

En berättelse om att insjukna i ALS - djävulens sjukdom

Reflektioner och kritik man som läkare kan ägna sig åt efter att ha insjuknat i ALS.

Författare: Ulf Ljungblad, M.D. Ph.D.

Augusti 2014

ALS kallas djävulens sjukdom. Den drabbar oftast helt friska personer i övre medelåldern utan andra sjukdomar. Dessa personer är oftast mycket fysiskt aktiva. För mig tog det 1 ½ år från första symptom, då jag misstänkte sjukdomen, tills jag satt i rullstol. Jag brukar säga ” från off-piståkning till rullstol på 1,5 år”.

Detta är en personlig berättelse om att insjukna i ALS. Den tar upp det personliga upplevandet av sjukdomen men även den syn man som patient och läkare kan få på tillgänglig behandling och forskning. Den innehåller också en hel del kritik mot den aktuella neurologiska forskningen. Berättelsen gör inte anspråk på att vara helt vetenskaplig, men personliga kommentarer om vetenskap finns med och en del hårda data, inte minst det mina forskarkollegor och jag gemensamt kommit fram till om sjukdomen. Jag har säkert på två år läst minst ett par tusen artiklar och abstracts om ämnesområdet omfattande fr.a. neurodegenerativa sjukdomar. Kanske är ett bättre uttryck ”neuroinflammatoriska och autoimmuna sjukdomar”, men det började jag med först ett år efter insjuknandet. Jag trodde nämligen på det alla sa – det finns ingen lindring eller bot. Inledningsvis kommer en bakgrundsbeskrivning om sjukdomen och dess etiologi samt vad forskningen har att säga om denna sjukdom vars bakgrund och behandling man fortfarande famlar i blindo efter. Men kanske ändå inte. Sedan följer egna kliniska data och reflektioner kring dessa och kritik mot en lay-back attityd hos många neurologer, som inte verkar ha hört talas om terapi ex juvantibus.

ALS är en relativt sällsynt sjukdom, ungefär drygt 300 personer insjuknar varje år i Sverige. Det innebär att minst 1 av 300 i vårt samhälle kommer att avlida i sjukdomen. Sjukdomsincidensen har ökat med 50-60 procent de senaste 20 åren. De drabbade är till 70 procent män och 30 procent kvinnor. Det är dock kvinnorna som i Sverige givit sjukdomen ett ansikte genom Maj Fant och Ulla-Carin Lindqvist men även genom Håkan Sundin, berömd bandyspelare. I USA kallas sjukdomen Lou Gehrigs sjukdom efter en berömd basebollspelare som dog i sjukdomen 1941 och som är medlem i Hall of Fame. Den kallas också ”devils disease”, av förklarliga skäl. Den är dubbelt så vanlig i Sverige som i USA och vanligare i t.ex. Nederländerna än i Sverige. De flesta som insjuknar är mellan 40 och 70 år men insjuknande förekommer i sällsynta fall före 30 års ålder. Mortaliteten anges från det diagnosen satts till 50 procent inom två år och 80 procent avlider inom 5 år. Det är ovanligt att patienten dör i annan sjukdom. Sjukdomen medför att såväl nervceller som gliaceller dör, både i hjärnbarken och i ryggmärgen.

Den kliniska bilden är mångfacetterad med allt från perifera pareser med muskelförtvinning och muskelsvaghet (kallas då progressiv spinal muskelatrofi) till spastiska förlamningar och/eller bulbära symptom med tal- och sväljningsproblem och ofta kombinationer av dessa symptom. Patienten kan bli allt från totalt förlamad i armar, ben och bål men kan ha bevarad förmåga att tala, andas och äta, andra kan gå och köra bil men inte svälja och tala utan måste ha vätska- och näringstillförsel med PEG. De allra flesta dör av andningsinsufficiens, men jag känner till en patient som dog i andningsinsufficiens och som arbetade ända fram tills en luftvägsinfektion orsakade döden.

Dominerande symptom är muskelsvaghet pga muskelförtvinning, centralmotoriska störningar med reflexstegringar, spastiskt ökad muskeltonus samt tal- och sväljningsproblem. Det som saknas i litteraturen är dock ofta forskning med djupintervjuer av patienter med beskrivning av övriga kliniska symptom än pareser och centralmotoriska symptom. Ungefär 50 procent av patienterna har smärtor men detta är utomordentligt dåligt kartlagt och reflektioner över detta kliniska faktum saknas oftast. Smärta är faktiskt ett starkt inslag vid all inflammation och under senare år har inflammation som ett obligat inslag i den patofysiologiska bilden mer och mer betonats av många författare. Talar man med personer med ALS får man också fram att många har sensibilitetssensationer också från olika delar av kroppen. Självt hade jag det fr.a. i vänster ansiktshalva. Störningar av autonoma nervsystemet före kommer också.

De som insjuknar är oftast helt friska personer; de är ofta fysiskt mycket aktiva och nästan ingen drabbas av våra vanliga sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom och cancer. I Göteborgsmaterialet har t.ex. endast en patient av drygt 800 drabbats av en hjärtinfarkt trots genomsnittlig insjuknandeålder 62 år. Autoimmuna sjukdomar är dock överrepresenterade hos de som insjuknar i ALS. Detta har tyvärr dock inte många funderat över och mer om det nedan. De flesta anser att sjukdomen både har en genetisk bakgrund och kan utlösas av yttre påverkansfaktorer. Många kallar den multifaktoriell. Söker man på PubMed på sökorden ALS och autoimmunity får man fram 70 artiklar. Söker man på ALS och inflammation får man fram 270 artiklar. De flesta anser nu att inflammation är en tydlig faktor i ALS sjukdomsprogress, autoinflammatorisk eller ej. På litteraturlöslaget PubMed finns idag ca 12800 artiklar om ALS.

Berömda personer som dött av sjukdomen är bl.a. Mao Tsetung och David Niven. Astrofysikern Stephen Hawking har levt mycket länge med sjukdomen efter att ha insjuknat i sjukdomen redan före 25 års ålder. Det förekommer att sjukdomen stannar upp i månader eller år och går i viss remission hos en mindre del av de drabbade.

I litteraturen upplever jag att man famnar i blindo där alla sysslar med sin teori om etiologin inom sitt forskningsområde. Man ägnar sig åt sina egna teorier och letar i sina stuprör. Specialitetsövergripande kunskapsintegrerad forskning från olika kunskapsområden förefaller sparsam och det gäller också samarbete mellan preklinisk och klinisk nivå. Att skapa en enhetlig bild relaterat till kliniska symptom, annat än pareser, lyser med sin frånvaro i litteraturen. Många anger att bakgrunden sannolikt är komplex och sannolikt

multifaktoriell men ändå letar alla efter en eller få orsaker. Möjlig etiologi som anges omfattar allt från mitochondriell dysfunktion, aggregation av felveckade proteiner, oxidativ stress, glutamattoxicitet (dvs ansamling av glutamat i nervsystemet, som i höga doser är toxiskt, möjligen beroende på skador på återresorptionsmekanismerna i nervsystemet) och inflammation, allt möjliga orsaker till apoptos av motorneuron och gliaceller.

Rapporter finns som visar att tillväxthormon (GH) är avsevärt reducerat hos ca 50 procent av personer med ALS liksom att det finns rapporter där även testosteronnivåerna hos mannen är låga. Det beror dock sannolikt på att de neuron i hypothalamus som styr gonadotropin- och GH-frisättningen är glutamatneuron. Skadan kan sålunda sannolikt också innefatta hypothalamiska neuron.

En rad forskargrupper över världen har kartlagt ett stort antal genetiska defekter, som dock tillsammans endast förklarar sjukdomen hos 10 % av de drabbade. Jag upplever inte att denna forskning kommer särskilt mycket närmare en lösning som kan leda till ett terapigenombrott då genetiken inte ensamt kan förklara den drygt 50- procentiga ökning som ALS har haft de sista 20 åren. De familjärt belagda fallen av ALS är konstant cirka 10% av alla drabbade. Det måste till externa faktorer.

Nyligen konstaterades vid ett välkänt engelskt forskningsinstitut (Nuffield Institute) däremot att neuroinflammation är en etablerad faktor hos många neurodegenerativa sjukdomar inklusive ALS. Man har dessutom visat att denna inflammation i CNS påverkas av kroppens perifera immunsystem, dvs. de läkemedel som används behöver nödvändigtvis inte passera blod-hjärnbarriären för att ha effekt i CNS. Rituximab vid MS är ett exempel på detta.

ALS anges förekomma i ökad frekvens hos personer som utsatt sig för mångårig kraftig fysisk ansträngning. Fotbollsspelare har angivits vara överrepresenterade i flera studier liksom utövare av amerikansk fotboll. Om så är fallet, så kan t.ex. multipla perifera nervskador vara en entréväg för upptag av infektiösa agens till nervsystemet, som visats vara en möjlig väg för infektion av bl.a. polio av patogenen Krister Kristensson.

Vid ALS finner man en ökning av perifert aktiverade T- och B-lymfocyter samt en ökning av NK-celler (NK=natural killer cells). Trots att inflammation, smärta och en i litteraturen föreslagen ev. autoimmun genes till sjukdomen har detta inte lett terapeutiska funderingar hos neurologerna för att t.ex. påbörja pilotprojekt med antiinflammatoriska substanser som monoclonala antikroppar, vilket undertecknad tycker är anmärkningsvärt med tanke på att 100 procent av patienterna dör.

Humant endogent retrovirus (HERV) har också kopplats till ALS pga att man funnit att 50 procent av personer med ALS har förhöjda nivåer av reverse transcriptas. Åtta procent av vårt DNA har också inkorporerade retrovirussekvenser efter årtusenden till millioner års utveckling. Det har spekulerats i om inte under vissa förutsättningar dessa kan aktiveras och starta en möjlig autoinflammatorisk process. HIV-viruset är också ett retrovirus och man har funnit att personer med HIV/AIDS kan utveckla ett ALS-liknande tillstånd som går i regress på

behandling med HIV-specifik bromsmedicin (HAART-reverse transcriptase inhibitorer). Sannolikheten för att dessa reverse transcriptas-inhibitorer specifika mot HIV skulle kunna fungera vid behandling av ALS, om den nu orsakas av retrovirus eller sekvenser därav, är dock inte så stor, men det är ändå märkligt att man inte försökt med en eller flera pilotstudier med tanke på sjukdomens djävulska karaktär och att man faktiskt inte har något annat effektivt att erbjuda. Inte minst säger jag det mot bakgrund av de lindriga biverkningar dessa läkemedel har idag.

När det gäller etiologin kommer fler och fler rapporter som pekar mot en autoimmun genes som kan ha en relation till t.ex. en genomgången virusinfektion eller neurotrauma utan att detta har lett till innovationer på terapisisidan. Det finns dessutom ett exempel där en mor och hennes son insjuknar i en kraftig övre luftvägsinfektion samtidigt, bara för att båda en månad senare insjuknar, modern i ALS-formen progressiv spinal muskelatrofi och sonen i MS. Att en autoimmun sjukdom bryter ut i anslutning till en infektion är ingen nyhet. Detta fynd publicerades inte ens av vederbörande neurolog. Man skall heller inte glömma bort att skador på potentiella antigen i människokroppen som är self kan uppstå på olika sätt t.ex. både av infektion, trauma och andra omgivningsfaktorer. I detta sammanhang kan man konstatera att även diskbräck kanske kan utlösa autoimmuna reaktioner i vilket det har spekulerats. TNF-alfa blockerare har redan använts i pilotstudier inom ortopedin relaterat till diskbräcksterapi.

Redan på 1970-talet noterade man att det fanns inlagrade antikroppar runt apoptotiska motorneuron vid postmortemundersökningar av ALS-patienter. Senare har man funnit tecken på komplementaktivering, närvaro av cirkulerande immunkomplex, inlagring av komplement och immunoglobuliner i nervsystemet, IgM-aktivering i ryggmärgsvätska och immunkomplex i CNS vid ALS. Man har dessutom funnit aktivering av cytokiner och chemokiner tydande på aktivering av vårt immunsystem med en överaktivitet i immunsystemet precis som vid autoimmuna sjukdomar. Ändå har man inte försökt sig på immunhämmande behandling på ett systematiskt sätt med tillgängliga läkemedel. Neurologer jag talat med hänvisade till att det inte är någon idé att testa läkemedel, som inte passerar BBB, vid ALS och andra neurodegenerativa sjukdomar. Detta är också en av orsakerna till det bristande intresset från läkemedelsindustrin för sjukdomen. Slutsatsen att sjukdomen skulle medföra en lokaliserad inflammation enbart i nervsystemet är inte relevant, ryska forskare har också redan för 40 år sedan funnit t.ex. förändringar i benmärgen. En förändring av immunsystemets aktivitet och funktionalitet kan givetvis ha effekt i CNS då många av dessa inflammatoriska celler passerar relativt obehindrat in i CNS, t.ex. transformeras monocytära celler till microglia. Efter allogen stamcellstransplantation vid ALS har man också funnit givargenom i CNS, vilket är ett bevis på att dessa immunceller passerar blod-hjärn-barriären (BBB). Det finns dock i litteraturen funderingar kring att nervsystemet, som genom blod-hjärn-barriären ligger mindre exponerat mot immunsystemet, vid skada på detsamma enklare (vid mindre skada) skulle kunna utveckla en autoimmun reaktion, genom att "self" i CNS är mindre igenkännbart av kroppens

immunsystem. T-lymfocyterna programmeras ju i thymus till att känna igen "self" och möjligen kan thymus förmåga hos vissa personer att programmera T-lymfocyter korrekt vara nedsatt.

Det finns ju givetvis också när det gäller en så allvarlig sjukdom som ALS mängder av spektakulära etiologiska förklaringar. Dessa är dock så många att det skulle föra för långt att gå in på alla dessa här.

Jag tror dock att det adaptiva immunsystemet är inblandat vid utvecklingen av ALS. Om ett immunprivilegerat site i CNS av någon orsak blir skadat och därmed exponerat mot immunsystemet kan detta leda till clonal lymfocytcellsexpansion av både T- och B-lymfocyter som följd med inflammation som följd. Mer om detta senare.

Jag har alltid haft en relation till ALS, känt till sjukdomen och reflekterat över den. Goda vänner till vår familj, vars yngste son var 10 år äldre än jag och som lärde mig att segla, insjuknade vid 35 års ålder. Det började med en droppfot och han konsulterade mig som då läste medicin varvid jag skickade honom till en neurolog efter att jag precis hade gått neurologikursen. Sven, som var hans namn, hade också sedan några år vad som uppfattades som acne vulgaris. Sedan har två äldrekursare till mig insjuknat, den ene dog mycket snabbt medan den andre levde i säkert 25 år. Vi hade som gemensam nämnare att vi hade arbetat på Patologiska institutionen på Sahlgrenska sjukhuset under en period?! Märkligt sammanträffande.

Hur ser då min tidigare sjukhistoria ut som kan utgöra en bakgrund till att jag utvecklade ALS? Eftersom hög fysisk aktivitet oftast anges som en bakgrundsfaktor hos de som utvecklar ALS kan man fråga sig vilken fysisk aktivitet har jag ägnat mig åt? Jag har alltid sysslat med någon form av idrott och tränat regelbundet, i perioder 5 till 7 dgr i veckan. Under tonårstiden och upp till 25 års ålder fotboll, ishockey, handboll, friidrott, skidåkning (både utför och på längden), terränglöpning, tennis, badminton, kappsegling, ja i stort sett det mesta. Senare som mest fotboll på strax under elitnivå upp till drygt 30 års ålder. 1965 hade jag samma syrgasupptag som Sven Åke Lundbäck, nämligen 74 ml per kg kroppsvikt och minut. Fem radiusfrakturer som barn samt minst tre hjärnskakningar som föranlett sjukhusvård. En ytterligare kraftig hjärnskakning i samband med fotboll i 25 årsåldern då vänster zygomaticusnerv blev avsparkad (apropos traumatisk nervskada). Detta har lett till egendomliga sensibilitetssensationer runt vä öga vid beröring av det hudområde där nerven går ut ur os temporale samt ökat tårflöde från vä öga. Arthroscopier x 5 pga knäproblem orsakade av fr.a. av fotboll som har varit den idrott jag sysslat med mest, men sannolikt även pga friidrott och jollekappsegling på och strax under elitnivå. Dessutom mycket utförsåkning fram tills jag blev sjuk. En högersidig Bakercysta rupturerade vid knappt 60 års ålder och orsakade en arteriell blödnig från gastrocnemiusmuskeln, i sin tur orsakande ett compartmentsyndrom i hö underben med upphört arteriellt flöde i foten. Det finns 5 till 6 fall beskrivet på Pub Med. Jag klarade mig med knapp nöd från en fasciotomi. Tio år tidigare hade jag ett diskbräck som nämns nedan. Kanske skall också nämnas som bisak, men kanske

ändå inte, var att jag i 40 års tid haft fotsvamp och i början av 2000-talet blev den så besvärlig under vä fots hålfot att jag behandlade den med Lamisil i adekvat peroral dos men i två år (angiven maxlängd på behandling är tre mån.) Behandlingen avslutades 2006 och det var då jag faksikt började få mina första symptom. Annars helt frisk, inga mediciner, normalt blodtryck och en vilopuls idag på ca 55, som lägst 32 när jag var som mest tränad.

Hur startade då sjukdomen hos mig. Jo, under en skidvecka med off-piståkning i mars 2010 upplevde jag en svaghet i hö underben och så småningom utvecklades en antydning till droppfot. Sökte neurolog och ortoped i maj. Ortopeden trodde på diskbråck med pares och neurologen trodde på samma diagnos kombinerat med CMT (Charcot-Marie Tooth's sjukdom pga mina cavusfötter). Så småningom tillkom också positivt Trendelenburgs tecken på hö sida. Jag hade dock 10 år tidigare haft ett högtersidigt diskbråck på L4-L5-nivån som spontanläkte. Jag hade i flera år därefter haft smärtor av och till ut i glutealregionen på samma sida och en MR som jag nu gjorde visade en lateral foraminal stenosis som opererades hösten 2010, varvid droppfoten försvann men jag blev inte helt bra. Ny neurologundersökning hösten 2010 konkluderade som tidigare. Jag hade dessutom viss svaghet i ryggen vid uppresning samt en kramande känsla runt hö underben. Sedan följde reoperation i april året efter pga recidiv med ordentliga smärtor. Det är inte korrekt att ALS är en sjukdom som bara drabbar motorneuron, 50 procent av patienterna har smärtor och sensibilitetssensationer som jag skrev tidigare. Först sommaren 2011 ställdes diagnosen så ALS på basen av kliniska symptom och efter lumbalpunktion och svagt förhöjda värden på neurofilamentprotein i cerebrospinalvätskan. Självt ställde jag diagnosen ALS hösten 2010 då jag inte blev helt bra efter op., men misstanken hade jag direkt vid insjuknandet 2010. De enda patologiska proverna jag hade i serum var en positiv RA-faktor och förhöjt myoglobin och kreatinkinasi i serum. Klinisk neurofysiologi pekade också mot ALS. Jag hade fasciculationer i muskulaturen fr.a. i benen men de blev senare mer framträdande i pectoralmuskulaturen. Inga sväljningsproblem eller problem med armar eller andning.

Nu så här i efterhand kan jag dock relatera mitt insjuknande till annat som förbryllade mig under några år. Under 2000-talet hade jag mycket besvär med nattliga vadmuskler bara i höger ben som jag inte haft tidigare. 2005-2006 började jag få pustler och furuncler på märkliga ställen på kroppen. De kom bakom öronen, i örsnibbarna, i pannan och i hårbotten från ned mot nacken, över sternum och på ryggen. De var smärtsamma. Några liknande problem hade jag aldrig haft tidigare frånsett små problem med acne i tonåren. Jag hade också noterat ett antytt fjärilsexanthem i ansiktet. Dessutom tillkom underliga smärtor i fötterna. Så småningom fick jag problem att gå ned på hö knä, svårigheter att böja mig ned och knyta skorna och något år innan insjuknandet problem med att abducera hö ben när jag skulle stiga in i bilens förarstol. Jag upplevde också att jag var lite svagare i händerna, champagnen var inte lika lättöppnad. Från att ha varit extremt rörlig blev jag stel i ryggen och på något sätt i hela kroppen, jag hade ont i största allmänhet och blev tilltagande trött, en trötthet som kom "inifrån" på något egendomligt sätt. Jag blev tilltagande orörlig, fick problem att röra mig obehindrat. Ålderdomen föreföll att närma sig i snabb takt. Det var inte

väntat eftersom alla på min mor och min fars sida avlidit i relativt hög ålder mellan 85 och 99 år. Jag har alltid kunnat böja mig ned och ta händerna i golvet med raka ben, nu kom jag som längst inte närmare golvet än 30 cm när jag försökte. Jag förstod inte vad som skedde. Jag har alltid haft mycket god kroppskontroll inkluderande bl.a. bollsinn. Alltid kunnat ta en fotboll och "trixa" med den nästan lika obehindrat som när jag var aktiv långt upp i åren. Denna förmåga försvann. Och jag tänkte att "det är väl så när man blir gammal".

Eftersom jag själv trodde i ett ganska tidigt förlopp att jag hade ALS hade jag läst en del på webben om sjukdomen och var informerad om att det inte fanns någon behandling utom riluzol, som kunde förlänga livet upp till två månader, det visste jag. Senare studier har lär dock ha visat att vid tidig terapi kan livet förlängas ytterligare en tid, men dessa resultat har ifrågasatts. Det framgick också tydligt att orsaken till sjukdomen var oklar utom i de fall sjukdomen var familjär vilket den är i vart tionde fall.

Hur reagerade jag när jag fick diagnosen som jag dock själv misstänkt en längre tid? Började jag gråta? Nej, jag blev mest förbannad och tänkte att det skall ta tid för sjukdomen att knäcka mig. Den kollega som ställde diagnosen sa vid det tillfället att det händer mycket på forskningssidan, så hav förtröstan. Efter att senare ha studerat litteraturen mera ingående kan jag konstatera att han hade rätt, det händer en hel del, men däremot händer det ingenting på terapisidan så som har skett vid t.ex. multipel skleros. Samtidigt tänkte jag, när jag fick beskedet, att forskning om ALS måste vara väletablerad, progressiv och verkligen on top. Forskningen om ALS, tänkte jag, låg säkert i framkant, det fanns säkert inget att göra, i varje fall inget för mig. Sannolikt meningslöst att försöka att sätta sig in i problematiken. Att ta riluzol kom dock inte på fråga, att ta ett läkemedel som förlänger livet två månader förföll meningslöst även om senare studier har visat något längre överlevnad. Min hustru Bibbi blev mer chockad för hon var mindre förberedd än jag men vi konstaterade gemensamt att nu skall vi göra det bästa av situationen. Och utan Bibbis stöd och hjälp hade det inte gått. Värst var det för mina barn med respektive. Det var de som blev mest ledsna och chockade. Samtidigt blev jag så förbannad för jag hade ju gjort upp planer för vårt gemensamma liv, jag skulle gå i pension sommaren 2011 och hade planerat att köpa en dagseglare, för vårt lantställe ligger precis vid vattnet i Hakefjorden och vi har där egen brygga. Jag har hela livet varit en planerare, så jag tyckte att verkligheten drog undan mattan för mina fötter, jag tyckte det var djävligt orättvist. Å andra sidan har jag i många år tänkt på Astrid Lindgrens ord "att livet är en förberedelse på döden", men att dö före 70 var inget jag räknat med. Då jag fick diagnosen sommaren 2011 måste jag använda två kryckor för att kunna gå och hade betydande svårigheter att ta mig ur bilen som var alltför låg. Jag kom knappt upp till övervåningen på vårt lantställe tidig höst 2011 och i nov. var jag permanent rullstolsburen. Vi bodde där ända till november det året för man måste installera en rullstolshiss i vår trappuppgång i Göteborg. I september 2011 lyckades vi flyga ned till Malaga och hyra en våning i Estepona medtagande rullstol. Julen 2011 installerade vi en trapphiss på vårt lantställe vilket gjorde att jag kom upp till vårt sovrum på övervåningen.

Eftersom jag höll på med immunologisk forskning sedan många år på KI rörande en immunstimulerande substans med ev. effekt på infektioner så beslöt vi att ta hela kittet av immunologiska prover som denna enhet kan analysera i september 2011. Orsaken till att vi gjorde det var att jag upplevt en ökad aktivitet i immunsystemet som var betydande. Jag var extremt trött och jag hade stora problem med pustler och furuncular som jag redan skrivit om. Vi fann då att B-lymfocyter som uttryckte en viss chemokin på var avsevärt förhöjt jämfört med friska personer, mycket märkligt. Detta var tidigare aldrig analyserat på patienter med ALS. Prover på fler ALS-patienter visade sig vara identiska med mina analysvar. Vi tog då prover på MS-patienter och dessa uppvisade samma förändringar fast på halva nivån. Analysvarerna fick vi i september 2011 och då kunde jag gå 10 meter med två kryckor.

Vi letade då på internet och fann en blockerare av denna chemokin men läkemedelsföretaget hade avvecklat utvecklingen av chemokinblockeraren på okända grunder. Jag fann då att en angiotensin-II blockerare, nämligen irbesartan, hade dessa egenskaper varför vi beslöt att behandla mig med denna substans. På ett dygn förbättrades min gångförmåga från 10 meter till 50 meter för att sedan under några veckor återgå till ursprungsnivån. Det beror på att vid ALS har man funnit uttryck för att multipla kemokiner i cerebrospinalvätskan är aktiverade så resultatet var inte förvånande. Inflammationen tog s.a.s. andra vägar. 2012 beslöt vi i samarbete med min neurolog på SU att försöka behandla mig med MabThera (rituximab), en monoclonal antikropp (AK) som förstör alla B-lymfocyter dock ej plasmacellerna som också producerar antikroppar. Rituximab var i mitten på 2000-talet ett genombrott i behandlingen av multipel skleros, främst vid skovvis förlöpande MS.

Vi påbörjade behandlingen med MabThera i mars 2012 med samma doser som vid MS. Någon rapport från övriga världen att man hade försökt sig på denna behandling vid ALS fanns inte. Detta trots att det fanns information sedan många år att antikroppar, olika immunkomplex etc var involverade i sjukdomsutvecklingen. Dessutom hade det sista åren föreslagits att ALS kunde vara en autoimmun eller som man idag skriver en autoinflammatorisk sjukdom. Sedan länge fanns dessutom rapporter om involvering av immunkomplex. Att komma på att antiinflammatorisk eller immunsupprimerande behandling kunde vara ett alternativ verkade dock ingen ha kommit på, vilket kan tyckas märkligt. Det rör ju sig faktiskt om en sjukdom med 100 procent mortalitet. Man kunde t.ex. prövat substanser som Enbrel, Remicade, Humira, Tysabri, Lemtrada och Orencia vilket uppenbarligen inte är gjort eller i varje fall inte publicerat. Nyligen har emellertid tocilizumab rapporterats ha en positiv men övergående effekt på ALSFRS-score vid ALS, några objektiva kriterier redovisas dock inte i denna rapport. Tysabri (natalizumab) liksom rituximab borde givetvis också ha prövats. Natalizumab förhindrar ju invasionen av inflammatoriska celler över blod-hjärnbarriären. Pilotstudier hade varit enkla att genomföra, men intresse från läkemedelsföretag har inte förelegat.

Jag har lärt känna många ALS patienter under min sjukdomstid. En har dessutom varit medicinsk chef på ett stort läkemedelsföretag och denne föreslog för sin läkare behandling med Orencia utifrån sin kompetens men vederbörandes förslag avfärdades. Och detta när

det gäller en sjukdom med 50 procent tvåårsmortalitet och 100 procent dödlighet. Vad hade vederbörande kollega att förlora: Varje läkare har rätt att behandla vilken sjukdom som helst utifrån den fria förskrivningsrätten, bara patienten ger sitt samtycke och är informerad om de eventuella riskerna. Vad hade vederbörande patient att förlora? Kanske var det läkaren som hade något att förlora.

Vad som dessutom är ännu värre är att jag varit i kontakt med många patienter med ALS som kan redovisa samma hudförändringar som jag haft med pustler och furuncles men att dessa symptom skulle kunna sättas i samband med sjukdomen har inte fallit någon kollega in. Att lyssna till patienternas erfarenheter förefaller inte alltid att vara ett stort inslag i medicinsk praxis. Den intensiva tröttheten liksom smärtorna som 50 procent av patienterna har är ytterligare symptom som talar för inflammation som ett avgörande inslag i varje fall hos en del patienter med sjukdomen. Även trötthet är ju ofta ett betydande inslag i många autoimmuna sjukdomars kliniska bild vid skov. Man kan fråga sig om avståndet är för långt idag mellan kliniker och prekliniker. Det är faktiskt också intressant att hud- och nervvävnad kommer från ectodermet så det är kanske inte så märkligt att vissa patienter med neurologiska symptom också kan ha olika typer av hudförändringar om genesen till sjukdomen är autoimmun eller autoinflammatorisk.

Vad hände då med mig efter mars 2012 då vi började med rituximabterapi. Jo, mina nivåer i serum av myoglobin och kreatinkinaser, som mått på muskelnedbrytningen, var kontinuerligt i stigande och låg på nivån tre ggr över den normala nivån. Nivåerna av dessa parametrar mer än halverades på en månad. Detta är ett bevis på att muskelnedbrytningen till följd av denervationen avstannade, delvis i varje fall, serummyoglobin låg dock fortsatt 30 procent över högsta normalnivå. När rituximabterapi påbörjades kunde jag inte skriva för hand på ett papper och knappt skriva på datorn, detta blev närmast momentant bra och de centralmotoriska symtomen med reflexstegring i armarna samt finmotoriska rörelsesymtom försvann liksom tonusökningen och fumligheten i händer och fingrar. Det var inte bara det att sjukdomen stannade upp, för t gjorde den i benen, utan tillståndet i armar och händer förbättrades till det helt normala och fr.a. smärtan i armarna försvann och styrkan i armarna tilltog och förmågan att skriva för hand återkom. Fascikulationerna i ansiktet och nacken försvann relativt omgående liksom 90 % av hudsymptomen fast de senare på 6 månader. Jag hade tidigare också haft sensibilitetssensationer i ansiktet inom det område som får många år sedan drabbades vid zymomaticusfraktur, och också dessa symptom försvann. Att fascikulationerna försvann tolkar jag som att det skedde en viss återhämtning med återgång till fungerande motorneuron som varit icke fungerande men restituerats av behandlingen, dvs inflammationen bromsades pga att antikroppsbildningen kraftigt minskade. Fascikulationer är ju orsakade av denervation. ALSFRS scoringen låg dessutom nästan still i 1,5 år. Detta är första gången man kunnat redovisa att ALS bromsats upp även med objektiva kriterier vid någon typ av terapi mot ALS hos en enskild patient. Egentligen väldigt sensationellt och denna information är nu sammanställt i ett manuskript och skall insändas till en erkänd vetenskaplig tidskrift. De resultat vi har på både ALS och MS kommer också att

publiceras och där kommer det att framgå att dessa sjukdomar är relativt lika, den inflammatoriska nivån uttryckande chemokiner hos B-lymfocyterna är dock avsevärt högre vid ALS än MS. Detta talar för att ALS också kan vara en autoimmun sjukdom som MS och den är då sannolikt en del av det sk hygiensyndromet. Detta förklarar också varför sjukdomen ökat de sista åren precis som de flesta autoimmuna sjukdomarna gjort i västvärlden. Flera studier har också visat att NKT-celler och cytotoxiska CD 8 T-lymfocyter är förhöjda vid ALS talande för inflammation och kanske autoimmunitet och att det därför är svårförståeligt att man inte provat t.ex. Lemtrada som ju används vid MS, en icke dödlig sjukdom.

Även min trötthet förbättrades mycket efter behandlingsstart, tidigare hade jag tvingats lägga mig vid niotiden, nu kunde jag vara uppe betydligt längre. I mitt tidigare liv hade jag sällan sovit mer än 6 tim. men med insjuknandet ändrades sömnbehovet drastiskt. Det faktum att man upplever sig iskall om fötterna utan att de är kalla är också plågsamt. Det känns som om man sitter med fötterna i två ishinkar. Det gör att man måste sitta med fötterna på en värmedyna för att inte plågas alltför mycket. Besvärligt är också att man inte kan vända sig i sängen, det går inte med förlamade ben. Att man inte kan ställa sig upp är också plågsamt och varje toilettbesök där man kanställer rullstolen mot toaletten och sedan lyfter sig över med armarna är ingen enkel övning. Att duscha i duschstol går till på samma sätt. Från det jag går upp tills jag är påklädd inklusive frukost tar det mellan två och tre timmar. Bibbi klär på mig, jag kan varken ta på mig kalsonger, skjorta eller byxor själv.

Nyligen började tyvärr också armarna och händerna att svikta med tilltagande muskelsvaghet, det jag fasat för. Jag kan nu inte lyfta ett mjölkpaket och knappt krama tandkrämen ur tuben. Takliftar har installerats i sovrum och badrum. Med tanke på det positiva utfallet av rituximabterapi. där jag kan konstatera att jag sannolikt varit död nu utan den behandlingen, så är det inte omöjligt att autolog stamcellstransplantation (AHSCT) i symmetri med MS kan ha effekt särskilt vid tidigt insatt terapi. Därför har vi börjat diskutera autolog stamcells transplantation (AHSCT). En reseting av det adaptiva autoimmuna systemet behövs. Detta är en terapi som idag har en relativt låg mortalitet och som varierar delvis beroende på vilken sjukdom som behandlas. Idag används denna terapi även vid icke livshotande sjukdomar som terapieresistent RA och SLE med goda resultat liksom vid MS, där mortaliteten bara är någon procent. Vid konditionering med efterföljande AHSCT skulle flertalet autoreaktiva B- och T-cellscloner, som orsakar ALS kunna elimineras. De nya lymfoida precursorerna kommer då att genomgå en ny positiv och negativ selektion i benmärgen (B-lymfocyter) resp. i thymus (T-lymfocyter) och den slumpmässiga rekombinationen kommer sannolikt INTE att ge upphov till samma autoreaktiva B- resp. T-cells receptorer på lymfocyterna. Min ALS och sannolikt många andras ALS har sannolikt en autoimmun bakgrund och är sannolikt driven av det adaptiva immunsystemet varför en AHSCT sannolikt är en framkomlig väg. En ännu bättre väg kanske är autolog mesenchymal stamcellstransplantation. Med tanke på det som är skrivet ovan är det märkligt att man tidigare inte försökt sig på att behandla ALS med fler immunsupprimerande substanser än

man gjort, särskilt då t.ex. MabThera, Tysabri och Lemtrada (alemtuzumab) där den sista substansen förstör både B- och T-lymfocyter. Det handlar ju ändå om en sjukdom där 50 procent av patienterna dör inom två år och 80 procent inom fem år. Vissa neurologer säger att de är tveksamma till terapi i pilotprojekt via den fria förskrivningsrätten därför "att man inte vet vad som händer". Men gör man ingenting vet man i varje fall vad som händer. Att sjukdomen i varje fall delvis kan vara autoimmun menar jag har negligerats av forskarvärlden. Autoimmuna sjukdomar kan utlösas av infektioner, det vet vi. Det finns också en gemensam nämnare mellan hög fysisk aktivitet och atlet's foot (tinea pedis). Kan denna infektion utlösa ALS eller är det tvärtom? Skyddar tinea pedis mot ALS hos vissa predisponerade individer därför att den låggradiga infektionen har "sysselessatt" immunsystemet? Man har nyligen visat att hakmaskinfestationer skyddar mot MS (ja tom botar) och i Danmark och Tyskland pågår nu läkemedelsprojekt med denna inriktning. Att en immunpåverkande substans som inte passerar BBB inte kan påverka inflammationer i CNS måste vara en missuppfattning. Barriären är inte stängd, den är halvöppen för immunceller.

Rituximab passerar inte BBB men har ändå visat sig ha också en effekt på Chronic Fatigue Syndrom (CFS) liksom på MS och nu också kanske på ALS. Dags för en omvärdering. CFS påstods ju vara en icke behandlingsbar psykiatrisk diagnos liksom NMDA-receptor encephalit, nu botas dessa med antiinflammatoriska substanser som tex rituximab = MabThera.

Kanske är det så att alla de autoimmuna sjukdomarna som är en del av hygienkomplexet kanske kan förhindras om vi från tidig ålder kunde introducera en låggradig ofarlig infektion i ett av människokroppens organ t.ex. tarm och på så sätt förhindra uppkomsten av autoimmuna sjukdomar, kanske inte hos alla men hos särskilt predisponerade individer?

Avslutningsvis kan jag konstatera att skador på nervsystemet kan uppstå genom trauma, infektioner och påverkan av omgivningsfaktorer eller kombinationer av dessa och på så sätt utlösa en autoimmun reaktion. Till detta behövs en genetisk predisposition för autoimmuna sjukdomar och givetvis genetiska bakgrundsfaktorer som predisponera också för ALS för att utveckla denna sjukdom. Nu verkar det ju faktiskt som om rituximab kan vara ett litet genombrott i behandlingen av ALS. Att dessutom rituximab varit ett genombrott för terapin av MS och att AHST varit ett ännu större genombrott, särskilt vid tidigt insatt terapi, gör att det finns en stor sannolikhet för att AHST kan fungera även vid ALS särskilt om behandlingen sätts in tidigt. En studie gällande rituximab och behandling av ALS har nyligen godkänts av Etisk kommitte vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och under uppstart. Vi skall då tänka på att det verkar som om den inflammatoriska nivån vid ALS är dubbelt så hög som vid MS mätt med våra metoder.

Sannolikt kommer denna artikel att avfärdas av etablerade forskare inom ämnesområdet där jag sannolikt kommer att idiotförklaras när det gäller mina spekulationer om olika möjliga samband avseende etiologi och möjlig terapi vid ALS. Jag har tyvärr inte orkat att sammanställa referenserna då större delen av dagen nu går åt till att överleva. Att man från

neurologernas sida inte varit mer offensiv när det gäller olika terapeutiska pilotprojekt vid ALS tolkar jag som ett symptom på att läkekonsten håller på att försvinna ur vårt yrke och att alla nya terapimetoder helst skall tas fram med randomiserade dubbel-blind studier av vilka jag själv var en del. Alla aktuella större läkemedelsföretag har också varit ointresserade av samarbete med aktiva neurologer. Endast några mindre där jag initialt deltagit i en tidigare randomiserad studie, som avvecklades pga bristande effekt. Själv hade jag fått aktiv substans när studien bröts. Att den inte hade någon effekt kunde jag talat om direkt då jag påbörjade terapin, min trötthet var lika ihållande. Mitt budskap till neurologerna blir då också att de bör lyssna på patienterna. Själv hade jag turen att träffa en prestigelös, åtgärdsinriktad, nyfiken, forskningserfaren, pensionerad neurolog som lyssnade på patienten. Efter att ha talat med kollegor som är patienter kan jag konstatera prestigelöshet inte verkar vara något dominerande inslag i många kollegors personlighet och att vara kollega blir i många fall en belastning för läkaren som också är patient.

Och till de kollegor som uttalar sig om att eutanasi är ingenting vi skall införa i Sverige kan jag bara säga att de har ingen yttranderätt förrän de fått ALS. Vi har alltför många wesserbissrar (för den utan humor är detta en avsiktlig felskrivning) i läkarkåren som som i kraft av sin titel yttrar sig om ting som inte ger dem större rätt att göra detta utifrån sin sakkunskap och medmänsklighet än vanliga människor. Suicidfrekvensen är sex ggr högre bland ALS-patienter än befolkningen i övrigt. Och varför skall jag som läkare ha möjlighet till egenautanasi? Jag ser nu fram mot ett liv med total pares i både armar och ben kanske tom med möjligheten att inte kunna att tala och svälja själv. Eller gör jag det?