

# Påverkbara riskfaktorer för ALS

*Lars-Gunnar Gunnarsson*

Biträdande professor, Institutionen för medicinska vetenskaper , Örebro Universitet.

Docent i neurologi. Fil kand i psykologi.

Specialistläkare i Neurologi samt  
Arbets- och miljömedicin

# Vad tror vi oss veta om samband mellan ALS och exponeringar?

Drygt 20 systematiska litteraturoversikter i internationella tidskrifter över samband mellan ALS och exponeringar under arbete/fritid. Av dessa inkluderade nio artiklar meta-analyser:

- **Elektromagnetiska fält** (Ahlbom 2001, Zhou 2012, Vergara 2013, Capozella 2014).
- **Kemikalier och metaller** (Kamel 2012, Malek 2012, Wang 2014, Wang 2016)
- **Fysisk aktivitet** (Lacorte 2016)

# Kvalitetsgranskning av artiklar till metaanalyser

MOOSE criteria, GRADE guidelines, SBU, Armon Global Score



- **Diagnos:** neurolog, sjukhus, primärvård/register, självdiagnos?
- **Exponering:** skattad, säkerställd, kvantifierad, tidpunkt i relation till ALS-debut?
- **Studiegrupp:** fall, kontroller, matchning, bortfall, selektionsbias?
- **Metod och analys:** studiestorlek, hantering av bias och confounders, statistiska metoder?
- Standardiserat granskningsprotokoll publicerat i:  
Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health* 2017;43(3):197-209
- **Granskningsutfall:** 1=bra, 2=acceptabelt, 3=otillräckligt, 4=oacceptabelt

# Kvalitetsgranskning, exempel på undermålig artikel

Andrew AS et al. Environmental and Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis in New England. *Neurodegener Dis* 2017;17:110-116.



- **Diagnos (3)**: Pat med ALS eller primary muscular atrophy vid två neurokliniker
- **Exponering (3-4)**: Självadminstrerat frågeformulär med bl a frågan: "involve exposure to potentially harmful chemicals"
- **Studiegrupp (4)**: 328 fall (bortfall 10%),  
431 kontroller i form av andra neuropat (bortfall 48%),  
matchade på kön och ålder
  - Svarutfall angående kemikalier var 7% bland aktuella kontroller och 14% bland populationskontroller. Eftersom detta inte skiljde sig signifikant så anser författarna att detta inte påverkade resultaten!
- **Metod och analys (2-3)**: logistisk regression

**Konklusion:** *stat sign förhöjt riskrat (OR, RR) för kemikalier, metaller, mm !!!*

**Granskningsutfall:** 1=bra, 2=acceptabelt, 3=otillräckligt, 4=oacceptabelt

# Metaanalyser på kvalitetsgranskade artiklar



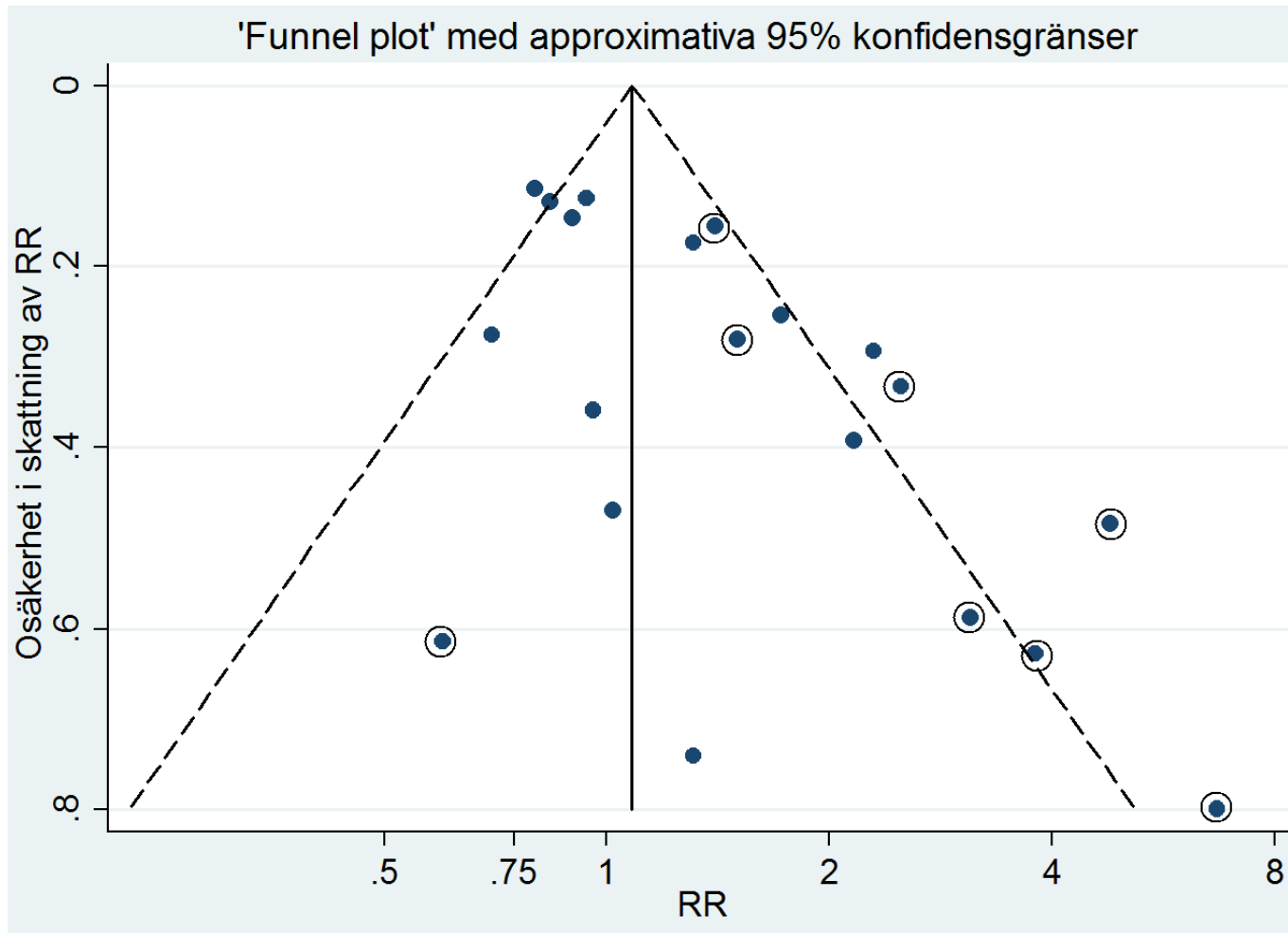
Nr 2014;48(2)

Systematiska kunskapsöversikter;  
7. Epidemologiskt påvisade  
samband mellan  
Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS)  
och faktorer i arbetsmiljön

*Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin*

- Inkluderade publikationer t o m april 2013
- 34 av 61 publikationer uppfyllde villkoren för acceptabel vetenskaplig kvalitet (Armon global score I-III)
- Av dessa var 17 fall-kontrollstudier, 15 kohort-studier och två tvärsnittsstudier

# Kvalitetsgranskning: Publication bias



Samband mellan elektromagnetiska fält och ALS.

Ring runt studier publicerade före år 2000

Funnel plot med 20 studier av acceptabel vetenskaplig kvalitet om samband mellan ALS och elektromagnetiska fält. Begg & Mazumdar (1994) test indikerade publication bias.

Gunnarsson LG, Bodin L. Arbete och Hälsa 2014;48(2):1-65.

# Nya metaanalyser på kvalitetsgranskade artiklar och med nytt reviderat protokoll



- Inkluderar publikationer t o m jan 2017
- Granskade utifrån reviderat granskningsprotokoll  
*Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. Scand J Work Environ Health 2017;43(3):197-209*
- 36 av 80 publikationer uppfyllde villkoren för acceptabel vetenskaplig kvalitet
- Metaanalyser klara 11 maj 2017
- Manus för publikation till internationell tidskrift sommar 2017

# Sammanfattning av våra resultat från kvalitetsgranskade epidemiologiska studier av ALS

## Samband till exponeringar i arbetslivet

- |                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| ■ Elektromagnetiska fält   | RR 1,14 (n s)    |
| ■ Svetsning                | RR 1,05 (n s)    |
| ■ Arbete med elektricitet  | RR 1,24 (p<0,05) |
| ■ Kemikalier               | RR 1,19 (p<0,05) |
| ■ Metaller (inkl bly)      | RR 1,45 (p<0,05) |
| ■ Bly                      | RR 1,90 (p<0,05) |
| ■ Hård fysisk ansträngning | RR 1,90 (p<0,05) |
| ■ Arbete i sjukvård        | RR 1,19 (p<0,05) |



# Bradford Hill's criteria för bedömning av samband

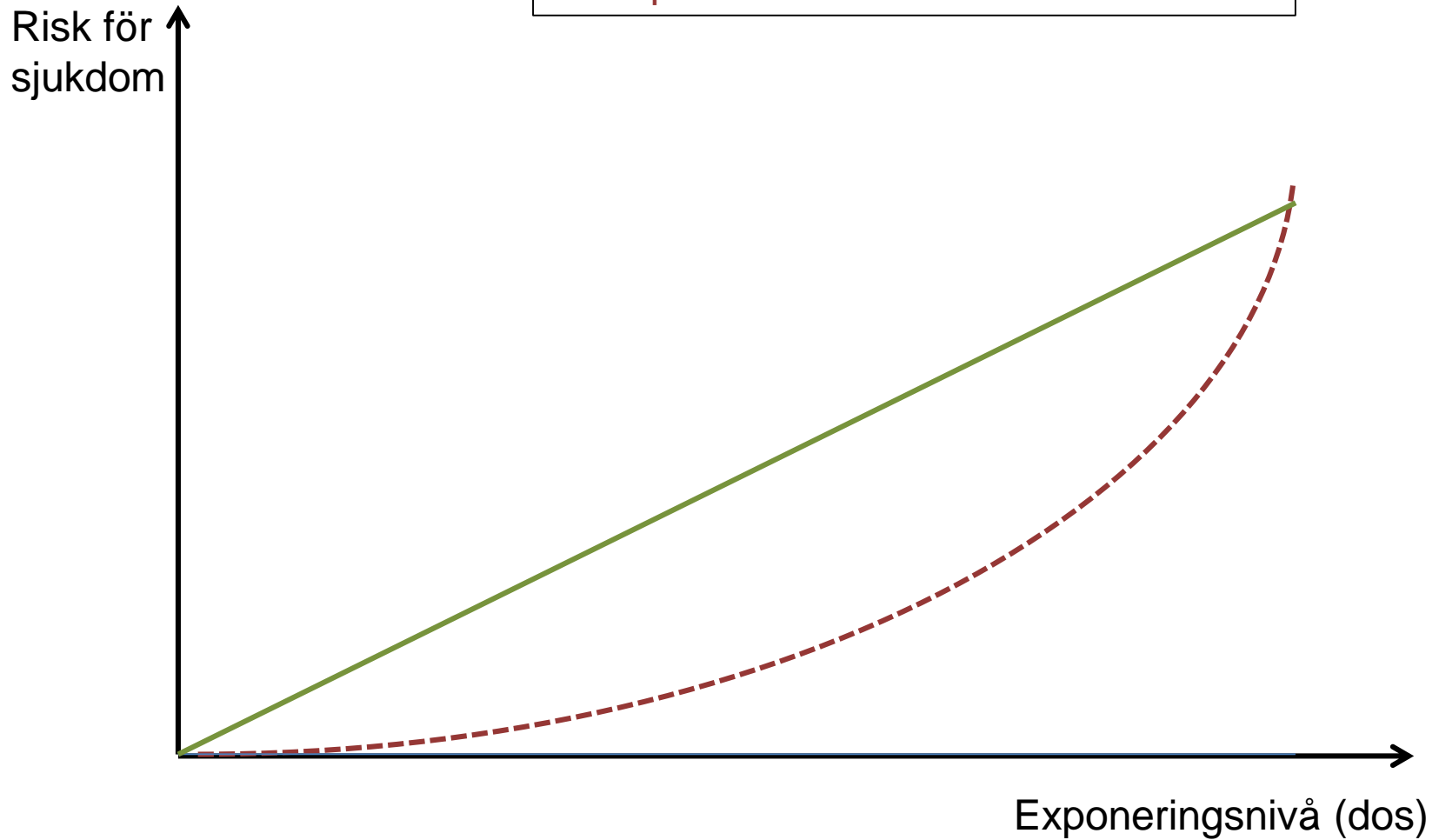


1. **Strength**                      Statistisk styrka. Beakta selektiva bortfall bland fall respektive kontroller !!!
2. **Consistency**                Upprepade observationer av olika forskare?
3. **Specificity**                 Specifik, liten grupp eller kan observationen generaliseras?
4. **Temporality**                Exponering före utfall?
5. **Biological gradient**        Dos-respons-kurva?
6. **Biological plausibility**    Kan känd biologisk mekanism förklara sambandet?
7. **Coherence**                   Samband förenligt med känt sjukdomsförlopp?
8. **Experimental intervention** Kan upprepas i experimentell design?
9. **Analogy**                      Om samband till en kemikalie – kanske också till andra?

Hill AB: The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58:293–300

## Olika typer av dos-respons samband

- Lineärt
- Exponentiellt



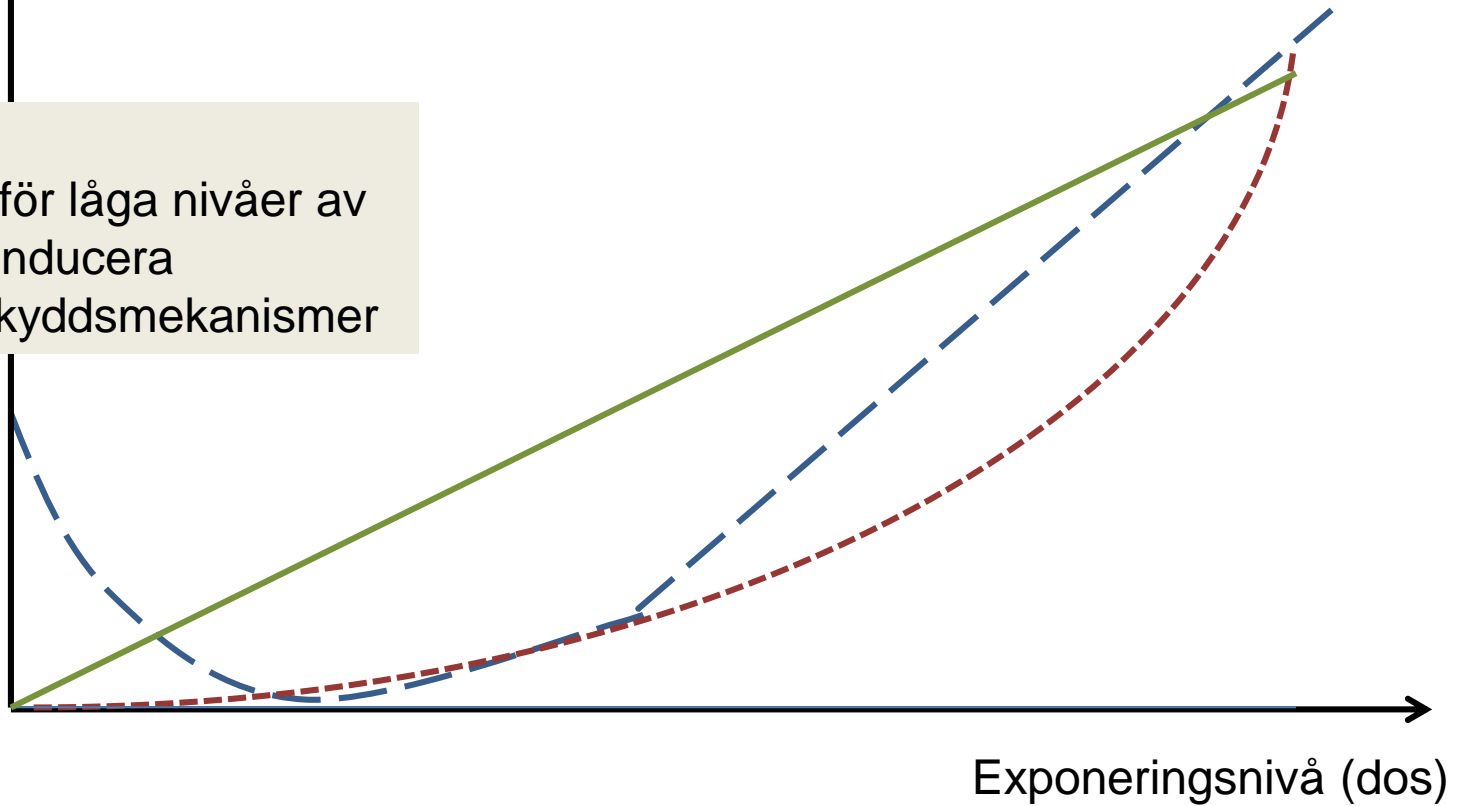
## Olika typer av dos-respons samband

- Lineärt
- Exponentiellt
- U-format

Risk för sjukdom

### Hormesis

Exponering för låga nivåer av toxiner kan inducera biologiska skyddsmekanismer



# ALS och bly – exponeringsinfo och relevanta kontroller är viktigt vid riskvärdering

Blyexponering är  
högre för fall än  
för kontroller

Nivå av bly i  
blod/likvor

Nivå av bly i  
naglar/hår

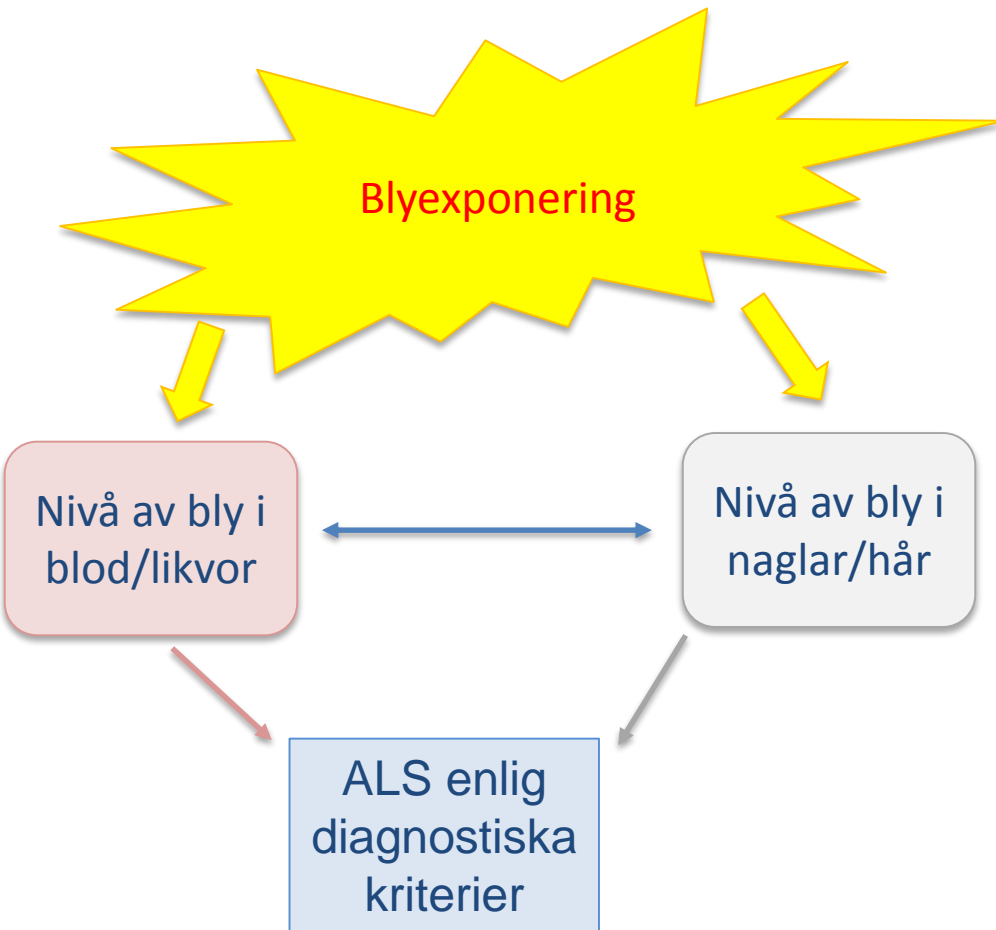
ALS enligt  
diagnostiska  
kriterier

- Blyexponering ökar risk för ALS
- Dos-respons samband blyexponering och ALS
- Dos-respons samband blyexponering och nivå i vävnad/blod/likvor

## Bias pga val av kontroller?

- Är kontrollerna representativa för studiegruppen?
- Matchade på ålder och kön?
- Bortfall av högexponerade kontroller?
- Kontroller utgörs av make/maka
- Kontroller utgörs av släktingar
- Kontroller utgörs av vänner
- Kontroller utgörs av andra patienter

# ALS och bly – vad behövs för riskvärdering?



- Behövs info om blyexponering?
- Kan uppmätta nivåer av bly i blod/likvor/vävnad vara markör för exponering?
- Fördelar?
- Nackdelar?

# Förhöjd nivå av metaller i vävnader – resultat av exponering eller förändrad metallomsättning?



## Två fall-kontroll-studier från Italien. Köns och åldersmatchade kontroller

Bergomi M et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002;89:116-23.

- 22 patienter med ALS
- 40 (av 66) kontroller slumpade från samma geografiska område
- Analys av tungmetaller i tånaglar
- Ingen skillnad mellan fall och kontroller

Garzillo EM et al. Blood lead, manganese, and aluminum levels in a regional Italian cohort of ALS patients: does aluminum have an influence? *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2014;56:1062-1066.

- 34 patienter med ALS
- 25 kontroller från samma geografiska område (urval och bortfall ej redovisat)
- Analys av bly, mangan och aluminium i blodet
- Blodbly nästan dubbelt högre hos fall jämfört med kontroller

## Samverkan mellan genetisk disposition, exponering och patogenes vid ALS?

- Wang MD et al. A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2014;56:1235-1242.
- Wang MD et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2016 (Epub ahead of print).
- Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F & Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;7:181-193.