

Nordiske forskere samarbejder

Brickless Centre mødet fremviste et sandt overflødhedshorn af projekter og undersøgelser, der øger den viden, vi har om muskelsvind

Af Rasmus Dahl

80 deltagere fra Norge, Sverige og Danmark var i november samlet til Brickless Centre møde på Skejby Sygehus i Århus, da Institut for Muskelsvind havde inviteret den skandinaviske sundhedsverden til internationalt netværksmøde om muskelsvind. Mødets hovedprogrampunkt var korrekt diagnosticering af limb-girdle muskeldystrofi og spinal muskelatrofi, men derudover opviste programmet en overflod af spændende programpunkter, der vidner om stor aktivitet og interesse for behandling og forskning i muskelsvind.

Institut for Muskelsvind har med sine årlige Brickless Centre møder fået etableret en fast kerne af samarbejdspartnere i Danmark, Sverige og Norge. Forskere og behandlere der i deres daglige arbejde beskæftiger sig med muskelsvind, og som i højere og højere grad samarbejder over landegrænserne. Brickless Centre møderne er blevet stedet, hvor alle samles, og efterhånden udbygges den faste kerne med nye forskere, der også begynder at beskæftige sig med muskelsvind.

Brickless Centre må betegnes som en succes. Det skyldes måske, at det er lykkedes at skabe en stemning omkring møderne, så de mere drejer sig om samarbejde over landegrænser og mellem faggrupper end den ofte frugtesløse krig mellem sundhedsfaglige specialer. Det er godt for udviklingen af nye behandlingsmetoder, for forskningen og for dem, det hele handler om: mennesker med muskelsvind.

Skøre knogler

På Brickless mødet i 2002 blev overlæge Anne-Christine Åhlander fra Göteborg opfordret til at designe sin undersøgelse af knoglekvaliteten hos Duchenne-drenge, så den kunne udføres flere forskellige steder i Norden. Den opfordring havde hun taget imod og kunne præsentere protokollen til en undersøgelse, der vil blive gennemført i Vestsverige, Sydsverige, København og måske også i Århus, hvor dr.med. Peter Vestergaard håber at kunne finde finansiering til at deltage.

Han præsenterede et projekt, der har undersøgt hyppigheden af knoglebrud hos mennesker med spinal muskelatrofi og Beckers og Duchennes muskeldystrofi. Den viste, at mennesker med disse sygdomme har større risiko for at brække kroppens lange rørknogler, især overarmsknoglen og lårbensknoglen, og at den væsentligste årsag til det er, at knoglerne ikke bliver tilstrækkeligt belastet. Der er ingen forskel på risikoen for knoglebrud for de forskellige diagnoser. Det, der betyder noget, er, hvor lang tid knoglerne har været udsat for meget lidt belastning. Peter Vestergaards undersøgelse tydede på, at man kan forebygge knoglebrud, i hvert fald i benene, ved at belaste knoglerne i ståbord el. lign., også efter gangfunktionen er ophørt.

Peter Vestergaards arbejde understøtter dermed Anne-Christine Åhlanders teori om, at knoglekvaliteten bliver påvirket af et stillesiddende liv med muskelsvind.

Uddannelse til voksenliv

Hvordan lever man et voksenliv, som man ikke havde forventet? Det var overskriften på cheflæge i Institut for Muskelsvind, Jes Rahbeks foredrag om instituttets undersøgelse af levevilkår hos mennesker over 18 år med Duchennes muskeldystrofi. Indtil man først i 1990'erne begyndte regelmæssigt at behandle vejrtrækningsproblemerne hos Duchenne-drenge med respirator, var det sjældent, at drengene fik et voksenliv. Kun de færreste blev over 20 år gamle.

Instituttets undersøgelse blev indledt i år med to kurser for gruppen og hjemmebesøg hos

alle undersøgelsespersonerne. Danmark er formodentlig det land i verden, der har flest voksne med Duchennes muskeldystrofi, og da gruppen er helt ny, findes der næsten ingen viden om, hvordan deres sygdom udvikler sig, og hvordan deres liv former sig. Op til 1990 var der ingen forventninger til, at mennesker med Duchenne nogensinde skulle få et voksenliv.

Kurserne og hjemmebesøgene har givet et foreløbigt billede af de voksne med Duchenne. Det viser, at de er udmærket tilfredse med de fysiske rammer om deres liv. Deres bolig og økonomiske forhold er i orden. Respiratoren giver dem stor tryghed i hverdagen og energi til at leve et aktivt liv. Kørestolen og invalidebilen sikrer bevægelighed i verden, og hjælperordningen giver den fornødne pleje. Hjælperordningen er en helt nødvendig forudsætning for at kunne leve et selvstændigt liv, men den kan også være en stor belastning, når hjælperne er ustabile, og der sker mange udskiftninger i korpset.

Til gengæld giver mange af de voksne med Duchenne udtryk for, at de føler sig ensomme, og at de savner en kæreste, hvilket kun de færreste har.

Jes Rahbek konstaterede, at de voksne med Duchenne har en katastrofal mangel på uddannelse. Da de var børn og unge, var der ingen, der forventede, at de nogensinde ville blive voksne, og ingen krævede af dem, at de tog en uddannelse, de kunne bruge i voksenlivet. Det lider de under i dag. En stor del af barn- og ungdommen for personer med Duchennes muskeldystrofi er gået med behandling, hvorved de har mistet meget af kontakten med uddannelsessystemet og deres ikke-handicappede jævnaldrende kammerater. Selv giver de voksne udtryk for, at deres barndom var lykkelig og god, ungdommen var svær, og voksenlivet er i orden, uden dog at være uproblematisk.

Jes Rahbek konkluderede, at efter disse indledende undersøgelser af de voksne med Duchenne er det mest markante behov for en rehabiliteringsindsats for gruppen et uddannelses tilbud, der kan ruste de unge til voksenlivet. Et tilbud, der skal komme, efter at de unge har fået respirator.

I den forbindelse pegede overlæge Flemming Juul Hansen fra Rigshospitalet på vigtigheden af, at de unge med Duchennes muskeldystrofi får tilbudt respiratoren så tidligt som muligt.

Dystrofia myotonica

Dystrofia myotonica er en af de største muskelsvindgrupper, og mennesker med denne sygdom har behov for behandling på en lang række områder. Docent Mar Tulinius og fysioterapeut, M.sc. Anna-Karin Kroksmark fra Göteborg præsenterede Brickless-deltagerne for en undersøgelse af 42 personer med dystrofia myotonica i Syd- og Vestsverige. Undersøgelserne drejede sig om at klassificere personer med dystrofia myotonica og undersøge, hvilke symptomer de har af deres sygdom, bl.a. forekomsten af kontrakturer, motorisk funktion og muskelstyrke og sætte den i relation til størrelsen af det muterede gen, der forårsager sygdommen.

Undersøgelsespersonerne var blevet delt i tre grupper: medfødt alvorlig dystrofia myotonica (I), medfødt mild dystrofia myotonica (II) og dystrofia myotonica med debut i barndommen (III). Undersøgelsen viste, at personer med denne sygdom har en mangfoldighed af symptomer, bl.a. vejrtrækningsproblemer, hjerteproblemer, kontrakturer og fejlstillinger i skelettet, forsinket psykisk udvikling og neuropsykiatriske problemer, fordøjelsesproblemer, øjensygdomme og en forøget forekomst af stofskifteproblemer. Muskelkraften er nedsat hos de fleste, og den motoriske udvikling er forsinket.

Problemerne er størst og optræder hyppigst for personer med medfødt alvorlig dystrofia myotonica (I) og mindst i gruppe III. Anna-Karin Kroksmark og Mar Tulinius havde påvist, at personer i gruppe I har størst sygdomsgegn, og gruppe III har mindst. Med denne viden kan man ved at undersøge dystrofia myotonica-genets størrelse få en ide om, hvilket sygdomsforløb der venter.

Nye nordiske referenceprogrammer

Brickless Centre vedtog det nordiske referenceprogram for Duchennes muskeldystrofi og besluttede at lave programmer om spinal muskelatrofi og dystrofia myotonica

Af Rasmus Dahl

Det nordiske referenceprogram for Duchennes muskeldystrofi er nu vedtaget. Det annoncerede professor Johannes Jakobsen, Århus, da han sammen med docent Thomas Sejersen, Stockholm og overlæge Reidar Melsom, Norge gav Brickless Centre-deltagerne en status på arbejdet med programmet. Sigtet med referenceprogrammet er at give mennesker med Duchennes muskeldystrofi i Norden en ensartet behandling.

Opfattelsen af, hvad der er den bedste behandling, vil ændre sig med tiden, og programmet sættes derfor på dagsordenen ved Brickless Centre møderne hvert andet år, så deltagerne får mulighed for i fællesskab at revidere det. Institut for Muskelsvind bliver sekretariat for programmet.

Referenceprogrammet skaber helt nye muligheder for at kunne evaluere effekten af behandlingen. Thomas Sejersen fortalte, at sideløbende med færdiggørelsen af programmet har man i Sverige arbejdet med udviklingen af en klinisk database, hvori oplysninger fra undersøgelser og behandlinger kan lagres. Databasen har fået navnet JULIUS, og den er designet efter anbefalingerne i Duchenne-referenceprogrammet.

Med tiden vil JULIUS komme til at indeholde en helt uvurderlig viden om Duchennes muskeldystrofi, der kan bruges til mange forskellige forskningsprojekter om sygdommen. For at sikre, at data indsamles på en ensartet måde, vil det nordiske samarbejde omkring Brickless Centre sørge for løbende at holde seminarer om målemetoder.

På opfordring fra professor Kate Bushby, Newcastle, påtog Institut for Muskelsvind sig opgaven med at oversætte referenceprogrammet om Duchenne til engelsk. Kate Bushby mente, at programmet kan være model for udviklingen af referenceprogrammer i mange andre lande og for mange forskellige diagnoser. Når den engelske udgave foreligger i løbet af 2004, vil hun forelægge den i forskningskomiteen ved det Europæiske Neuromuskulære Centre (ENMC), som hun er medlem af.

Nye programmer

Vedtagelsen af referenceprogrammet for Duchenne udgør det største og mest håndfaste resultat af det nordiske samarbejde i Brickless Centre. Reidar Melsom lagde op til en diskussion af, om man skulle fortsætte arbejdet med at lave referenceprogrammer, og han bad forsamlingen forholde sig til, om det næste program skulle handle om spinal muskelatrofi eller dystrofia myotonica.

Begrundelserne for at vælge netop de to sygdomsgrupper er meget forskellige. Spinal muskelatrofi er en gruppe sygdomme, der har været forsket meget i. Der er en udbredt opfattelse af, at mennesker med spinal muskelatrofi allerede i dag tilbydes en god behandling i de nordiske lande. Opgaven med at lave et referenceprogram for spinal muskelatrofi vil med andre ord være ganske overkommelig at kaste sig over.

Anderledes forholder det sig med dystrofia myotonica. Dystrofia myotonica er sygdomme, der fremviser mange forskellige sværhedsgrader, og som frembringer mange forskellige symptomer hos patienterne. Deltagerne ved Brickless Centre mødet var enige i vurderingen af, at der i de nordiske lande er mange med denne sygdom, der ikke modtager en optimal behandling. Det skyldes bl.a., at den kræver involvering af et meget omfattende tværfagligt samarbejde mellem mange forskellige sundhedsfaglige specialer, f.eks. kardiologer, tandlæger, talepædagoger, psykologer og øjenlæger, for at nævne nogle af de specialer, der ikke altid er

nødvendige ved behandling af muskelsvind.

Det blev besluttet at begynde arbejdet med at udarbejde begge referenceprogrammer. Fordi opgaven er meget omfattende, udpegede deltagerne fra hvert land en kontaktperson til dystrofia myotonica-referenceprogrammet. Det blev Jes Rahbek, Danmark, Jørgen Diderichsen, Norge og Björn Lindvall, Sverige, der skal løse opgaven med at sammensætte nationale arbejdsgrupper med repræsentanter fra alle de nødvendige specialer.

Målet er, at en fælles-nordisk arbejdsgruppe skal være klar til at holde sit første møde på Musholm Bugt Feriecenter i marts 2004.

Et første udkast til referenceprogrammet for spinal muskelatrofi bliver udarbejdet af Mar Tulinius, Sverige, Flemming Juul Hansen, Danmark og Maghild Rasmussen, Norge, så det kan præsenteres på Brickless Centre mødet i oktober 2004.

Vigtigt med korrekt diagnose

En præcis diagnose er vigtig for at kunne tilrettelægge en god rehabiliteringsindsats

Af Rasmus Dahl

Det har længe været Institut for Muskelsvindts ønske at få forbedret arbejdet med at stille præcise diagnoser på muskelsvindsygdommene. En præcis diagnose er nøglen til at kunne forudse sygdommens forløb og kunne sætte rettidigt ind med den nødvendige behandling. Den bioteknologiske udvikling har i de senere år forbedret de diagnostiske muligheder meget. Brickless Centre møderne er et af de steder, hvor den nyeste viden om diagnostik bliver gjort kendt i en bredere kreds.

Mange fordele

Ingen af deltagerne ved Brickless Centre mødet kunne være i tvivl om vigtigheden af god diagnostik efter at have hørt Annette Lindeløvs oplæg om sit liv med limb-girdle muskeldystrofi.

"Der ville have været mange fordele ved en tidligere diagnosticering. Mange af mine symptomer ville have været forudset og behandlet tidligere," sagde hun.

Annette Lindeløv fik at vide, at hun havde limb-girdle, da hun var 15 år. Da hun og hendes familie allerede vidst, at noget var galt i fem år.

Da hun som 34-årig pludselig begyndte at få problemer med søvnløshed og mareridt, blev hun henvist til psykologhjælp, uden at det hjalp på søvnproblemerne. Rigshospitalets søvnlaboratorium konstaterede, at Annette Lindeløvs iltindhold i blodet faldt om natten. Det fik dem til at ordinere p-piller, fordi det gavner iltoptagelsen. Det havde bare ingen effekt på søvnproblemerne.

Først efter en henvisning til Herlev sygehus blev Annette Lindeløv tilbudt respiratorbehandling. Det hjalp med det samme på søvnproblemerne, men da var der også gået to år, fra de var begyndt.

For to år siden oplevede Annette Lindeløv, at hun pludselig begyndte at blive tykkere, bl.a. i hænderne. Til trods for, at hun havde haft tracheostomi i mange år, begyndte hun også at få vejrtrækningsproblemer. Nye hospitalsundersøgelser viste, at hun havde store væskeophobninger i kroppen p.g.a. dårlig hjertefunktion, og hun blev straks sat i medicinsk behandling. Denne behandling har virket godt, og Annette Lindeløv har ikke længere gener.

Først for nylig har Annette Lindeløv fået stillet en præcis diagnose på sin muskelsvind hos overlæge John Vissing på Rigshospitalet. Hun har limb-girdle type 2D, alfa-sarcoglycanopati, der er kendt for at medføre respiratoriske problemer og for at kunne give hjertefunktionsproblemer. Hvis man havde fundet ud af det noget tidligere, havde man kunne sætte ind med respiratorbehandling og hjertemedicin og have sparet Annette Lindeløv for mange ubehagelige oplevelser.

Diagnostisk rodekasse

"Limb-girdle er en diagnostisk rodekasse, men i de senere år er der blevet gjort mange anstrengelser for at lave om på dette," sagde professor Kate Bushby fra universitetet i Newcastle, der er en af verdens førende eksperter i limb-girdle muskeldystrofi.

Hun gennemgik de nyeste diagnostiske metoder og sammenhængen mellem de genetiske og molekylærbiologiske tegn på sygdommene, og de symptomer patienterne oplever.

Kate Bushbys laboratorium får henvist alle limb-girdle-patienter i England. Alligevel er nogle af diagnoserne så sjældne, at hun kun er stødt på dem i litteraturen. Hun betonedede vigtigheden af, at man ved den mindste tvivl om den korrekte diagnose tilbyder patienterne jævnlige kontroller, hvor man undersøger både hjertefunktion og vejrtrækning, fordi en del af

sygdommene kan medføre problemer på disse områder.

Som beskrevet i Muskelkraft nr. 7/2003 er overlæge John Vissing fra Rigshospitalet ved at rydde op i de danske limb-girdle-diagnoser. Det fortalte han Brickless Centre-deltagerne om, og overlæge Niels Kjær Olsen, Esbjerg og professor Henrik Daa Schrøder fra Odense gennemgik et typisk patient-forløb for en mand, som man formoder har limb-girdle muskeldystrofi, men hvor man ikke kan afgøre hvilken type.

"Hvis det ser dystrofisk ud, men ikke er Duchenne, Becker eller Facio-scapulo-humeral dystrofi, så bliver det typisk diagnosticeret som limb-girdle," sagde Henrik Daa Schrøder.

Sådan er mange limb-girdle diagnoser blevet stillet, og det kan ikke bruges til ret meget, før man får bestemt typen.

Typeinddeling af SMA

Spinal muskelatrofi (SMA) skyldes en fejl i SMN-genet, men endnu har ingen kunnet konstatere, hvilken sammenhæng der er mellem genfejlen og den type spinal muskelatrofi, man får. Det fortalte professor Klaus Zerres fra universitetsklinikken i Aachen, der forelæste over spørgsmålet: "Kan det kliniske forløb af spinal muskelatrofi forudsiges?"

Selv søskende, der må antages at have den samme genfejl, kan fremvise to forskellige typer af sygdommen.

Spinal muskelatrofi er igennem mange år blevet opdelt i fire forskellige typer (I-IV), hvor sygdommens debut-tidspunkt og levealderen har været væsentlige for type-inddelingen. Det har givet nogle uheldige episoder, hvor forældre til børn med især type I og II er blevet rådgivet ud fra en forventning om, at deres børn ville få meget forkortet levealder.

Klaus Zerres argumenterede i stedet for, at man anvender en funktionel typeinddeling, hvor type I er karakteriseret ved, at børnene aldrig opnår at kunne sidde uden støtte. Ved type II kan børnene sidde, men opnår aldrig at kunne gå uden støtte. Type III er karakteriseret ved, at børnene kan gå uden støtte, og type IV er en meget sjælden form, der først debuterer i voksenalderen.

Klaus Zerres fremlagde resultater fra en undersøgelse, han har foretaget. Den påviste, at der er, (ganske få) børn med type I, der lever til langt ind i voksenalderen. En anden af hans konklusioner er, at der ingen entydig sammenhæng er mellem forekomsten af spise-/synkeproblemer, vejrtrækningsproblemer og levealderen.

Forsøg med medicin

Hvorfor giver en fejl i SMN-genet funktionsproblemer i de motoriske nerveceller? Hvad er sammenhængen mellem nervecellernes dårlige funktion og patienternes symptomer, og hvordan kan man bruge denne viden til at udfærdige en behandling?

Det var de meget indviklede spørgsmål, som professor Gerta Vrbová fra London forsøgte at besvare i sit indlæg på Brickless Centre mødet. Svarene er lige så komplicerede som spørgsmålene, og forskerne har stadig lang vej at gå, før de fysiologiske mekanismer bag spinal muskelatrofi er afdækket.

Genfejlen bevirker, at der ikke bliver produceret nogle af de proteinstoffer, der skal danne de motoriske nerveceller. Når de ikke fungerer ordentligt, bliver muskelcellerne heller ikke stimuleret til at modne og virke efter hensigten. Mulige behandlingsmetoder kan rette sig mod alle led i denne årsagskæde, og mange forsøg er allerede sat i gang, uden at man har opnået egentlige gennembrud nogen steder, fortalte Gerta Vrbová.

EuroSmart (tidligere omtalt i Muskelkraft nr. 2/2003) er et af de forsøg, der retter sig mod at styrke de motoriske nerveceller, fortalte overlæge John Vissing fra Rigshospitalet. Det er et europæisk multicenterstudie med deltagelse fra mange lande. I foråret 2004 er man klar med et dobbelt blindforsøg, hvor mennesker med spinal muskelatrofi skal indtage stoffet acetyl-L-carnitin, som dyreforsøg har vist, har en effekt på dannelsen af nervevæv.

Flere Brickless-deltagere forholdt sig skeptiske til dette forsøg, fordi de fandt dokumentationen for acetyl-L-carnitins virkning for dårlig, men John Vissing forsvarede projektet, som han mente ikke adskilte sig fra andre forsøg. Mange af de landvindinger, den medicinske videnskab har opnået, er netop kommet, fordi man har prøvet sig frem uden først

fuldstændig at have afdækket teorien bag, sagde han.

I England og USA har man lavet laboratorieforsøg med stoffet valproat, der i mange år har været brugt i behandlingen af epilepsi. Laboratorieforsøgene har vist, at valproat muligvis har en gunstig virkning på den proces, hvor informationerne fra generne skal overføres til produktionen af proteiner. Overlæge Flemming Juul Hansen fra Rigshospitalet fortalte, at han efter at have læst om de amerikanske og engelske erfaringer med valproat nu planlægger selv at opstille et forsøg med dette stof. Endnu er forsøget kun i idéfasen, og der er ikke lavet en egentlig forskningsprotokol.

Jes Rahbek fra Institut for Muskelsvind bad Flemming Juul Hansen om at designe sit forsøg som et multicenterstudie, så man kan få undersøgt valproats virkning på en stor gruppe forsøgspersoner. Det vil give de mest pålidelige undersøgelsesresultater, sagde han. Det var mange af Brickless Centre-deltagerne enige med ham i.