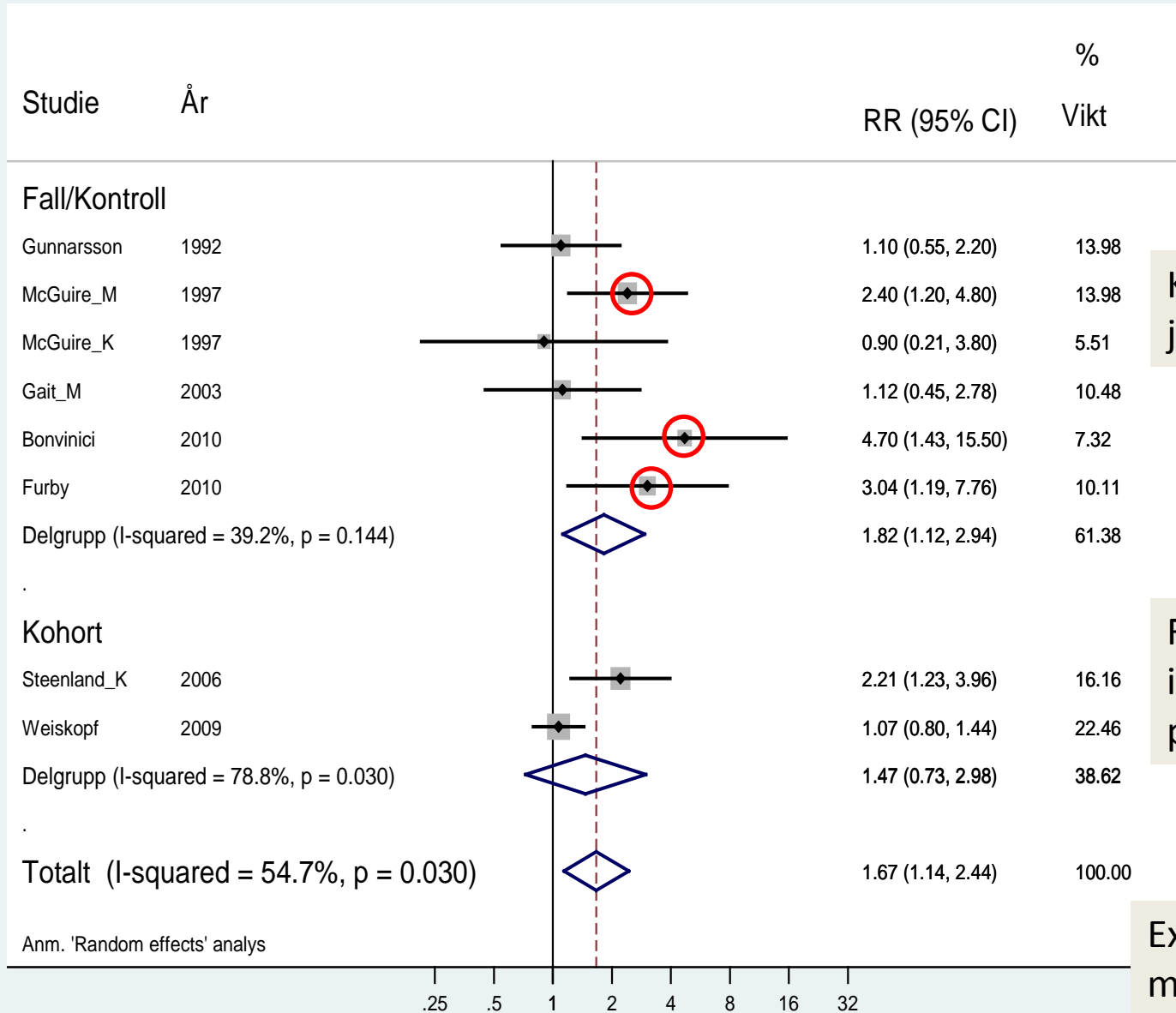
ALS– exponering för Elektromagnetiska fält (EMF) respektive arbete med elektricitet

'Funnel plot' med approximativa 95% konfidensgränser



Egger's och Begg's tester tyder på publication bias.
Asymmetrin tydlig med bortfall av publicerade studier särskilt när studiegruppen är liten!
Stora välgjorda studier efter 2001 indikerar ingen riskökning

ALS– exponering för pesticider och andra kemikalier

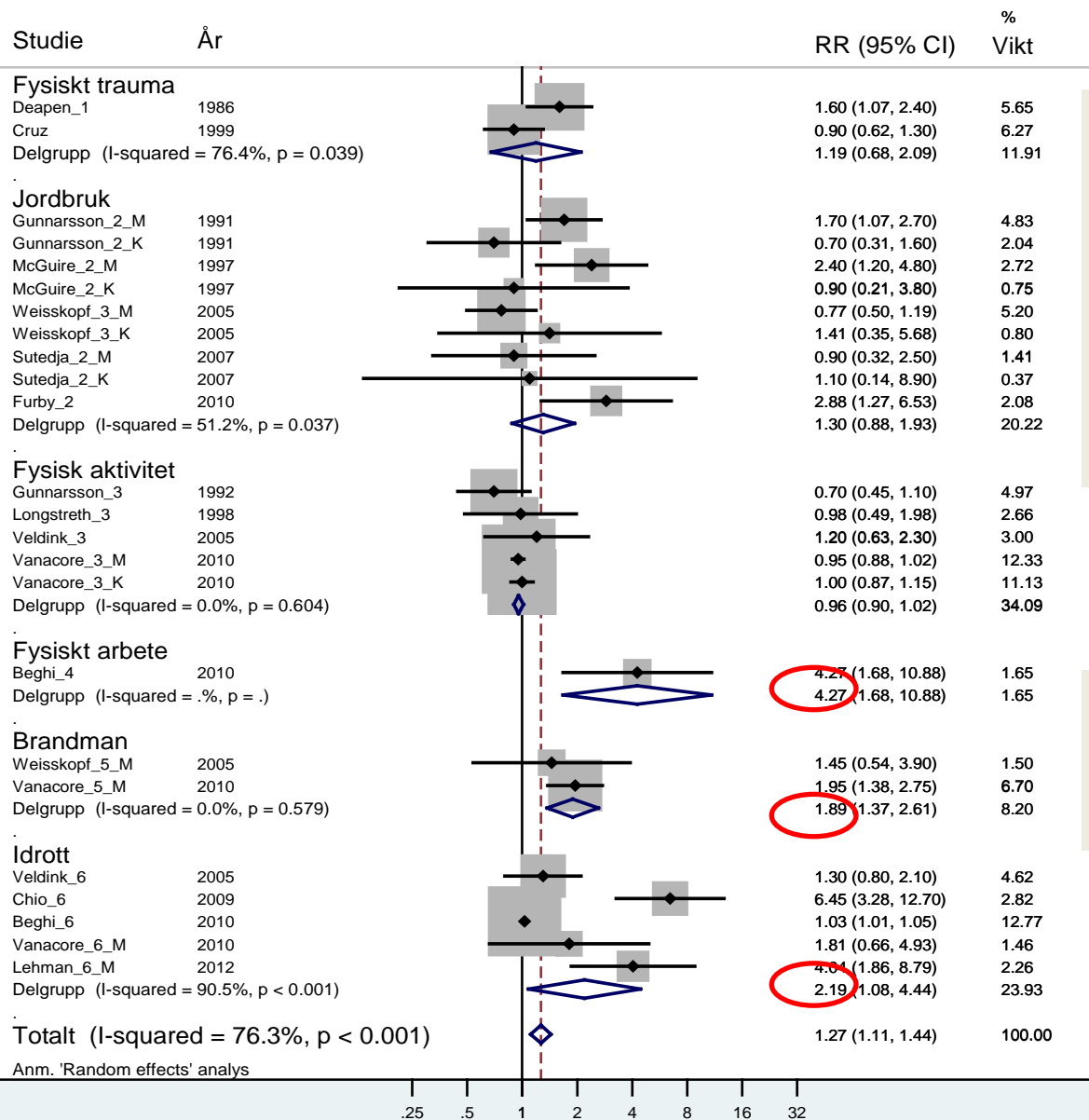


Kemikalier i jordbruksarbete

Funnel plot visar inga tecken på publication bias.

Exponering för metaller RR= 1,37 (0,86-2,20)

ALS– exponering för tungt muskelarbete och muskeltrauma



Egger's och Begg's tester indikerar viss publication bias.

Om nio studier av något lägre vetenskaplig kvalitet utesluts försvinner publication bias: RR män = 1,58 och kvinnor = 0,87

Högsta risken vid extra tungt muskelarbete i kombination med muskeltrauma

ALS – sammanfattning av yrkesmässig exponering



- Tungt och långvarigt muskelarbete ofta i kombination med muskeltrauma ökar risken att drabbas av ALS till minst det dubbla
- Pesticider och andra kemikalier verkar också öka risken
- Sambandets storlek ökar om genetisk disposition för ALS finns
- Exponering för elektromagnetiska fält eller elektriskt arbete kan möjligen öka risken för ALS - 'publication bias' föreligger
- Tre stora registerstudier indikerar att ALS är något vanligare hos kvinnor som arbetat i sjukvård. Dessa resultat behöver testas och verifieras i nya studier