

Amyotrofisk lateralsklerose - lys i enden av tunnelen?

REDAKSJONELT

AARLI JA

Mer kunnskap om genetikk og patogenese kan gi håp om å hindre sykdomsutviklingen

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er en progredierende sykdom som jevnt og sikkert lammer tverrstripet muskulatur. Den gjennomsnittlige overlevingstid etter diagnosen er stilt, har vært rundt 3-4 år og pasienten er hele tiden våken, klar og mentalt intakt. Sykdommen er fryktet fordi det ikke finnes noen form for kausal behandling, og sykdomsmekanismene har vært ukjente. Vi regner med at det er 300-400 pasienter med amyotrofisk lateralsklerose i Norge. Gjennomsnittsalder ved sykdomsstart er ca. 55 år, men unge mennesker kan også rammes. I USA er sykdommen fortsatt knyttet til baseballstjernen Lou Gehrig, som døde av amyotrofisk lateralsklerose i 1941. Navn som filmskuespilleren David Niven, astronomen Stephen Hawking og i vårt land forfatteren Axel Jensen har vært forbundet med amyotrofisk lateralsklerose og har ført til at mange legfolk allikevel har hørt om tilstanden til tross for at den er sjelden.

Det har skjedd tre ting i 1990-årene som kan gi grunn til håp om et bedre liv for pasienter med denne sykdommen. Det er påvisningen av mutasjonen superoksid dismutase (SOD) ved familiær amyotrofisk lateralsklerose (1), introduksjon av riluzol som terapi for sykdommen (2) og etablering av ALS-klinikker (3).

Rundt 10% av pasientene har en arvelig form for amyotrofisk lateralsklerose. De fleste tilfeller av arvelig amyotrofisk lateralsklerose opptrer dominant, men recessiv arv er beskrevet i Skandinavia. I 1993 ble det vist at familiær amyotrofisk lateralsklerose er knyttet til en mutasjon i genet på kromosom 21 som koder for enzymet Cu/Zn-avhengig superoksid dismutase (SOD-1) (1). Transgene mus med mutert SOD-1-gen utvikler en ALS-liknende sykdom (4). Mer enn 60 ulike mutasjoner er til nå beskrevet, men bare 20% er knyttet til SOD-genet.

Den vanligste form for amyotrofisk lateralsklerose er den sporadiske, og den er klinisk praktisk talt identisk med den arvelige. Kan det tenkes at den sporadiske sykdomsformen også har en genetisk basis? Noen få tilfeller av sporadisk amyotrofisk lateralsklerose har også en mutasjon i SOD-1-genet (5). Funnet av SOD-1-mutasjonen har frembrakt hypotesen om en felles sykdomsmekanisme ved arvelig og sporadisk sykdom. Det er særlig to mekanismer som har vært diskutert: fri radikal toksisitet og glutamatindusert celledød. SODs funksjon er å katalysere omdanningen av intracellulære superoksidradikaler til hydrogenperoksid som så kan fjernes ved andre prosesser. SOD finnes i alle celler, men de motoriske nevroner inneholder mer enn andre. Glutamatreopptak i motoriske

forhornceller synes å være abnormt ved amyotrofisk lateralsklerose og noen pasienter har forøkt glutamatkonsentrasjon i spinalvæsken. Eksessiv glutamatstimulering kan gi celledød og dette kan være av patogenetisk betydning ved ALS.

I 1994 kom den første påvisning av at en glutamathemmer, riluzol, hemmer sykdommens progrediering og forlenger pasientens gjennomsnittlige levetid med 3-4 måneder (2). Riluzol er en natriumkanalblokker som hemmer frigjøringen av glutamat. Funnet vakte initialt en viss skepsis (6), men det er siden vist at riluzol også forlenger overlevelsen hos SOD-1 transgene mus. Riluzol er foreløpig det eneste medikament som har vist å ha noen effekt ved amyotrofisk lateralsklerose. Det forlenger pasientens levetid, men det stanser ikke sykdommen, og effekten er størst når behandlingen kan startes tidlig i sykdomsforløpet.

Vi vil ikke få noen behandling for amyotrofisk lateralsklerose som kan skape liv i døde nevroner. Vi må derfor ikke forvente en behandling som kan kurere sykdommen. Det beste vi kan håpe på, er en behandling som stanser sykdomsprosessen. Hvis et slikt medikament kan gis på et tidlig tidspunkt i forløpet, vil det kunne hindre sykdommen i å utvikle seg. Et slikt medikament har vi ikke ennå, men det er en betydelig forskning for å komme frem til nye behandlingsmåter basert på økende innsikt i sykdommens patogenese.

Allerede i slutten av 1980-årene begynte man flere steder i USA å etablere tverrfaglige ALS-klinikker. Vi opprettet en ALS-klinikk ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus i 1990 og har gjort den samme erfaring som ved ALS-klinikker verden over: at de gir større trygghetsfølelse hos en utsatt pasientgruppe (3). ALS-pasienter har en rekke problemer som involverer flere yrkesgrupper: tale- og kommunikasjonssvikt som krever kontakt med logoped, behov for tekniske hjelpemidler som kan avhjelpe i samarbeid med fysioterapeut og ergoterapeut, respirasjonsproblemer som krever vurdering av lungelege og ernæringsvansker på grunn av lammelser i svelget som kan lindres ved ernæringstilførsel gjennom sonde direkte til ventrikkelen. En ALS-klinikk koordinerer samarbeidet mellom disse spesialiteter, har nær kontakt med primærhelsetjenesten og er lett tilgjengelig for pasientene og deres pårørende. ALS-klinikker har dessuten vist seg å være egnet som forskningsbaser og utprøvingssentre for nye behandlingsformer.

Johan A. Aarli

Johan A. Aarli (f. 1936) er professor og avdelingsoverlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus. Han har studert ALS-klinikker i USA og England og er redaktør for ALS-tidsskriftet Profile som også dekker den europeiske livskvalitetsstudien ved amyotrofisk lateralsklerose.

LITTERATUR:

1. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
 2. 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: 585-91.
 3. Aarli JA, Tysnes OB. Fem års erfaringer med en amyotrofisk lateralsklerose-klinikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997;117: 1892-5.
 4. Gurney ME. Transgenic animal models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997; 244 (suppl 2):15-20.
 5. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Geller B, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41: 210-21.
 6. Rowland LP. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis - too soon to tell? *N Engl J Med* 1994; 330:636-7.
-

