

Aktuell systematisk litteraturgenomgång och metaanalyser indikerar att tungt och långvarigt muskelarbete ofta i kombination med muskeltrauma kan fördubbla risken för att insjukna i ALS. Även exponering för kemikalier (särskilt bekämpningsmedel) verkar medföra en fördubblad risk. Den tidigare diskuterade risken vid exponering för elektromagnetiska fält är sannolikt låg. Sammanvägd analys av exponeringar och resultat indikerar att andra exponeringar än EMF skulle kunna förklara sambandet, t.ex. muskeltrauma till följd av elstötter. I denna artikel ges en sammanfattning kring ALS och riskfaktorer i arbetet av docent **Lars-Gunnar Gunnarsson**, biträdande professor vid Institutionen för Läkarutbildning, Örebro Universitet.

I västvärlden insjuknar i genomsnitt årligen 2 personer/100 000 invånare i ALS (incidens) och prevalensen i Sverige är minst 5 per 100 000 invånare. Medianöverlevnaden har de senaste tre decennierna varit 2–3 år även om ett fåtal patienter kan leva tio år eller längre.

Samband mellan ALS och exponering för elektromagnetiska fält har undersökts i 25 epidemiologiska studier och publicerad metaanalys indikerar ett möjligt samband med relativ risk (RR) 1,26 (95% konfidensintervall 1,10–1,44).¹ Metaanalyser av tio andra studier visar statistiskt signifikant fördubblad risk efter exponering för pesticider.^{2,3}

NYA METAANALYSER AV KVALITETS- KLASSADE STUDIER

Aktuella systematiska litteraturöversikter över epidemiologiska studier saknar evidensbaserad kvalitetsklassning av de artiklar som inkluderats i översikt och metaanalys. Detta är ett problem efter-

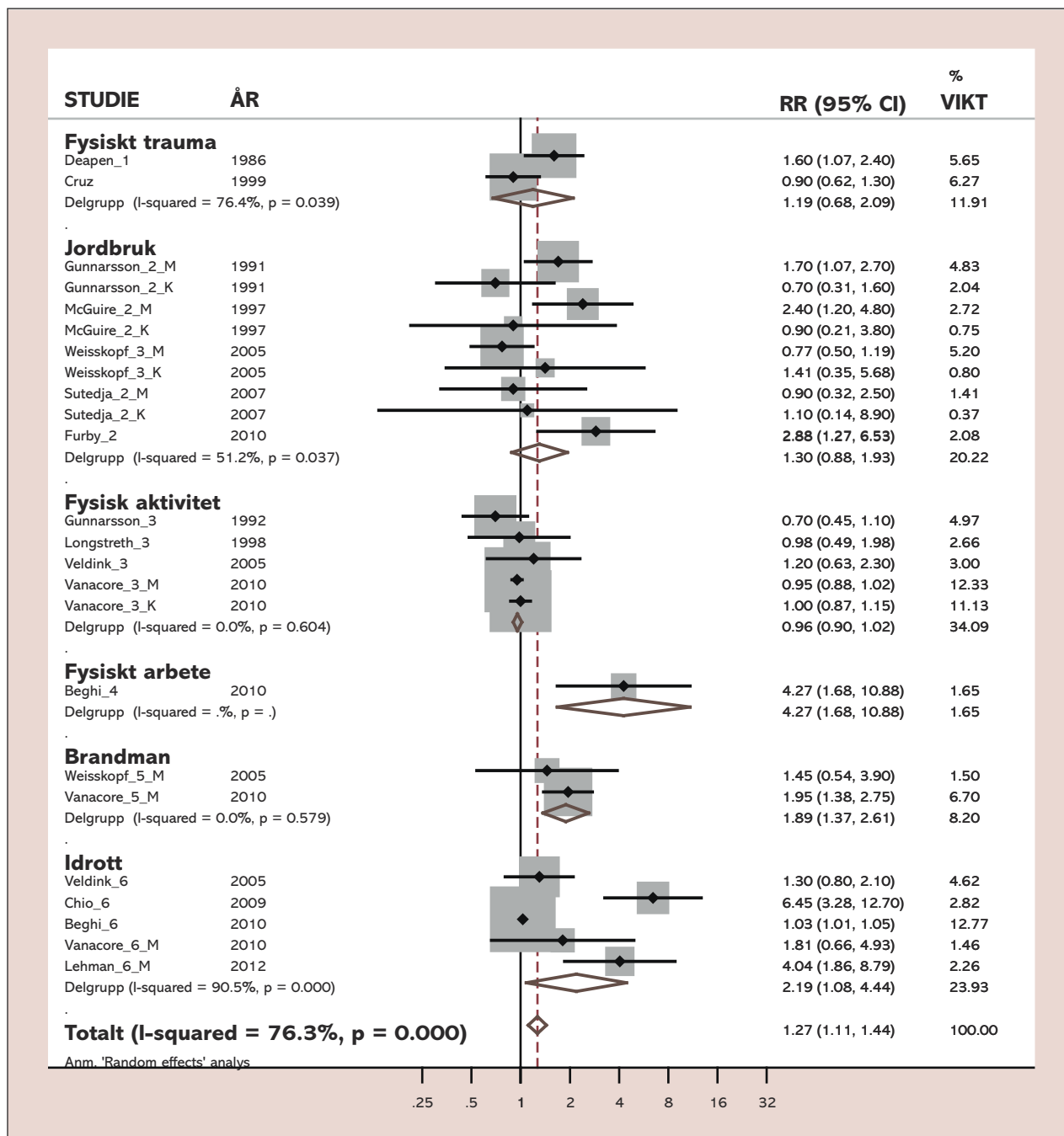
som en studies vetenskapliga värde (evidens) är helt beroende av studiedesign, om och hur man tagit hänsyn till olika typer av bias (skevhet i urval), confounding (förväxlingsfaktorer), etc.

År 2000 publicerade en forskargrupp en checklista för granskning av observationsstudier inför metaanalyser.⁴ SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) har utvecklat mallar för kvalitetsgranskning av läkemedels- och behandlingsstudier samt även för observationsstudier.⁵ GRADE guidelines (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) erbjuder system för kvalitetsrankning av evidens vid systematiska litteraturöversikter, men även dessa har fokus på behandlingsstudier. I artikelserien belyses vikten av att granska om selektiva urval/bortfall orsakat selektionsbias då det är större sannolikhet att studier som ger signifikanta resultat publiceras än studier med noll-resultat. Både i behand-



ALS och riskfaktorer i arbetet





Figur 1. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika former av tungt muskelarbete och muskeltrauma studerats. Analys med en 'random effects'-modell med stratifiering för form av arbete. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I²).⁶

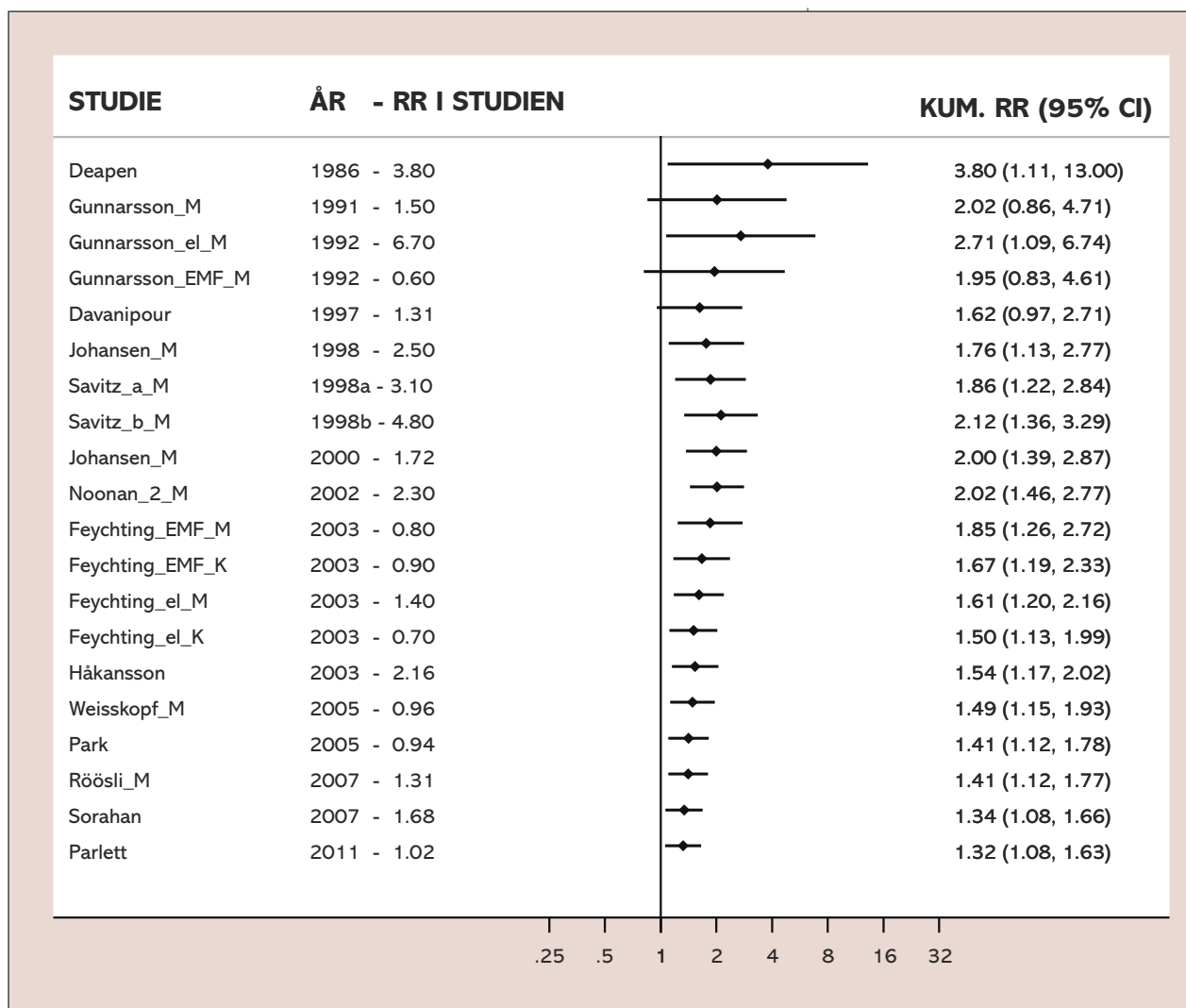
lingsstudier och i epidemiologiska studier gäller att styrkan av ett identifierat samband ökar om man samtidigt finner en dos-respons-effekt. Baserat på dessa mallar och riktlinjer skapade vi granskningsmallar inför vår genomgång av epidemiologiska artiklars vetenskapliga bevisvärde (evidens) för samband mellan exponeringar i arbete och ALS.⁶

Mallar för kvalitetsrankning av epidemiologiska studier utifrån vetenskaplig design och hänsyn tagen till bias och

”Till skillnad från citerade publicerade metaanalyser har vi i våra metaanalyser endast inkluderat studier av god vetenskaplig kvalitet.”

confounding publicerades 2003 av Carmel Armon.⁷ Klass I implicerar avsaknad av svagheter, vilket knappast förekommer vid epidemiologiska studier. Klass II är studier av hög klass och i den

gruppen hamnar relativt få epidemiologiska studier. Även studier av klass III har hög vetenskaplig standard med god kontroll över bias och confounding. Studier av klass IV har betydande brister



Figur 2. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för EMF/elektricitet studerats. Analysen är här presenterad kumulativt, dvs. framräknade riskskattningar (Relativ Risk) har beräknats från första studie (1985) med upprepade kumulativa beräkningar av riskskattning då resultat från tillkommande studier kunnat adderas till de tidigare genomförda.⁶

som gör att generella slutsatser inte skall dras utifrån resultaten medan för klass V de metodologiska bristerna är så stora att inga slutsatser alls skall dras från resultaten.

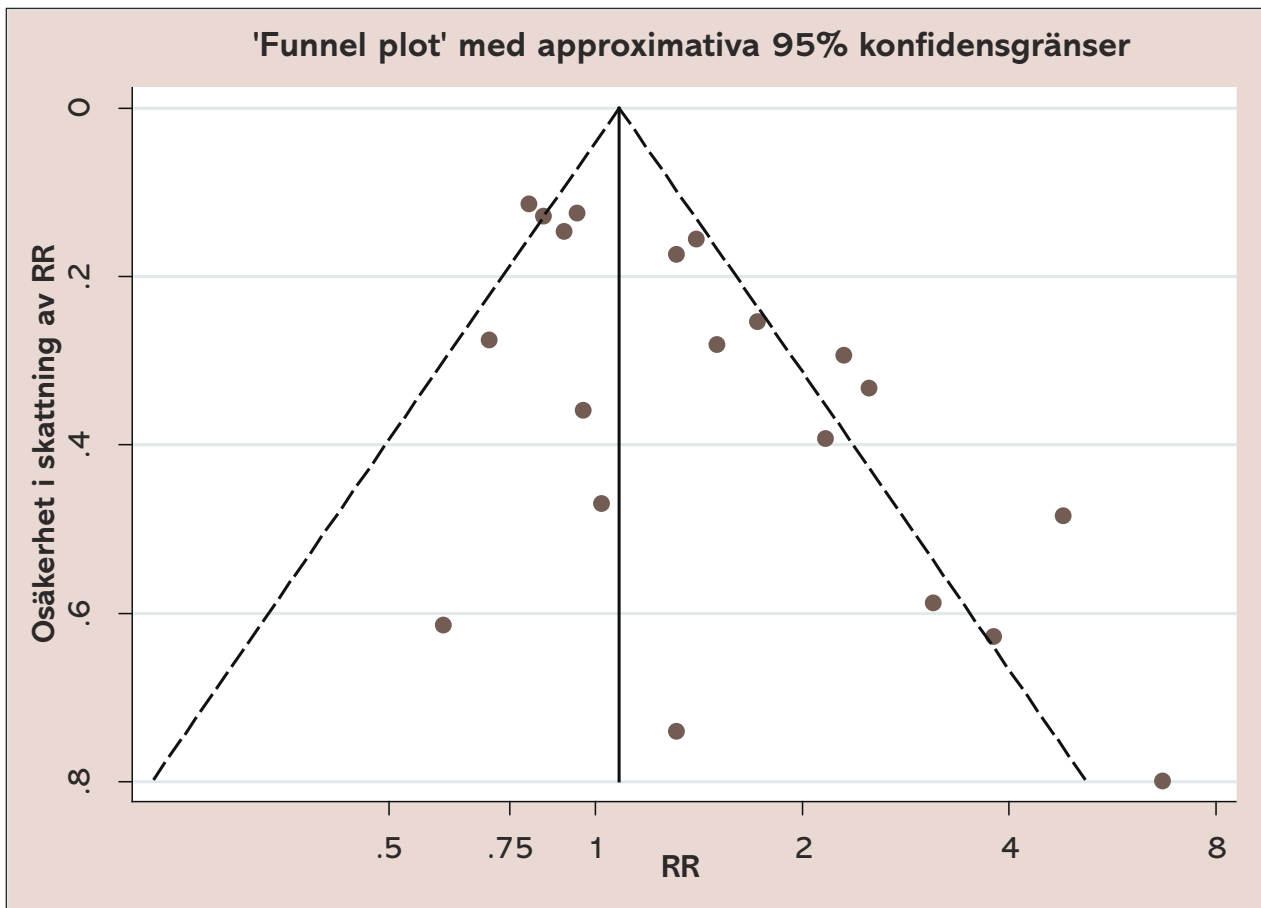
Vi har i vår granskning av artiklar kategoriserat varje artikel utifrån Armons klassning av vetenskaplig kvalitet (evidensvärde). Till skillnad från citerade publicerade metaanalyser har vi i våra metaanalyser endast inkluderat studier av god vetenskaplig kvalitet. I vår systematiska litteraturoversikt identifierade vi 61 relevanta epidemiologiska publikationer med originaldata över samband mellan ALS och exponeringar i arbetslivet och 34 av dessa studier uppfyllde kriterierna för god vetenskaplig kvalitet, dvs Armon klass II-III.⁶

FYNDEN I KORTHET⁶

Fysisk aktivitet och muskeltrauma har funnits med bland de riskfaktorer som sedan 1960-talet undersökts i olika studier. I aktuell metaanalys har vi inkluderat publikationer där fysisk aktivitet och muskeltrauma studerats i olika grupperingar, se figur 1. Arbete i jordbruk, fysiskt trauma eller fysisk aktivitet ökade inte risken för att drabbas av ALS. Publikationer med fokus på hög och långvarig fysisk aktivitet i arbetet ofta i kombination med muskeltrauma indikerar däremot en fördubblad statistiskt signifikant sammanvägd risk. De högsta riskmåten kommer från studier av professionella fotbollsspelare i Italien respektive USA, den senare från 'American football league', vilket innebär be-

tydligt hårdare kroppskontakter. Där kombineras hårt fysiskt arbete med muskeltrauma. Risken att drabbas av ALS ökar däremot inte av normal fysisk aktivitet i arbetet och på fritiden. Sambanden i vår metaanalys förklaras inte av 'publication bias'.

Elektromagnetiska fält (EMF) och elektriskt arbete har granskats i många studier. Metaanalys av de 15 publikationer som uppfyllde Armon klass II-III redovisas i figur 2 där resultaten för åren 1990–2011 kumuleras i beräkningen av risk (RR). Över tiden reduceras riskmätet successivt från 3,80 till 1,32, dvs. de högre skattningarna från periodens början minskar betydligt när de studier som fullgjorts vid periodens slut får inverka på det sammanfattande resultatet.



Figur 3. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de 20 publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 2.⁶

'Publication bias' kan visualiseras med hjälp av ett 'funnel plot'-diagram, se figur 3. Figuren uppvisar en viss asymmetri med flest artiklar belägna på den högra delen av spridningsdiagrammet, och speciellt fem artiklar utanför den högra diagonala linjen. Både resultat av Egger's test ($p=0,002$) och Begg's test ($p=0,016$) ger stöd för antagande om 'publication bias'. Sammantaget finner vi därför att en 'publication bias' är sannolik, främst beroende på de resultat som studierna före år 2001 redovisar, vilket också tydligt framgår av över tiden kumulerat riskmått 'metacum' i figur 2.

Vi utförde också metaanalyser med stratifiering efter typ av exponering för elektricitet, dvs arbete med elektricitet, EMF baserat på professionell 'Job Exposure Matris' respektive skattning av EMF utifrån yrkestillhörighet. Den skattade risken (RR) var statistiskt signifikant förhöjd och ungefärligen lika stor när EMF skattats av yrkeshygieni-

"Sannolikt samverkar många olika mekanismer till uppkomsten av neurodegeneration vid ALS, med stor variation mellan olika patienter och släkter."

ker eller motsvarande (med 'Job Exposure Matris') som när exponeringen bara har baserats på erhållen information från t.ex. enkäter om arbete med elektricitet (kraftverk, el-installationer etc.). Då information om EMF baserats på mer ospecifika yrkeskategorier erhållna från enkäter eller register erhöles ingen förhöjd riskskattning för de två studier som ingick i denna grupp.

Bekämpningsmedel och andra kemikalier har i sju studier värderats med hjälp av frågeformulär/intervjuer. Våra metaanalyser visade att riskskattningarna var något högre för fall-kontrollstudier än för kohortstudier (1,82 respektive 1,47) och sammantaget blev riskmättet 1,67

(95% konfidensintervall 1,14-2,44). Höga och statistiskt signifikant ökade risker rapporteras i de tre studier som fokuserade på jordbruksarbete; riskmått 2,4-4,7. Separata analyser för åren före och efter 2001 visade att riskskattningarna var något högre för de senare årens studier och att de inte väsentligt skiljde sig mellan Armon klass II och klass III studier. Offentligt finansierade studier hade klart lägre sammanvägd riskskattning (1,27) än studier finansierade av patientförening (4,70) eller industri (3,04), men med få studier är det svårt att dra någon säker slutsats kring detta. 'Funnel plot' och anslutande tester visade inga nämnvärda indikationer på

”Cellstörande faktorer kan vara felveckade proteiner, kemikalier, påverkan från skadade muskler och höga metaboliska krav på nervcellen.”

’publication bias’. Sammantaget uppvisar dessa relativt få studier att de typer av kemisk exponering som studerats kan ge en förhöjd risk, och vi kan inte direkt hänvisa resultatet till någon form av ’publication bias’.

KAN PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER FÖRKLARA SAMBANDEN?

Vid ALS drabbas i första hand övre och nedre motorneuron med förlust av nervceller. Pyramidbanan tillhör nervsystemets största nervceller och p.g.a. neuronens höga metabola aktivitet är de beroende av väl fungerande cellulära funktioner, detoxifierande system och hög kapacitet hos ’free radical scavengers’ för att inte skadas. Många mutationer orsakar strukturförändringar av den stora molekylen superoxid-dismutas-1 (SOD1). Detta kan leda till att molekylen blir felveckad (’misfolded’), vilket ofta sätter igång en process som leder till neurodegeneration. Dock leder inte alla SOD1-mutationer till utveckling av ALS och felveckning av SOD1-molekylen hittar man också hos patienter med sporadisk ALS där man inte kunnat identifiera mutationer. För att skydda cellen mot defekta/felveckade proteiner klumpas defekta proteiner ihop till oligomerer, neurofibriller och hamnar slutligen som intracellulära inklusioner i nervceller och gliaceller.

Sannolikt samverkar många olika mekanismer till uppkomsten av neurodegeneration vid ALS, med stor variation mellan olika patienter och släkter. I boten finns skyddssystem för nervcellernas olika strukturer, men skyddet kan försvagas av både genetiska defekter och stigande ålder. Cellernas funktion och skyddssystemens stabilitet kan också påverkas av exogena faktorer (neurotoxiska substanser).

Longitudinella epidemiologiska studier indikerar att ALS huvudsakligen drabbar personer som har en ökad sårbarhet (en genetisk disposition) för att sjukdomsprocessen skall starta. I kom-

bination med olika exponeringar blir nervcellens sjukdomsörda för stor så att sjukdomsprocessen startar. Cellstörande faktorer kan vara felveckade proteiner, kemikalier, påverkan från skadade muskler och höga metaboliska krav på nervcellen. En intressant studie baseras på de 2,5 miljoner amerikanska soldater/tjänstemän som deltog minst en månad i Gulf-kriget 1991.⁸ Under det efterföljande decenniet debuterade ALS hos 124 personer, vilket innebär fördubblad risk. Annars är risken för ALS bland amerikanska soldater signifikant lägre än i befolkningen i övrigt. Antalet nyinsjuknade fall av ALS var högst de första fem åren och minskade sedan successivt. Kanske kombinationen av tungt muskelarbete i kombination med exponering för diverse kemikalier var utlösande faktor hos genetiskt disponerade personer? Skador i muskler med tillhörande motoriska nerver i perifera motorneuron skulle kunna störa jämvikten i nervceller, så att det blir fler felveckade proteiner och en snabb ökning och spridning av sjukdomsaktiviteten.

Det är viktigt att beakta att genetisk disposition kan påverka vilka personer som drabbas av ALS. Man kan se interaktion mellan arv och miljö som så, att man ärver ett lås (en disposition för ALS) vilket under livet kan aktiveras av en uppsättning med olika nycklar som bättre eller sämre passar i låset, och sedan startar den sjukdomsprocess som leder till ALS.



LARS-GUNNAR GUNNARSSON
Docent, biträdande professor vid Institutionen för Läkarutbildning, Örebro Universitet
lars-gunnar.gunnarsson@oru.se

REFERENSER

1. Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS & Mezei G. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med* 2013;55:135-146.
2. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Schmidt S & Sandler DP. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2012;33:457-462.
3. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A & Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res* 2012;117:112-119.
4. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA & Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
5. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU 2013.
6. Gunnarsson LG och Bodin L. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS) och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete o Hälsa* 2014;48:1-65. www.amm.se/ao
7. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003;22:217-228.
8. Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, Lindquist JH, Oddone EZ, Allen KD & Karsarskis EJ. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology* 2008;31:28-32.