

*Ansökan om stipendium till patientnära neurologisk forskning.
Stockholm 2021-06-02.*

Projekttitel:

**Livskvalitet, psykisk hälsa och biomarkörer hos
patienter med ALS (amyotrofisk lateral skleros)**

Sökande

Ulf Kläppe

Doktorand, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet
Specialistläkare, Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset

Huvudhandledare

Caroline Ingre, MD, PhD; Gruppledare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska
Institutet; Överläkare, Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset

Bihandledare

Professor Fang Fang, MD, PhD; Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anna Månberg, PhD; Institutionen för proteinvetenskap, Kungliga Tekniska Högskolan

Projektplan

Introduktion

Bakgrund

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en neurologisk sjukdom som drabbar de motoriska nervcellerna och leder till successivt tilltagande muskelförtvining och förlamning av all viljemässig muskulatur samt muskulatur som är involverad vid sväljning och andning.¹ Sjukdomen börjar ofta med knappt märkbara symptom som successivt tilltar i styrka. Exempel på detta kan vara svaghet i svalget, en hand eller ett ben, som sedan sprider sig till större delen av kroppen.¹ De flesta som drabbas av ALS insjuknar mellan 45 och 75 års ålder, men även yngre personer kan få sjukdomen.²⁻⁴ Cirka 50% av alla ALS-patienter har någon form av kognitiv påverkan, och 15-20% av alla patienter utvecklar demenssjukdomen frontotemporal demens.⁵⁻⁷ Det finns inget botemedel mot ALS och sjukdomen leder i genomsnitt till döden inom två till fyra år från det att den första muskelsvagheten noteras, men med stor variation.^{1,4} Det uppskattas att cirka 300 svenskar insjuknar i ALS varje år.^{8,9}

Biomarkörer

Det finns idag ingen etablerad biomarkör (protein) i blod eller ryggmärgsvätska för att ställa diagnosen ALS eller för att förutspå sjukdomsförloppet.¹ Ändå finns det flera lovande biomarkörer såsom neurofilament light och heavy,¹⁰⁻¹² och chitotriosidase-1^{13,14}. Ett annat protein som kan vara av intresse är högkänsligt hjärtspecifikt Troponin T.^{15,16} Vår grupp har nyligen publicerat en studie (där jag är huvudförfattare) i tidskriften Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, där vi visar att Troponin T är förhöjt och ökar över tid hos ALS-patienter i Stockholm.

Depressiva besvär och livskvalitet

Det verkar som depression och ångest endast är något vanligare bland ALS-patienter jämfört med den övriga befolkningen,¹⁷ men under första året efter diagnosen så är risken för depressiva besvär och självmord särskilt hög.^{18,19} Det finns en stark, negativ koppling mellan depression och livskvalitet hos ALS-patienter, dvs att mer depressiva symptom är associerat med lägre livskvalitet.²⁰⁻²² Huruvida kognitiva funktioner är associerade med depression och livskvalitet är inte klarlagt – här har studierna kommit fram till olika resultat.²³⁻³³ Märkligt nog verkar de depressiva symptomen och livskvaliteten vara stabila under ALS-patienternas sjukdomsförlopp, trots den fysiska försämringen.^{20,22,34-38} En teori är att patienterna utvecklar coping-strategier genom att skifta fokus från fysisk kapacitet till relationer och andlighet.³⁹

Behov av ytterligare forskning

Vad vi vet så har hittills inga studier undersökt sambandet mellan livskvalitet och psykologiska symptom å ena sidan och biomarkörer (proteiner) å andra sidan. Vi känner inte heller till några studier i Sverige som har utforskat ALS-patienters livskvalitet och psykisk hälsa i relation till kliniska parametrar.

Mål

Vårt mål med den här studien är att utforska livskvalitet och psykisk hälsa hos ALS-patienter i Stockholm, Sverige. Vi ämnar undersöka om det finns någon koppling mellan livskvalitet och psykologiskt mående å ena sidan och kliniska parametrar (t.ex. funktionsskalor, kognitiva skalor) och biomarkörer å andra sidan.

Metod

Vi kommer att utföra en registerbaserad kohortstudie i Stockholm, Sverige, med data registrerad mellan åren 2015 till 2021. All kliniska data kommer från det svenska kvalitetsregistret ALS-registret (som är en del av Svenska neuroregister) och ett pågående forskningsprojekt i stockholmsregionen (ALSrisc). Vi kommer att inkludera skalor som mäter livskvalitet, depressiva besvär och kognition. Biomarkörer (proteiner) från föregående projekt kommer att inkluderas (neurofilament light och heavy, chiotriosidase-1 och högkänsligt hjärtspecifikt Troponin T).

Tidsram

Vi samlar för närvarande in data samt analyserar proteiner från ryggmärgsvätska och blod. I augusti/september 2021 kommer vi att begära uttag från ALS-registret samt från ALSrisc. Jag planerar att börja analysera data under hösten 2021. Vi räknar med att kunna skicka in ett färdigt manuskript i januari 2022.

Relevans

Genom att kartlägga livskvalitet och psykisk hälsa och koppla dessa till kliniska parametrar och biomarkörer kommer vi kunna öka förståelsen för vad som påverkar ALS-patienternas livskvalitet och psykiska hälsa. Med resultatet från studien kommer vi kunna använda kliniska parametrar och biomarkörer för att förutsäga patienternas framtida behov av psykosociala insatser. Med denna ökade kunskap är vår förhoppning att vården, anhöriga och patienterna bättre kommer förstå och därmed hantera sjukdomens alla olika stadier samt förbättra ALS-patienternas livssituation och livskvalitet.

Etiska tillstånd

Den här studien är godkänd av regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. Diarienumret för ALS-registret är 2017/1895-31/1, och för ALSrisc 2014/1815-31/4 (komplettering 2017/828-32 och 2018/1605-31).

Referenser

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-2098.
2. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):385-390.
3. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-130.
4. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):771-776.
5. Chiò A, Moglia C, Canosa A, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*. 2019;93(10):e984-e994.
6. Burke T, Pinto-Grau M, Lonergan K, et al. A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(5):305-317.
7. Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):102-108.
8. Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocco R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol*. 2009;66(4):515-519.
9. Longinetti E, Regodon Wallin A, Samuelsson K, et al. The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(7-8):528-537.
10. Forgrave LM, Ma M, Best JR, DeMarco ML. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:730-743.
11. Gagliardi D, Meneri M, Saccomanno D, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).
12. Xu Z, Henderson RD, David M, McCombe PA. Neurofilaments as Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164625.
13. Thompson AG, Gray E, Bampton A, Raciborska D, Talbot K, Turner MR. CSF chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1215-1220.
14. Vu L, An J, Kovalik T, Gendron T, Petrucelli L, Bowser R. Cross-sectional and longitudinal measures of chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis and expression of CHI3L1 in activated astrocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020.
15. Mach L, Konecny T, Helanova K, et al. Elevation of cardiac troponin T in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):557-564.
16. Casmiro M, Graziani A. Serum troponin T in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(2):285-288.
17. Pagnini F, Manzoni GM, Tagliaferri A, Gibbons CJ. Depression and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive meta-regression analysis. *J Health Psychol*. 2015;20(8):1107-1128.

18. Roos E, Mariosa D, Ingre C, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2016;86(24):2271-2277.
19. Fang F, Valdimarsdóttir U, Fürst CJ, et al. Suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2729-2733.
20. Lule D, Hacker S, Ludolph A, Birbaumer N, Kubler A. Depression and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(23):397-403.
21. Körner S, Kollwe K, Abdulla S, Zapf A, Dengler R, Petri S. Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. *BMC Neurol*. 2015;15:84.
22. Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology*. 2016;86(11):1031-1038.
23. Poletti B, Solca F, Carelli L, et al. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(7-8):489-498.
24. Rabkin J, Goetz R, Murphy JM, Factor-Litvak P, Mitsumoto H. Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology*. 2016;87(13):1320-1328.
25. Carelli L, Solca F, Faini A, et al. The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population. *Front Psychol*. 2018;9:450.
26. Siciliano M, Trojano L, Trojsi F, Monsurrò MR, Tedeschi G, Santangelo G. Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: The state-trait anxiety inventory. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):47-55.
27. Goldstein LH, Atkins L, Leigh PN. Correlates of Quality of Life in people with motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3(3):123-129.
28. Caga J, Hsieh S, Highton-Williamson E, et al. Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018;265(1):187-193.
29. Chiò A, Vignola A, Mastro E, et al. Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1298-1303.
30. Bock M, Duong YN, Kim A, Allen I, Murphy J, Lomen-Hoerth C. Cognitive-behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: Screening prevalence and impact on patients and caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(5-6):366-373.
31. Galvin M, Gavin T, Mays I, Heverin M, Hardiman O. Individual quality of life in spousal ALS patient-caregiver dyads. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):371.
32. Prell T, Witte OW, Gunkel A, Grosskreutz J. Cognitive deficits have only limited influence on health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Aging Ment Health*. 2020;24(12):1963-1967.
33. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):611-619.
34. Rabkin JG, Albert SM, Del Bene ML, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology*. 2005;65(1):62-67.
35. Montel S, Albertini L, Desnuelle C, Spitz E. Evolution of quality of life, mental health, and coping strategies in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *J Palliat Med*. 2012;15(11):1181-1184.

36. Matuz T, Birbaumer N, Hautzinger M, Kübler A. Psychosocial adjustment to ALS: a longitudinal study. *Front Psychol.* 2015;6:1197.
37. Robbins RA, Simmons Z, Bremer BA, Walsh SM, Fischer S. Quality of life in ALS is maintained as physical function declines. *Neurology.* 2001;56(4):442-444.
38. Jakobsson Larsson B, Ozanne AG, Nordin K, Nygren I. A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):631-638.
39. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2012;46(1):9-25.