

ARBETE OCH HÄLSA
VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

Nr 2014;48(2)

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

Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin

ISBN 978-91-85971-51-0 ISSN 0346-7821



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Arbete och Hälsa

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är refereegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

Arbete och Hälsa 2014;48(2)

Författare:

Lars-Gunnar Gunnarsson

Biträdande professor, Institutionen för läkarutbildning, Örebro Universitet
Överläkare vid arbets- och miljömedicinska kliniken, Örebro universitetssjukhus

Lennart Bodin

Professor emeritus i statistik, Örebro Universitet
Forskare vid Institutet för Miljömedicin, Avdelningen för Interventions- och implementeringsforskning, Karolinska institutet, Stockholm

Chefredaktör:

Kjell Torén, Göteborg

Redaktion:

Maria Albin, Lund
Lotta Dellve, Stockholm
Henrik Kolstad, Århus
Roger Persson, Lund
Kristin Svendsen, Trondheim
Allan Toomingas, Stockholm
Marianne Törner, Göteborg

Redaktionsassistent:

Cecilia Andreasson, Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Gunnar Ahlberg, Göteborg
Kristina Alexanderson, Stockholm
Berit Bakke, Oslo
Lars Barregård, Göteborg
Jens Peter Bonde, Köpenhamn
Jörgen Eklund, Linköping
Mats Hagberg, Göteborg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Lund
Malin Josephson, Uppsala
Bengt Järvholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Ann Kryger, Köpenhamn
Carola Lidén, Stockholm
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn
Catarina Nordander, Lund
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
Gerd Sällsten, Göteborg
Ewa Wikström, Göteborg
Eva Vingård, Uppsala

© Göteborgs universitet & författare 2014
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-51-0

ISSN 0346-7821

<http://www.amm.se/aoh>

Tryckt hos Kompendiet, Göteborg

Förord

Denna utgåva ingår i den serie av systematiska kunskapssammanställningar som ges ut av Göteborgs Universitet. Dessa kunskapssammanställningar hade sin bakgrund i ett behov att ange riktlinjer hur man fastställer samband i arbetsskade-försäkringen. Arbetet inleddes 1981 när en grupp ortopedier, yrkesmedicinare, andra arbetsmiljöforskare och läkare från LO diskuterade i Läkartidningen en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Därefter publicerades flera systematiska kunskapssammanställningar med avsikt ge riktlinjer för förekomst av skadlig inverkan vid arbetsskadebedömningar (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001).

Göteborgs Universitet är nu huvudansvarig för ett flerårigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Arbetet har finansiellt stöd av AFA försäkring, Forte och Göteborgs Universitet. Dessa systematiska kunskapssammanställningar har som syfte att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten får ske inom berörda myndigheter, arbetsplatser och försäkringsbolag.

Dessa systematiska kunskapssammanställningar genomförs av experter inom respektive område. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området. Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en förnyad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer, uppdatering av arbetets betydelse för uppkomst av depression, arbete och stroke samt arbetsmiljöns betydelse för Parkinsons sjukdom (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013, Jakobsson 2013, Gunnarsson 2014). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Denna kunskapssammanställning behandlar riskfaktorer för uppkomst av amyotrofisk lateralskleros (ALS). Professorerna Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin vid Örebro Universitet har genomfört denna systematiska kunskapssammanställning. Externa referenter har varit professor Håkan Askmark, Uppsala och Helge Kjuus, Oslo. Vi är tacksamma för de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört detta arbete.

Göteborg, Lund och Umeå oktober 2014

Kjell Torén
Maria Albin
Bengt Järvholm

Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbom Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. *Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetsskadeförsäkringen*. Läkartidningen 1981;78:2765-2767.
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I; Torén K, Albin M, Järvholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. *Arbete och Hälsa* 2012;46(2).
- Gunnarsson L-G, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete och Hälsa* 2014;48(1).
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. *Arbete och Hälsa* 2001:12.
- Jakobsson K, Gustavsson P. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke. *Arbete och Hälsa* 2013;47(4).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete. *Arbete och Hälsa* 2013;47(3).
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. *Arbete och Hälsa* 2013;47(1)
- Torén K, Albin M, Järvholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. *Psykisk arbetsskada*. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1

Innehållsförteckning

1 Inledning	1
1.1 Kliniska förlopp vid ALS	1
1.2 Diagnostiska kriterier för ALS	2
1.3 Neurotoxikologiska lärdomar från geografiska ansamlingar av ALS	2
1.4 Mutationer och ALS	3
1.5 Patofysiologi vid motorneuron sjukdomar	4
1.6 Syfte	4
2 Metod	5
2.1 Litteratursökning	5
2.2 Kvalitetsgranskning	5
2.3 Metaanalys för sammanfattning av resultaten	7
3 Resultat	8
3.1 Risk och friskfaktorer utan direkt koppling till exponeringar i arbetet	8
3.2 Kvalitetsgranskning	9
3.3 Samband till exponering för Elektriska och elektromagnetiska fält	9
3.4 Samband till exponering för kemikalier inklusive pesticider	13
3.5 Samband till exponering för metaller	15
3.6 Samband till exponering för fysisk aktivitet och muskeltrauma	16
3.7 Samband till andra exponeringar	19
4 Diskussion	20
4.1 Publicerade metaanalyser	20
4.2 Styrkor och svagheter med metaanalys som metod för att påvisa samband	23
4.3 Felkällor	23
4.4 Riskvärdering	25
4.5 Samband till specifika exponeringar	27
5 Sammanfattning	30
Referenser	31
Redaktörernas slutord	39
Bilaga 1 - Underlag för genomgång av artiklar område: fall-kontroll studier	41
Bilaga 2 - Underlag för genomgång av artiklar område: kohort- och tvärsnittstudier	43
Bilaga 3 - System för klassificering av kvalitet av epidemiologiska artiklar, baserat på Armon	45
Bilaga 4 - ALS och exponeringar i arbetsmiljön. Sammanställning av metodologiskt relevanta artiklar (Armon klass II-III)	47

Epidemiologiskt påvisade samband mellan Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS) och faktorer i arbetsmiljön

1 Inledning

ALS (amyotrofisk lateral skleros) tillhör gruppen neurodegenerativa sjukdomar. Till gruppen hör också Alzheimers och Parkinsons sjukdomar. I västvärlden insjuknar i genomsnitt årligen (incidens) 2,08 personer/100 000 invånare i ALS och förekomsten (prevalensen) är i genomsnitt 5,4 personer/100 000 invånare (Chio 2013). Baserat på antal personer som i Sverige fick den bromsmedicin som ges till de flesta patienter med ALS är prevalensen minst 5 per 100 000 invånare (Nygren 2005). Medianöverlevnaden har de sista tre decennierna varit 2-3år (Worms 2001) även om ett fåtal patienter kan leva tio år eller längre (Turner 2003). De neurodegenerativa sjukdomarna utmärks av att de blir allt vanligare med tilltagande ålder och endast i undantagsfall debuterar före 20 års ålder. Naturalförloppet är alltid fortskridande (kroniskt progressivt) och beror på successiv förlust av specifika nervceller vid respektive sjukdom. Med tilltagande sjukdomsprogress av respektive neurodegenerativ sjukdom blir dock nervcells förlusten mer generell och symptomen också alltmer överlappande.

1.1 Kliniska förlopp vid ALS

MND (motor neuron disorder) är samlingsnamn för neurodegeneration som drabbar övre respektive nedre motorneuronen. Övre motorneuron består av pyramidbanan som börjar baktill i framlobens hjärnbark som styr viljemässiga rörelser (motoriska kortex), korsar i hjärnstammen över till andra sidan och går ner i ryggmärgen. För kontroll av motoriken kopplas pyramidbanan på respektive nivå om i ryggmärgens framhorn till det perifera motorneuronet (nedre motorneuron). Vid ALS (amyotrofisk lateral skleros) omfattar sjukdomsprocessen både första och andra motorneuron. Vanligtvis börjar sjukdomen kliniskt med svaghet och muskelryckningar (fascikulationer) i arm eller ben medan hos 25% sjukdomen debuterar med symptom bara från tunga och svalg, s.k. progressiv bulbar paralyt (Turner 2003). Symtomen är inledningsvis oftast ensidiga men redan efter några få månader brukar engagemanget vara bilateralt och symmetriskt. Hos några få procent av patienterna omfattar sjukdomsprocessen länge bara pyramidbanan (primär lateral skleros) eller det perifera motorneuronet (progressiv spinal muskelatrofi) (Norris 1993) och då är oftast sjukdomsförloppet betydligt långsammare. Sjukdomsbilderna vid alla fyra typer brukar med tiden allt mer sammanfalla till ett generaliserat förlamningstillstånd. Oavsett initial sjukdomstyp inträder så småningom tilltagande andningssvikt, vilken ensam eller i förening med aspirationskomplikationer leder till döden (Ansved 2013).

1.2 Diagnostiska kriterier för ALS

I epidemiologiska publikationer brukar begreppen ALS och MND användas synonymt och omfatta både amyotrofisk lateral skleros och progressiv bulbär paralyse. I fortsättningen använder vi begreppet ALS som samlingsnamn.

Diagnostiken för ALS vilar på kombination av kliniska fynd (status) och neurofysiologiska undersökningar. Vid fullt utvecklad sjukdom skall status påvisa påverkan av både övre motorneuron (spasticitet) och nedre motorneuron (svaghet och muskelryckningar) bilateralt i armar och ben samt bulbärt (Rowland 1982). Vid en konsensuskonferens i El Escorial i Spanien 1990 formulerades kriterier som betonade att förloppet också måste vara progressivt (Brooks 1994). Vid revision 1998 gjordes tillägg att diagnosen skulle förkastas om röntgen eller neurofysiologiska undersökningar gav stöd för annan diagnos (Brooks 2000). Utveckling av neurofysiologiska metoder medförde förbättrade möjligheter till tidig diagnostik, vilket är nödvändigt för att kunna utvärdera effekten av olika farmakologiska behandlingar. Utifrån dessa diagnostiska framsteg formulerades vid konsensusmöte på den japanska ön Awaji 2006 kriterier för neurofysiologisk diagnos (de Carvalho 2008). Diagnostisk specificitet var > 98% för både reviderade El Escorial och Awaji kriterierna. Diagnostisk sensitivitet var också jämförbar, men de förra var bäst för ALS med debut i extremiteterna, de senare vid bulbär debut (Costa 2012).

Validiteten av epidemiologiska studier är ju beroende av vilka diagnostiska kriterier som använts. Innan El Escorial kriterierna började tillämpas 1990 var risken större för att fall med motorneuronpåverkan av andra orsaker än ALS inkluderades i studierna. För aktuell litteraturgenomgång har vi i möjligaste mån använt El Escorials kriteriegrund för att retrospektivt kunna klassa graden av diagnostisk säkerhet i respektive studie (Brooks 1994). Utifrån dessa kriterier kan diagnostisk säkerhet definieras i tre klasser, förenklat beskrivet nedan.

Kliniskt definitiv ALS progressiv sjukdom bulbärt samt i övre och nedre motorneuron i två spinala regioner eller övre och nedre motorneuron i minst tre spinala regioner.

Kliniskt sannolik ALS progressiv sjukdom i övre och nedre motorneuron i minst två regioner (bulbärt/spinalt).

Kliniskt möjlig ALS progressiv sjukdom i övre och nedre motorneuron i minst en region (bulbärt/spinalt).

Diagnostisk klass redovisas för respektive studie i bilaga 4. För registerstudier (som baseras på dödsorsaksregistret) blir diagnostisk säkerhet endast *kliniskt möjlig ALS*.

1.3 Neurotoxikologiska lärdomar från geografiska ansamlingar av ALS

Specifika neurotoxiska exponeringar kan ibland identifieras i geografiska kluster. Då amerikanska soldater 1944 återerövrade Marianaöarna i Mikronesien och etablerade en militärbas på Guam noterade man att ALS/Parkinsons sjukdom var 50-100 gånger vanligare än förväntat (Kurland 1954). Sedermera nobelpristagaren D Carleton Gajdusek kartlade sjukdomen epidemiologiskt och kunde så småningom identifiera att sannolik orsak var att när Chamorrofolket (den drabbade ursprungsbefolkningen) tillredde kottepalm (som var stapelföda) med låg värme

så försvann inte neurotoxinet BMAA (beta-N-metylamino-L-alanin) ur födan (Gajdusek 1963). BMAs neurotoxiska effekter på motorneuron har sedan kunnat bekräftas i djurförsök. Cyanobakterier bildar också BMAA och exponering kan därför uppstå i arbetsmiljöer där dessa bakterier förekommer eller via ansamling i näringskedjan, t.ex. fisk, musslor (Brand 2009). Ansamling av BMAA har påvisats i hjärnor hos patienter med ALS (Pablo 2009).

Exponering för BMAA via cyanobakterier föreslås i en översiktsartikel (Caller 2012) vara orsak till publicerade geografiska kluster av ALS i Wisconsin (Taylor 1989) och Skaraborg (Gunnarsson 1996). En exponeringskälla kan vara kolonier av cyanobakterier i gödselbrunnar (Lincoln 1996). Klustret av ALS i Skaraborgs län omfattade en fördubbling av ALS hos män under perioden 1973-1984. Femtiotre av dessa män bodde i kommuner med fler fall av ALS än förväntat och 19 av dem arbetade i lantbruk. Författarna kunde inte identifiera någon specifik exponering som särskilde dessa bönder från andra. Om cyanobakterier från hantering av vätskereservoarer på lantbruk kan medföra neurotoxisk exponering skulle detta kunna vara en förklaring till en period med ökad förekomst av ALS bland lantbrukare i Skaraborg.

En alternativ förklaring (som fortfarande har sina förespråkare) till geografiska kluster av ALS är låg migration bland landsbygdsbefolkning och lokala anhopning av genetiskt mer känsliga (vulnerabla) personer (Kurland 1957).

1.4 Mutationer och ALS

Baserat på sammanställningar av stora grupper av patienter med ALS har man funnit att ca 90% av sjukdomen är sporadisk medan hos 10% av patienter med ALS finner man samma sjukdom hos nära anhörig, dvs familjär form av sjukdomen (Norris 1993). Mutationer i minst 16 gener med dominant arvgång har hittills beskrivits hos patienter med familjär ALS (Turner 2013).

Många mutationer orsakar strukturförändringar av den stora molekylen superoxid-dismutas-1 (SOD₁). Detta kan leda till att molekylen blir felveckad ('misfolded'), vilket ofta sätter igång en process som leder till nedbrytning av nervceller (neurodegeneration) (Forsberg 2011). Dock leder inte alla SOD₁-mutationer till utveckling av ALS (Felbecker 2010). Felveckning av SOD₁-molekylen hittar man också hos patienter med sporadisk ALS där man inte kunnat identifiera mutationer. För att skydda cellen mot defekta/felveckade proteiner klumpas defekta proteiner ihop till oligomerer, neurofibriller och hamnar slutligen som intracellulära inklusioner ("små sopsäckar") i nervceller och gliaceller (stöd- vävnad) (Forsberg 2011, Ingre 2013).

Våren 2011 skedde ett stort genombrott i förståelsen av sjukdomsmekanismer som kan orsaka både sporadisk och familjär ALS genom upptäckten av expansion (upp till flera hundra repetitioner av GGGGCC) i genen C9orf72 på kromosom 9 (DeJesus-Hernandez 2011, Renton 2011). Mutationen identifierades först i släkter med dominant arvgång för ALS och frontotemporal demens (Smith 2013). Ett stort antal patienter och släkter har nu undersökts avseende förekomst av C9orf72 mutation, som visat sig också förekomma hos många patienter med uppgiven sporadisk ALS. Hos dessa är mutationens genomslag (penetrans) ofullständig och låg medan man hos familjära fall av ALS ofta har mycket hög penetrans (Turner

2013). Flest familjära fall av ALS orsakas av mutationer i C9orf72 gener som påverkar SOD₁ (Turner 2013).

1.5 Patofysiologi vid motorneuron sjukdomar

Vid ALS drabbas i första hand övre och nedre motorneuron med förlust av nervceller (Benatar 2012). I det övre finns nervsystemets största nervceller (pyramidbanan) som utgår från bakre delen av frontalloberna och kopplas om i ryggmärgens motoriska framhorn till nerver som går vidare ut till de viljestyrda musklerna. På grund av motorneuronens höga metabola aktivitet är de beroende av väl fungerande cellulära funktioner, detoxifierande system och hög kapacitet hos 'free radical scavengers' för att inte skadas. Glutamat står för en tredjedel av stimulerande (excitatorisk) aktivitet i centrala nervsystemets omkopplingar (synapser). Överstimulering kan orsaka nervskada genom s.k. excitotoxicitet. Motorneuron är på grund av sin storlek särskilt känsliga för excitotoxicitet. Felveckade proteiner eller deras förstadier verkar kunna sprida neurodegeneration genom kontakt (prionlikt) med intilliggande celler och därigenom orsaka en snabbt fortskridande nervnedbrytning när balanserande jämviktsförhållanden sätts ur spel (Benatar 2012). En receptor på cellytan (kromogranin B) har betydelse för hur snabbt muterade (felveckade) SOD₁-molekyler kan transporteras ut ur cellen och överföra sjukdomsprocessen till kringliggande celler så att de också degenererar (Gros-Louis 2009). En alternativ modell för progress av ALS är 'Dying back', en etablerad modell beskriven för hur neurodegeneration kan utvecklas (Benatar 2012).

Sannolikt samverkar många olika mekanismer till uppkomsten av neurodegeneration vid ALS med stor variation mellan olika patienter och släkter. I botten finns skyddssystem för nervcellernas olika strukturer men skyddet kan försvagas av både genetiska defekter och stigande ålder. Cellernas funktion och skyddssystemens stabilitet kan också påverkas av exogena faktorer (neurotoxiska substanser) (Turner 2013). Genetiska och yttre faktorer samverkar och när den totala belastningen av faktorer blir för stor för motorneuron så startar sjukdomsprocessen (Andersen 2011).

Vid andra neurodegenerativa sjukdomar som Parkinson och Alzheimer börjar neurodegeneration flera år eller årtionden innan kliniska symptom uppstår. Vad gäller ALS är det kliniska förloppet mycket snabbare och det är okänt om symptomdebut föregås av många års långsam degeneration av motorneuron. Mer sannolikt är att när skyddsmekanismer i friskt nervsystem börjar svikta startar sjukdomsprocesser som snabbt tilltar på grund av samverkande stokastiska processer så att en explosion av neurodegeneration startar (Benatar 2012).

1.6 Syfte

Med föreliggande rapport vill vi redovisa aktuellt kunskapsläge kring samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och den neurodegenerativa sjukdomen amyotrofisk lateral skleros (ALS). För ändamålet genomförde vi en systematisk litteraturoversikt samt kvalitetsgranskning av samtliga relevanta artiklar. Metaanalyser och slutsatser baseras på de artiklar som hade acceptabel vetenskaplig kvalitet, se avsnitt 2.2.

2 Metod

2.1 Litteratursökning

I samarbete med medicinska biblioteket Sahlgrenska universitetssjukhuset genomfördes april 2012 en första sökning i de medicinska databaserna Pubmed, Embase och Arblin. Efter genomgång av de artiklar som kom fram gjordes en kompletterande sökning april 2013. Sökningarna begränsades till publikationer på engelska eller skandinaviskt språk. I Pubmed användes för studiedesign MeSH termerna *cohort*, *epidemiol**, *epidemiologic studies*, för sjukdom *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *ALS*, *Motor Neuron Disease**, *Motor System Disease**, *primar lateral sclerosis*, *bulbar palsy progressive*, *progressive muscular atrophy*, samt *muscular atrophy spinal* och för exponering *employment*, *workplace*, *professions*, *career*, *career choice*, *job*, *occupations*, *employment*, *occupational health*, *occupational medicine*, *occupational exposure*, *occupational injuries*, *occupational diseases* samt *Electromagnetic fields*. I Embase och Arblin användes motsvarande söktermer. Detta resulterade i 346 publikationer (varav en del dubletter). Efter granskning av rubriker, och vid behov abstract, identifierades 109 artiklar, som redovisade epidemiologiska originaldata angående samband mellan exponeringar i arbetet och ALS. Övriga artiklar berörde bara någon av aktuella MeSH-termer men studerade inte samband till arbete. Under läsningen identifierades ytterligare artiklar. Detta gällde framför allt referenser som kompletterade beskrivningen av hur fall identifierats eller kohorter skapats.

Separat sökning genomfördes också efter artiklar som behandlade hela gruppen av neurodegenerativa sjukdomar i relation till exponeringar i arbetsmiljön. Då användes MeSH termerna för sjukdom *frontotemporal lobar degeneration*, *corticobasal degeneration*, *subacute combined degeneration*, samt *striatonigral*. Detta resulterade i att ytterligare sju artiklar kunde identifieras och granskas.

2.2 Kvalitetsgranskning

De flesta publicerade systematiska litteraturöversikter över epidemiologiska studier saknar en evidensbaserad kvalitetsklassning av de artiklar som inkluderats i översikt och metaanalys. Detta är ett problem eftersom en studies vetenskapliga värde (evidens) är helt beroende av studiedesign, om och hur man tagit hänsyn till olika typer av bias (skevhet i urval), confounding (förväxlingsfaktorer), etc.

År 2000 publicerade en forskargrupp en checklista för granskning av observationsstudier inför metaanalyser (Stroup 2000). SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) har utvecklat mallar för kvalitetsgranskning av läkemedels- och behandlingsstudier men också för observationsstudier (SBU 2013). GRADE guidelines (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) erbjuder system för kvalitetsrankning av evidens vid systematiska litteraturöversikter, men även dessa har fokus på behandlingsstudier (Guyatt 2011a). I artikelserien belyses vikten av att granska om selektiva urval/bortfall orsakat selektionsbias (Guyatt 2011d) och att det är större sannolikhet att studier som ger signifikanta resultat publiceras än studier med noll-resultat (Guyatt 2011b). Både i behandlingsstudier och i epidemiologiska studier gäller att styrkan av ett identifierat samband ökar om man samtidigt finner en dos-respons effekt

(Guyatt 2011c). Baserat på dessa mallar och riktlinjer skapade vi granskningsmallar inför vår genomgång av epidemiologiska artiklars vetenskapliga bevisvärde (evidens) för samband mellan exponeringar i arbete och studerad neurodegenerativ sjukdom, se bilaga 1 och 2.

Mallar för kvalitetsrankning av epidemiologiska studier utifrån vetenskaplig design och hänsyn till bias och confounding publicerades 2003 av Carmel Armon (Armon 2003). Klass I implicerar avsaknad av svagheter, vilket är mycket ovanligt vid epidemiologiska studier. Klass II är studier av hög klass och i den gruppen hamnar relativt få epidemiologiska studier. Även studier av klass III har hög vetenskaplig standard med god kontroll över bias och confounding. Studier av klass IV har betydande brister som gör att generella slutsatser inte skall dras utifrån resultaten medan för klass V de metodologiska bristerna är så stora att inga slutsatser skall dras från resultaten. Betygssättningen kan för samma artikel variera beroende på vilken/vilka exogena faktorer som analyseras i artikeln ifråga. Armon har ett sådant exempel där hela skalan från II till V använts (Armon 2003).

Vi har i vår granskning av artiklar kategoriserat varje artikel utifrån Armons klassning av vetenskaplig kvalitet (evidensvärde), se bilaga 3. Till skillnad från Armon har vårt fokus vid granskning av artiklarna varit på en betydligt snävare krets av exogena faktorer, dvs. bara faktorer i den faktiska arbetsmiljön. Detta innebär att till exempel rökning, alkohol- och dietvanor inte tagits upp av oss. I normalfallet har detta inneburit att artikeln oftast fått enbart en klassificering i skalan I – V.

Vi började med att individuellt och blindat för Armons resultat granska cirka 20 artiklar. Sedan jämförde vi resultaten av våra klassningar med den klass som Armon åsatt åtta artiklar. Överensstämmelsen var totalt sett en artikel som Armon gett klass III medan vi, på grund av att exponeringen mättes efter sjukdomsdebut, åsatte artikeln klass V (Bergomi 2002). I vår primära blindade klassning av 14 artiklar skiljde sig åtta artiklar mellan LB och LGG (författarna) för två artiklar huruvida de skulle tillhöra klass III eller IV. Efter förnyad gemensam granskning fann vi konsensus. Samma princip har sedan tillämpats vid granskning av övriga artiklar. Om konsensus lett till klass IV har artikeln uteslutits helt, även ur bilaga 4. Om konsensus blivit klass III har artikeln medtagits i metaanalyserna men kan i så fall betraktas som en svagare klass III. I vår sammanställning i bilaga 4 har dessa artiklar betecknats som III- för att redovisa ett sådant övervägande.

Vi har valt att basera tabellverk och slutsatser endast på epidemiologiska studier av acceptabel kvalitet, dvs klass I-III men redovisar också i löpande text vilka studier som granskats och tilldelats klass IV och V. Även om inte resultaten används från dessa lägre klassade studier så innehåller några artiklar intressanta observationer, som därför ibland lyfts fram i diskussionen.

Det skall i sammanhanget tilläggas att Armons klassificering även använts av Sutedja (Sutedja 2009a) och det som utmärker denna tillämpning av Armons klassning är att Sutedja för nästan alla artiklar hamnat ett steg lägre i klassningen än vad både Armon och vi gjort. Med vår gräns för inklusion (steg III eller bättre) och Sutedjas granskningsresultat hade praktiskt taget inga artiklar accepterats för våra metaanalyser. De flesta kriterier a-l i bilaga 3 är relativa varför tillämpningen av kriterierna alltid innehåller ett mått av subjektiv bedömning. Eftersom syftet med kvalitetsgranskningen var att på ett enhetligt sätt särskilja artiklar med

acceptabel vetenskaplig kvalitet från övriga försökte vi att konsekvent tillämpa samma måttstock vid granskning av alla artiklar. Sutedja har tillämpat en strängare måttstock, men då kunde inte heller artiklarna särskiljas.

2.3 Metaanalys för sammanfattning av resultaten

Resultaten från de enskilda studier vi gått igenom presenteras dels översiktligt och deskriptivt i bilaga 4, dels analytiskt i form av metaanalyser. Detta avsnitt redovisar i korta drag de begrepp som vi använt i metaanalysen för presentation och analys.

De utfallsmått vi använt för analys kan översiktligt beskrivas som en form av Relativ Risk (RR), ett begrepp som med den låga incidens/prevalens som förekommer med denna diagnos kan innefatta utfallsmått som t.ex. oddskvoter (OR). Vi kommer alltså konsekvent att beteckna riskmålet/riskskattningen som RR, och för en närmare specifikation av bakgrunden till hur detta riskmått kommit fram i de enskilda studierna hänvisas till originalreferensen i referenslistan. Vi kommer också att i avsnitt 4.4 något nämna hur våra relativa riskmått kan tolkas när de överförs till absoluta riskmått som incidens- eller prevalenstal.

Metaanalysen syftar till att beräkna en sammanfattande riskskattning för studier som analyserat en gemensam exponeringsfaktor. Sammanfattningen tar hänsyn till den precision som den enskilda studiens riskskattning beräknats med och det enskilda studieresultatet viktas vid sammanfattningsberäkningen med hänsyn till denna precision, där en studie med låg precision (ett brett konfidensintervall för riskskattningen) får en låg vikt, en studie med hög precision (snävt konfidensintervall) följaktligen viktas högt. Den sammanfattande riskskattningen presenteras som en RR tillsammans med ett 95% konfidensintervall. Vi kommer att grafiskt illustrera sammanfattningen och de enskilda ingående studierna med en 'forest plot' där de enskilda studiernas RR och deras 95%-iga konfidensintervall tillsammans med sammanfattningsmålet och dess 95% konfidensintervall visas. I diagrammet visas också den vikt, uttryckt i %, som är kopplad till den betydelse den enskilda studien har i sammanvägd riskberäkning.

Vid analysen kommer vi att skilja på metaanalyser baserade på en 'fixed effect' modell eller en 'random effects' modell. En 'fixed effect' modell utgår från att de analyserade studierna utgör ett rent slumpmässigt urval från en och samma studiepopulation med en konstant populationsparameter, en populations RR. I kontrast till detta utgår en 'random effects' modell från att det finns en variation mellan olika studiepopulationer där RR kan variera utöver den rena slumpeffekten beroende på urval av studier, och materialet vi analyserar kan sägas vara heterogent med avseende på exponeringsfaktorns effekt på sjukdomen. Det kan t.ex. vara så att manligt dominerade studiepopulationer har en RR som är skild från kvinnligt dominerade studiepopulationer. Ett kriterium för att välja mellan dessa två modelltyper är att beräkna det som benämns statistisk heterogenitet med I^2 -statistikan. Denna kan få värden mellan 0 och 100%, och en ofta använd tumregel är att ange intervall för I^2 med gränserna 25%, 50% och 75%. Där har värden under 25% betecknats som låg, värden mellan 25% och 50% som moderat, och värden över 75% som hög heterogenitet. Detta kan vara vägledande vid val mellan 'fixed effect' och 'random' effects modeller, där hög heterogenitet är indikation för 'random effects' modell. Vid de analyser som rapporteras här med

olika epidemiologiska studier som grund har 'random effects' modeller nästan alltid varit den relevanta ansatsen.

Analyserna kommer att visas dels för hela det ingående materialet, dels stratifierat på olika bakgrundsfaktorer som å priori bedömts relevanta för att bland annat förstå grunden till en observerad heterogenitet.

Ett skevt urval av studier i form av 'publication bias' där studier som uppvisar statistiskt signifikanta resultat kan ha större sannolikhet att bli publicerade i vetenskapliga tidskrifter än studier som icke uppvisar statistisk signifikans har utvärderats med 'funnel plots'. Man kan från figuren genom dess grad av asymmetri få en uppfattning av om denna snedvridning av urval till tidskrifter kan ha förekommit. Vi har också kompletterat figuren med två statistiska test av 'publication bias'.

En figur som ger en viss insikt i hur kunskapen utvecklats över tid vad gäller exponeringsfaktorns påverkan på sjukdomen ges i en 'metacum' figur. Denna startar med riskskattningen från den allra tidigaste studien och beräknar därefter sammanfattningsmättet när allt fler enskilda studiers resultat ackumuleras till den sammanfattande beräkningen. Man kan alltså följa hur kunskapsmassans ökning påverkar sammanfattningsmättet. Detta kan också ge en viss inblick i om 'publication bias' verkar föreligga.

Den metodologiska bakgrunden till den fullgjorda metaanalysen är främst avsnittet Meta-Analysis i (Rothman 2008). Beräkningarna är i huvudsak fullgjorda med användning av rutiner inom statistikprogrammet STATA (Sterne 2009). Den aktuella programversion av STATA vi använt är version 12.

3 Resultat

3.1 Risk och friskfaktorer utan direkt koppling till exponeringar i arbetet

3.1.1 Ålder och kön

Incidensen av ALS tilltar med stigande ålder, men på grund av konkurrerande dödsorsaker blir det en avflackning/minskning av kurvan efter 70-80 års ålder (Neilson 1994). ALS är i alla länder vanligare hos män (Williams 1991) och kvoten man/kvinna brukar ligga runt 1,2-1,4 (Gunnarsson 1990, Norris 1993, Worms 2001).

3.1.2 Rökning

I en systematisk litteraturöversikt med anslutande metaanalyser har samband mellan rökning och ALS värderats. Sammanvägd riskskattning blev 1,28 (95% konfidensintervall 0,97 – 1,68) för "rökare" jämfört med "aldrig rökt". Resultaten baserades på 15 kohortstudier och fem fall-kontroll-studier men det var betydande heterogenitet mellan studier samt mellan olika studiedesign. Författarnas slutsats var att "inga starka samband förelåg men en förhöjd risk kan föreligga hos kvinnor" (Alonso 2010). Heterogeniteten kan delvis förklaras av att ingen kvalitetsgallring gjordes av de 18 artiklar som inkluderades i metaanalyserna. Åtta av artiklarna berörde även exponeringar från arbetslivet, varför de också ingick i vår granskning av vetenskaplig kvalitet. Endast två av dessa åsatte vi Armon klass II-III medan övriga hade svagheter som gjorde resultaten osäkra (klass IV-V). I en

annan systematisk litteraturoversikt beaktades endast artiklar av god vetenskaplig kvalitet; tre studier av Armon klass II och en studie av Armon klass III (Armon 2009). Riskskattningarna för aktuell rökning varierade mellan 1,6 och 2,0 och var i samtliga studier statistiskt signifikant förhöjda (Armon 2009).

3.1.3 Andra faktorer

Fysisk aktivitet är ofta associerad till arbetet och samband till ALS har granskats i många studier. Resultat av våra metaanalyser presenteras under 3.6. Inga övriga icke arbetsrelaterade exponeringar har rapporterats i publikationer av Armon klass II-III.

3.2 Kvalitetsgranskning

Kriterierna för metodologiskt relevanta artiklar med originaldata (Armon klass I-III) uppfylldes av 34 studier, varav dock ingen uppfyllde kriterierna för Armon klass I. Av dessa var 17 fall-kontrollstudier (Armon 1991, Beghi 2010, Bonvicini 2010, Cruz 1999, Davanipour 1997, Deapen 1986, Fang 2010, Furby 2010, Gait 2003, Gunnarsson 1992, Kamel 2002, Longstreth 1998, McGuire 1997, Noonan 2002, Savitz 1998b, Sutedja 2007, Veldink 2005), 15 kohortstudier (Chio 2009, Feychting 2003, Gunnarsson 1991, Hakansson 2003, Johansen 2000, Johansen 1998, Lehman 2012, Park 2005, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Stampfer 2009, Steenland 2006, Weisskopf 2005, Weisskopf 2009) och två tvärsnittsstudier (Parlett 2011, Vanacore 2010). I bilaga 4 finns sammanfattning och kvalitetsgranskning av respektive studie av Armon klass II-III.

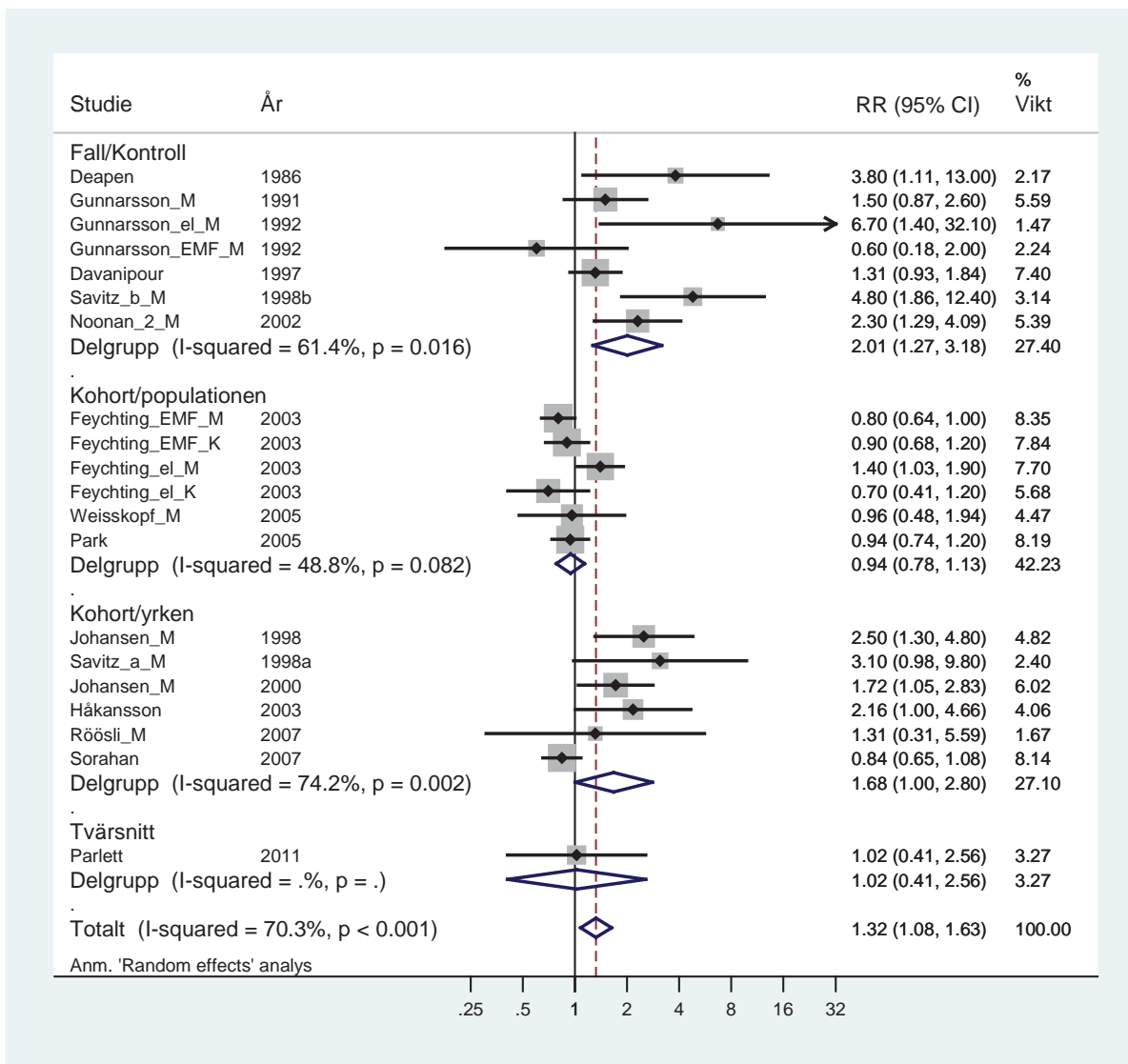
Tjugosju artiklar hade så stora metodologiska svagheter att det inte var relevant att dra generaliserbara slutsatser av de resultat som presenterades; Armon klass IV (Belli 2005, Binazzi 2009, Breland 1967, Chancellor 1993, Fang 2009, Graham 1997, Kamel 2012, Kurtzke 1980, Schulte 1996, Strickland 1996a, Strickland 1996b, Valenti 2005), Armon klass IV-V (Buckley 1983, Burns 2001, Granieri 1988, Kondo 1981, Lewis 2000, Mitchell 1995, Morahan 2006, Roelofs-Iverson 1984, Savettieri 1991, Scarmeas 2001, Welp 1996) och Armon klass V (Bergomi 2002, Gallagher 1987, Govoni 2005, Gresham 1986).

3.3 Samband till exponering för Elektriska och elektromagnetiska fält

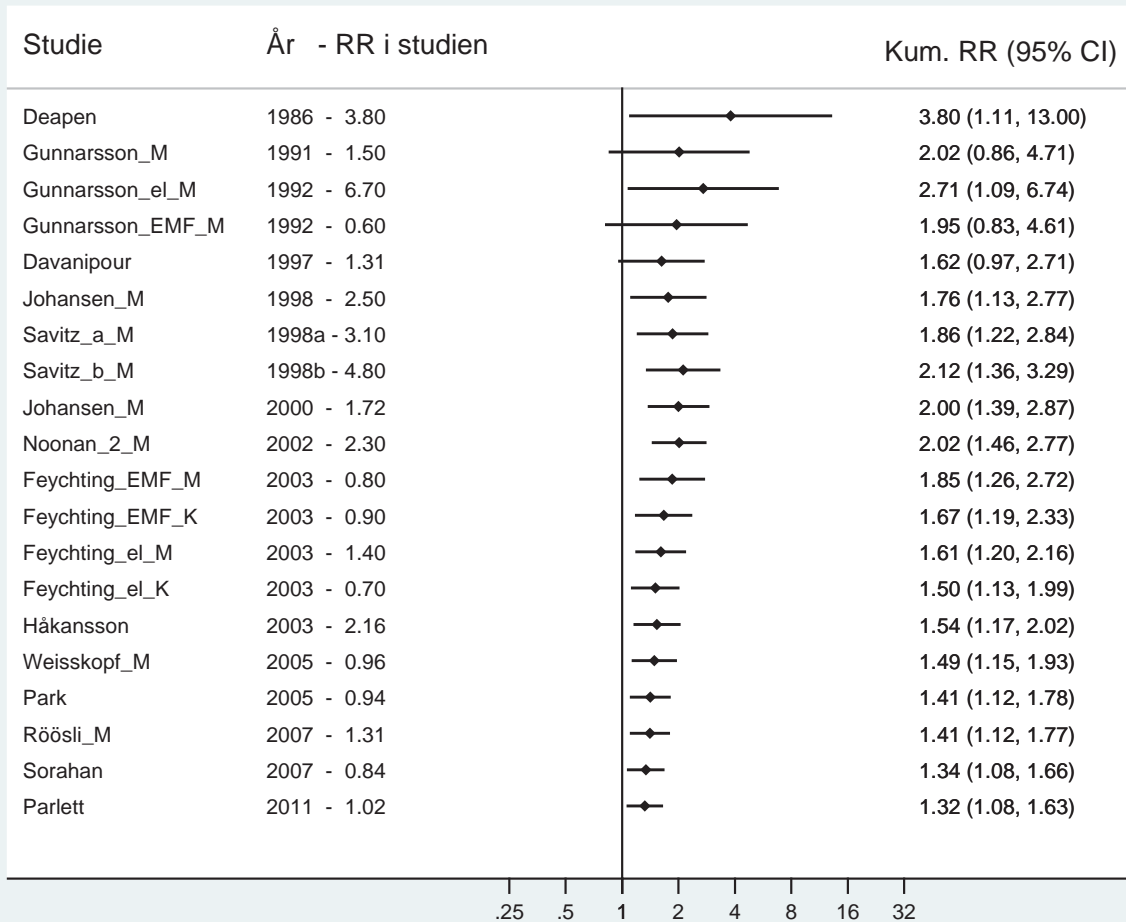
Exponering för elektriskt arbete (EA) och elektromagnetiska fält (EMF) har i många publikationer diskuterats som en möjlig orsak till ALS, se mer under 4.5.1. De flesta publikationer har fokuserat på att bara studera exponering för EMF (Davanipour 1997, Feychting 2003, Hakansson 2003, Johansen 2000, Johansen 1998, Noonan 2002, Parlett 2011, Savitz 1998a, Savitz 1998b, Sorahan 2007), medan exponering för EA/EMF i andra publikationer bara finns med som en bland många av studerade exponeringar (Deapen 1986, Gunnarsson 1992, Park 2005b, Weisskopf 2005). I figur 1 redovisas metaanalys av alla publikationer av Armon klass II-III där riskskattningar för EA/EMF presenterats.

Den sammanvägda riskskattningen för alla publikationerna blev 1,32 (95% konfidensintervall 1,08-1,63), se figur 1. Med modell 'fixed' blev riskskattningen (RR) lägre 1,09 (95% konfidensintervall 0,99 – 1,20). I^2 var 70,3 % vilket tyder på mer än slumpbetingad heterogenitet, $p < 0,001$, varför en 'random effects' modell

är mest lämplig. En av de inkluderade studierna (Park 2005) var åsatt Armon klass III-. Om den exkluderades från metaanalyserna blev den sammanvägda riskskattningen 1,38 (95% konfidensintervall 1,10 – 1,73), dvs denna studie av något lägre vetenskaplig kvalitet påverkade den sammanvägda riskskattningen obetydligt. Analyser gjordes också separat för män och kvinnor. Sammanvägt riskmått vid exponering för EMF eller el-arbete var för män 1,65 (95% konfidensintervall 1,17 – 2,33) och för kvinnor 0,85 (95% konfidensintervall 0,66-1,10).



Figur 1. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för EMF/elektricitet studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för studiedesign (Fall/Kontroll, Kohort från allmän population, Kohort av specifika yrkesgrupper, respektive Tvårsnittsstudie). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.



Figur 2. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för EMF/elektricitet studerats. Analysen är här presenterad kumulativt, dvs. framräknade riskskattningar (Relativ Risk) har beräknats från första studie (1985) med upprepad kumulativ beräkning av riskskattning då resultat från tillkommande studier kunnat adderas till de tidigare genomförda.

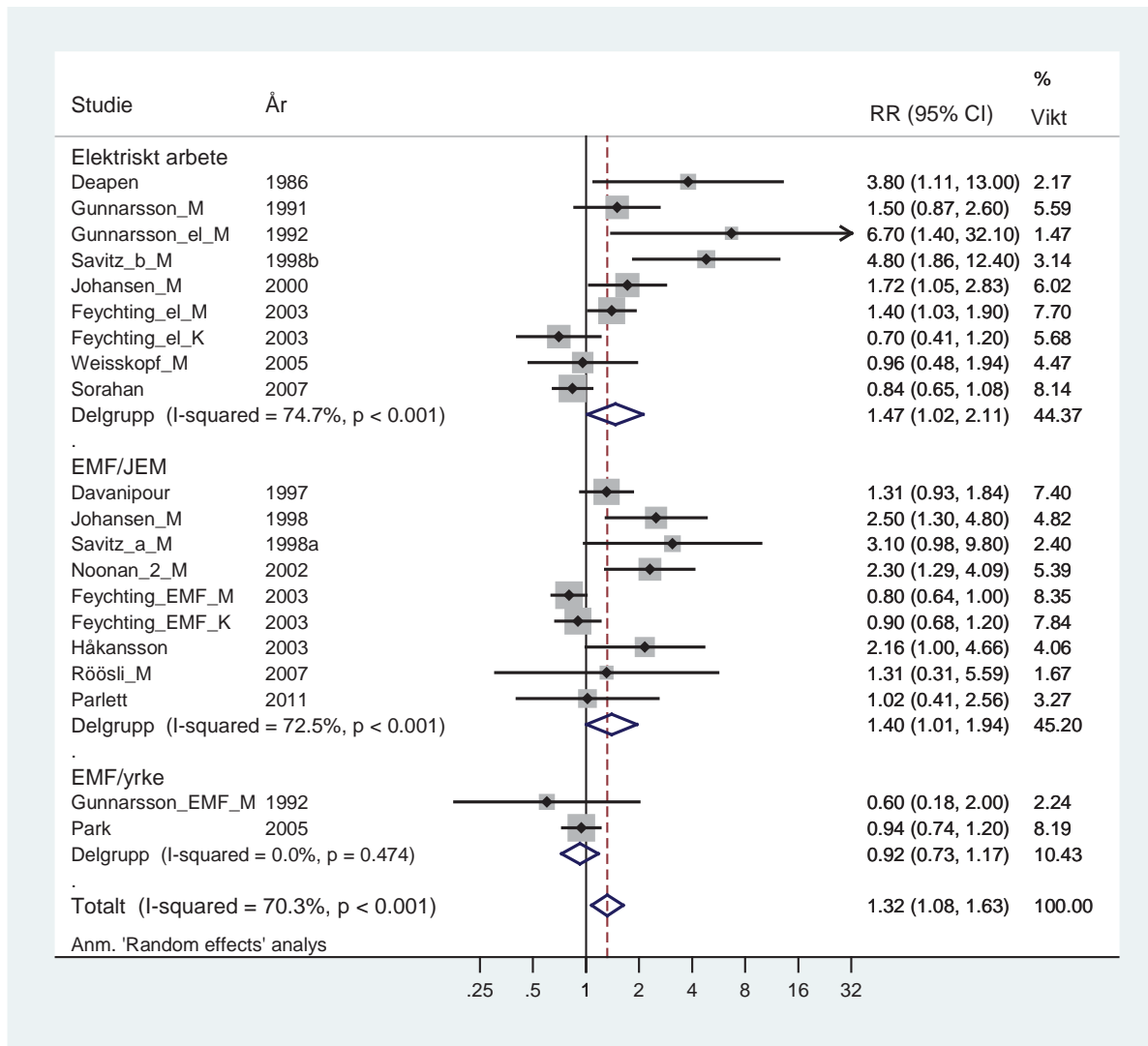
Metaanalys där resultaten för åren 1990-2011 kumuleras i beräkningen av RR visade successiv reduktion av riskskattningen från 3,80 till 1,32, se figur 2, dvs. det kumulerade värdet på RR minskar betydligt när de studier som fullgjorts vid periodens slut får inverka på det sammanfattande resultatet.

Metaanalys av studier publicerade före 2001 gav riskskattningen 2,00 (95% konfidensintervall 1,39 – 2,87) medan skattningen för studier publicerade 2001 eller senare blev 1,03 (95% konfidensintervall 0,85 – 1,25).

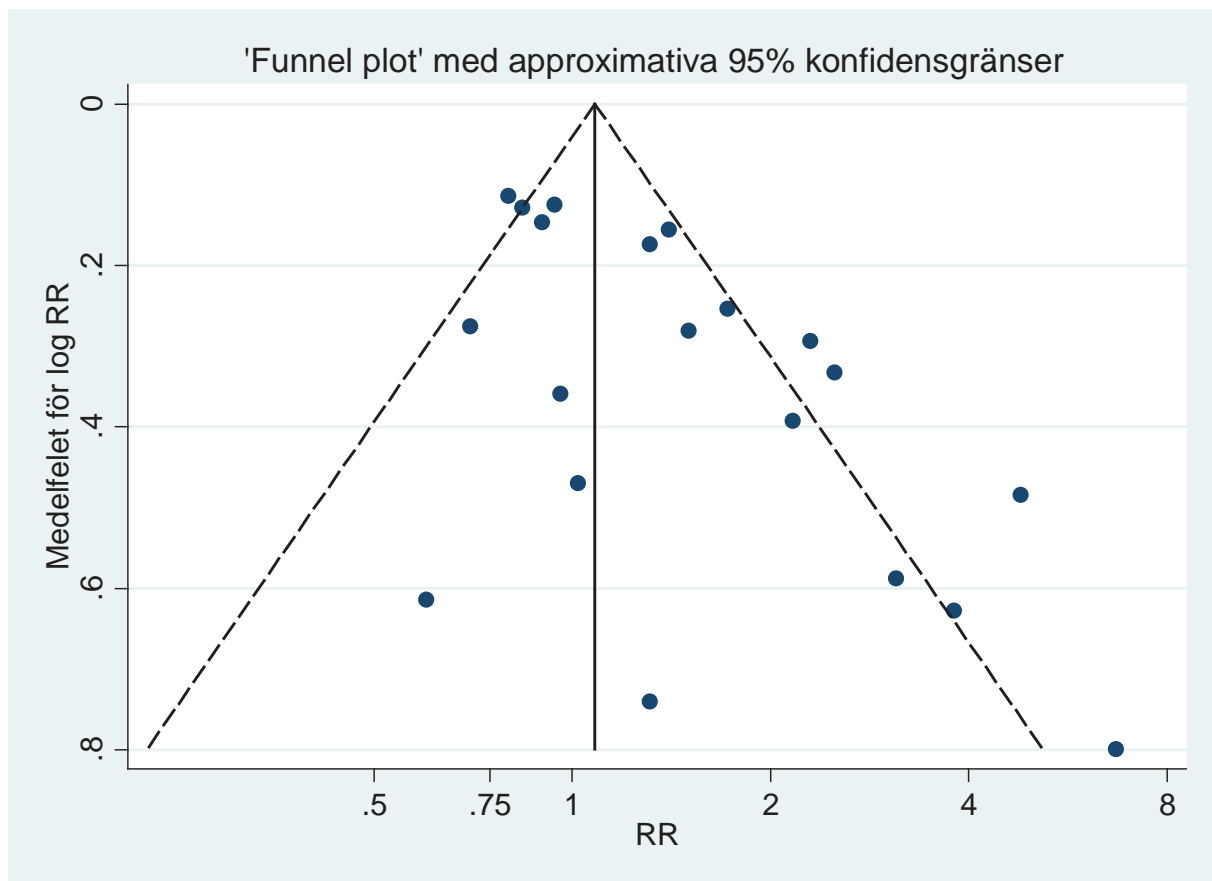
Stratifiering efter typ av exponering för elektricitet (arbete med elektricitet, EMF baserat på professionell 'Job Exposure Matris' respektive skattning av EMF utifrån yrkestillhörighet) visas i figur 3. Den skattade risken (RR) var statistiskt signifikant förhöjd och ungefärligen lika stor när EMF skattats av yrkeshygieniker eller motsvarande (med 'Job Exposure Matris') som när exponeringen bara har baserats på erhållen information från t.ex. enkäter om arbete med elektricitet (kraftverk, el-installationer etc.). Då information om EMF baserats på mer ospec-

ifika yrkeskategorier erhållna från enkäter eller register erhöles ingen förhöjd riskskattning för de två studier som ingick i denna grupp.

Den finansieringskälla som studien utnyttjat användes som stratifieringsvariabel med fyra olika kategorier: 1) Allmän fond, 2) Patientförening (motsvarande), 3) Industri (motsvarande) samt 4) Oklart redovisat eller ej redovisat alls. Denna stratifiering har använts även för övriga exponeringar och då antalet studier i de olika strata kan bli lågt (ibland endast en studie) redovisas enbart riskskattningen RR per stratum. För allmän fond blev RR 0,97, för patientförening 3,80, för industri 1,17 samt för oklart redovisade 1,61.



Figur 3. Metaanalys där samband studerats mellan ALS och exponering för EMF respektive arbete med elektricitet. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för typ av exponering (Elektricitet respektive EMF). Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.



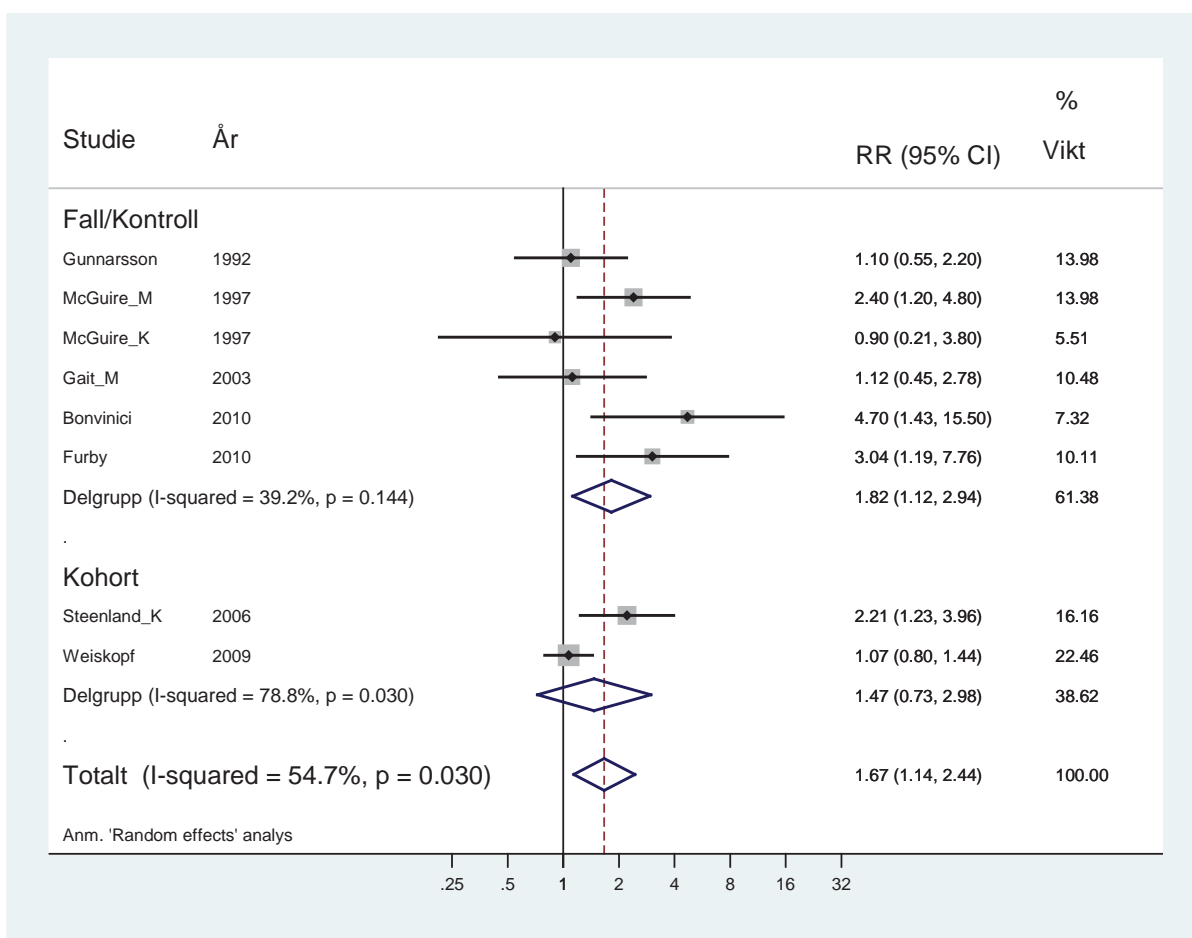
Figur 4. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de 20 publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 1.

'Publication bias' framstår i 'funnel plot' i figur 4 som ganska sannolik när alla artiklar redovisas. Figuren uppvisar en viss asymmetri med flest artiklar belägna på den högra delen av spridningsdiagrammet, och speciellt 5 artiklar utanför den högra diagonala linjen. Både resultat av Egger's test ($p=0,002$) och Begg's test ($p=0,016$) ger stöd för antagande om 'publication bias'. Sammantaget finner vi därför att en 'publication bias' kan antas föreligga, främst beroende på de resultat som studierna före år 2001 redovisar, vilket också tydligt framgår av över tiden kumulerat riskmått 'metacum' i figur 2.

3.4 Samband till exponering för kemikalier inklusive pesticider

Exponering för kemikalier (inklusive pesticider) har i sju studier värderats med hjälp av frågeformulär/intervjuer (Bonvicini 2010, Furby 2010, Gait 2003, Gunnarsson 1992, McGuire 1997, Steenland 2006, Weisskopf 2009). I en studie omfattande en stor kohort exponerad för PCB inträffade 11 dödsfall av ALS för kvinnor, inga för män, (Steenland 2006). Även om inga andra kemiska exponeringar studerades har vi inkluderat studiens resultat för kvinnor i den metaanalys som redovisas i figur 5. Från figuren kan vi se att riskskattningarna sammantaget var något högre för fall-kontrollstudier än för kohortstudier, 1,82 respektive 1,47, och sammantaget blev riskmättet 1,67 (95% konfidensintervall 1,14-2,44).

Separata analyser för åren före och efter 2001 visade att riskskattningarna var något högre för de senare årens studier och att de inte väsentligt skiljde sig mellan Armon klass II och klass III studier. Offentligt finansierade studier hade klart lägre sammanvägd riskskattning (1,27) än studier finansierade av patientförening (4,70), industri (3,04) och även den oklart definierade gruppen (1,73), men med få studier är det svårt att dra någon säker slutsats kring detta. 'Funnel plot' och anslutande tester visade inga nämnvärda indikationer på 'publication bias'. Sammantaget uppvisar dessa relativt få studier att den typ av kemisk exponering som studerats kan ge en förhöjd risk, och vi kan inte direkt hänvisa resultatet till någon form av 'publication bias'. Höga och statistiskt signifikant ökade risker rapporteras vid exponering för kemikalier i jordbruksarbete OR 2,4 (McGuire 1997), OR 3,0 (Furby 2010) och specifikt för pesticider RR 4,7 (Bonvicini 2010).

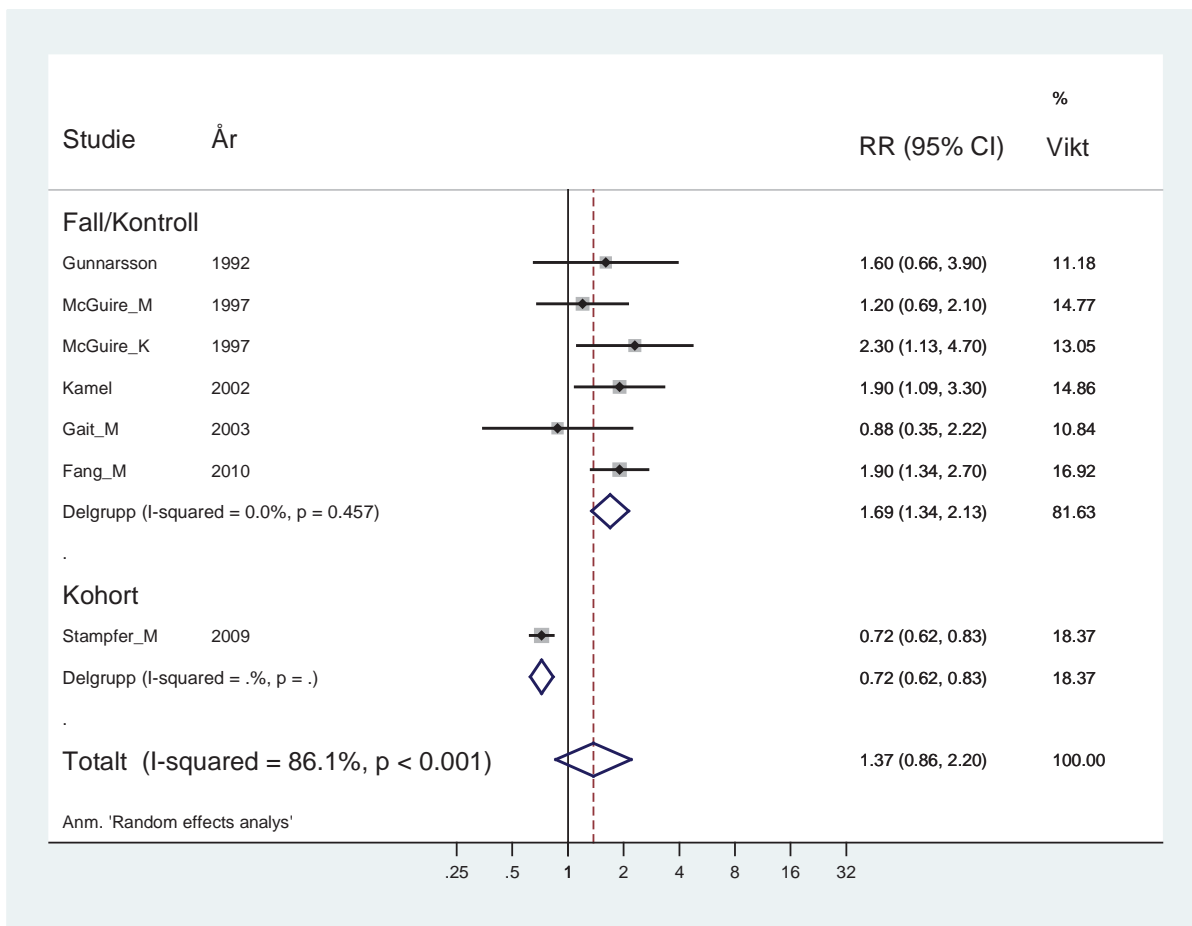


Figur 5. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika kemikalier studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för design. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.

3.5 Samband till exponering för metaller

Exponering för metaller har värderats i sju studier i (Armon 1991, Fang 2010, Gait 2003, Gunnarsson 1992, Kamel 2002, McGuire 1997, Stampfer 2009). I den äldsta studien (Armon 1991) saknades riskmått och endast signifikanstestningar är redovisade varför studien inte kunde inkluderas i metaanalysen. Sammanvägd riskskattning var förhöjd endast för fall-kontrollstudierna, 1,69 (95% konfidensintervall 1,34-2,13), se figur 6.

Separata analyser visade resultat som till viss del avvek från kemikaliestudierna då riskskattningarna var något lägre för de senare årens studier, Armon klass II studier gav högre riksskattning (RR=1,90) än klass III studier (RR=1,16) och offentligt finansierade studier hade högre sammanvägd riskskattning (1,77) än studier finansierade av industri där riskskattningen var 0,72 och även högre än den oklart definierade gruppen, 0,88. Dock var det i de två senare grupperna endast en studie per grupp. Det fanns här ingen studie finansierad av patientförening.



Figur 6. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika metaller studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för design. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.

'Funnel plot' och tester (Eggers $p=0,054$ och Beggs $p=0,54$) indikerar som för kemikalier inga starka indikationer på 'publication bias', men större statistisk säkerhet i detta uttalande kan inte erhållas med så få ingående studier. Sammanfattningsvis gav metaanalysen en riskskattning som bara svagt antyder ökad risk för ALS efter exponering för metaller. Resultatet är baserat på få studier, det är inte statistiskt säkerställt med sammanvägd riskskattning 1,37 (95% konfidensintervall 0,86-2,20) och den enda kohortstudien ger resultat i motsatt riktning mot fall/kontrollstudierna.

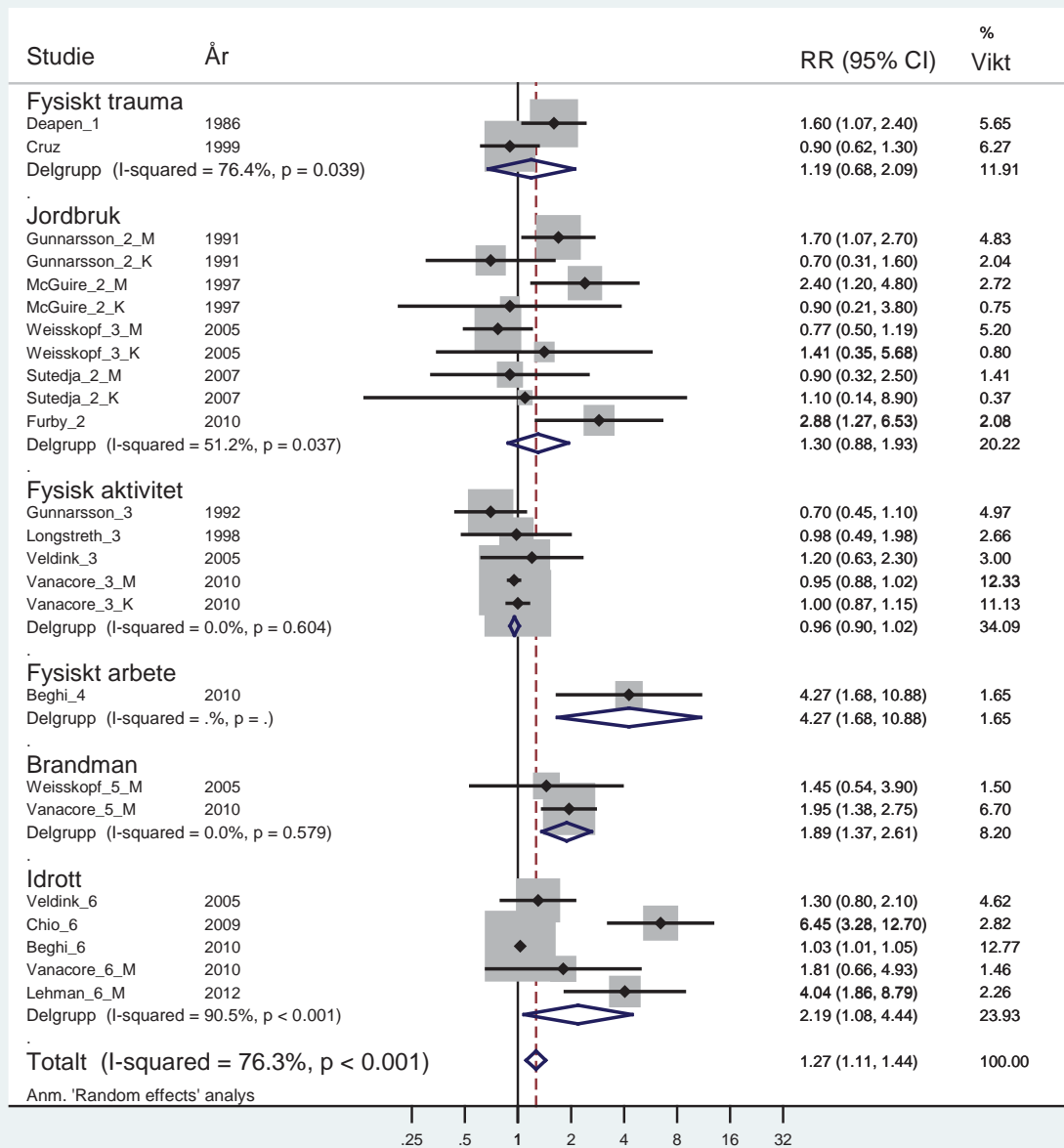
3.6 Samband till exponering för fysisk aktivitet och muskeltrauma

I en av de först publicerade epidemiologiska studierna noterades att tungt kroppsarbete var signifikant vanligare bland patienter med ALS (Breland 1967). Fysisk aktivitet och muskeltrauma har sedan dess funnits med bland de riskfaktorer som undersökts i olika studier. I vår metaanalys har vi inkluderat publikationer där fysisk aktivitet och muskeltrauma studerats i olika grupperingar: fysiskt trauma (Cruz 1999, Deapen 1986), arbete i jordbruk (Furby 2010, Gunnarsson 1991, McGuire 1997, Sutedja 2007, Weisskopf 2005), fysisk aktivitet (Gunnarsson 1992, Longstreth 1998, Vanacore 2010, Veldink 2005), hårt fysiskt arbete (Beghi 2010), arbete som brandman (Vanacore 2010, Weisskopf 2005) samt idrott (Beghi 2010, Chio 2009, Lehman 2012, Vanacore 2010, Veldink 2005), se figur 7. Hårt fysiskt arbete/idrott fanns också med i en äldre artikel av god vetenskaplig kvalitet, men använda statistiska metoder gav inga riskmått som kunnat användas i våra metaanalyser (Armon 1991).

Den sammanvägda riskskattningen är 1,27 (95% CI 1,11-1,44). Separata metaanalyser utifrån studiens vetenskapliga kvalitet visade sammanvägd riskskattningen 0,80 (95% CI 0,60-1,08) för Armon klass II-III; 1,46 (95% CI 1,11-1,93) för Armon klass III och 1,27 (95% CI 1,11-1,46) för Armon klass III-. Om klass III- (Beghi 2010, Chio 2009, Longstreth 1998, Vanacore 2010) uteslöts blev den sammanvägda riskskattningen 1,29 (95% CI 1,00-1,67), dvs nästan exakt samma som när alla klass II till III- var inkluderade.

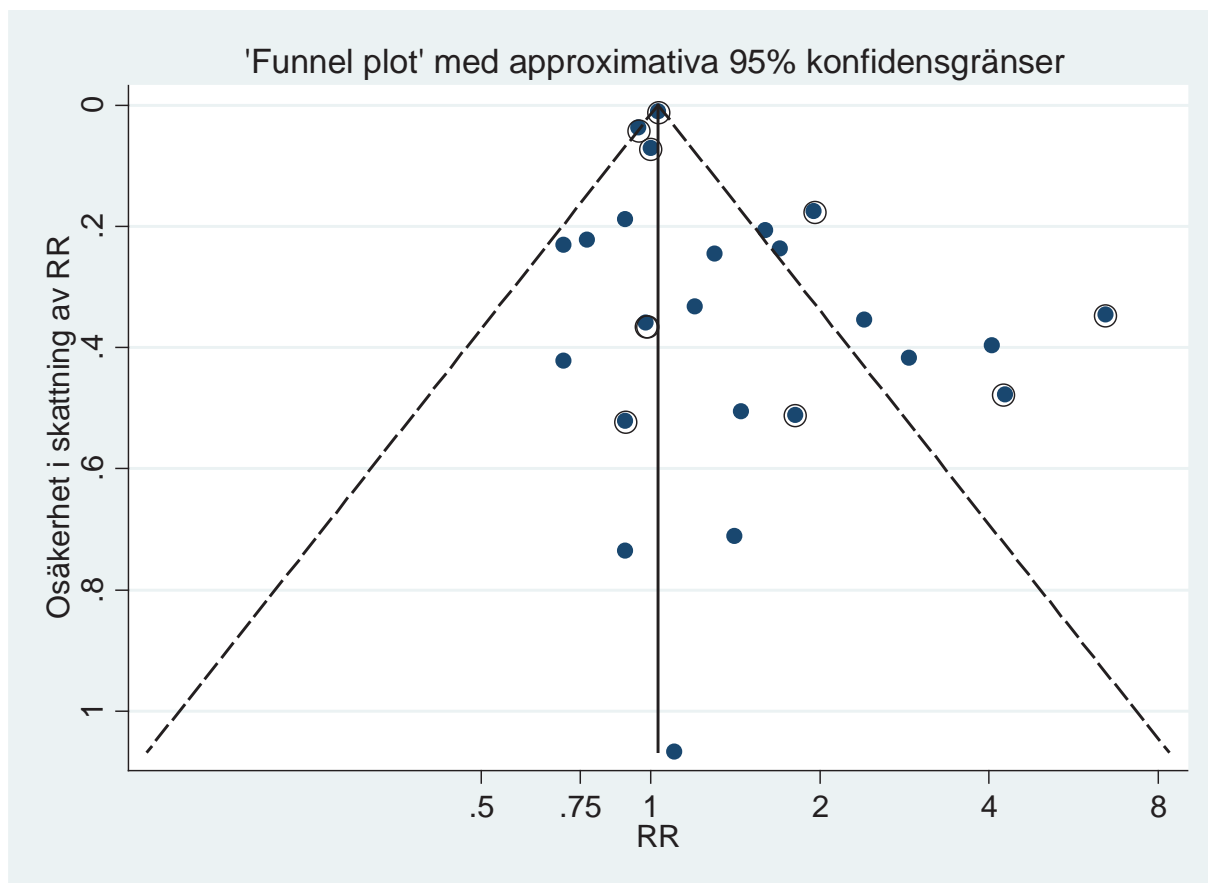
Av figuren framgår att det är en betydande heterogenitet både inom respektive delgrupp (utom för fysisk aktivitet och brandman) och mellan delgrupperna. Jordbruksarbete värderades som riskfaktor i fem studier, i figuren uppdelat på män (M) och kvinnor (K). Sammanvägt riskmått för män var 1,76 (95% konfidensintervall 1,17-2,65) medan det för kvinnor var 0,99 (95% konfidensintervall 0,87-1,14), alltså en betydande skillnad mellan män och kvinnor. När de fyra studierna av klass III- uteslöts blev sammanvägt riskmått för män 1,58 och för kvinnor 0,87.

För denna exponering har vi ingen studie med klarlagd industriell finansiering. För offentligt finansierade studier är RR 1,23, för patientföreningsfinansierade blev RR 2,04 samt för den resterande odefinierade gruppen 1,08.



Figur 7. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika former av tungt muskelarbete och muskeltrauma studerats. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för form av arbete. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.

Den grafiska illustrationen i form av 'funnel plot' över riskskattningarna från de studier som ingår i ovanstående figur redovisas i figur 8, vilken på basis av sin asymmetri ger grafiskt underlag för att tolkas som att 'publication bias' är trolig. Egger's test är signifikant $p=0,025$ vilket stöder antagande om 'publication bias' medan Begg's test $p=0,62$ ej ger stöd för detta. Om studier av klass III- exkluderas (inringade i figuren) så ger inget av testen längre stöd för 'publication bias'.

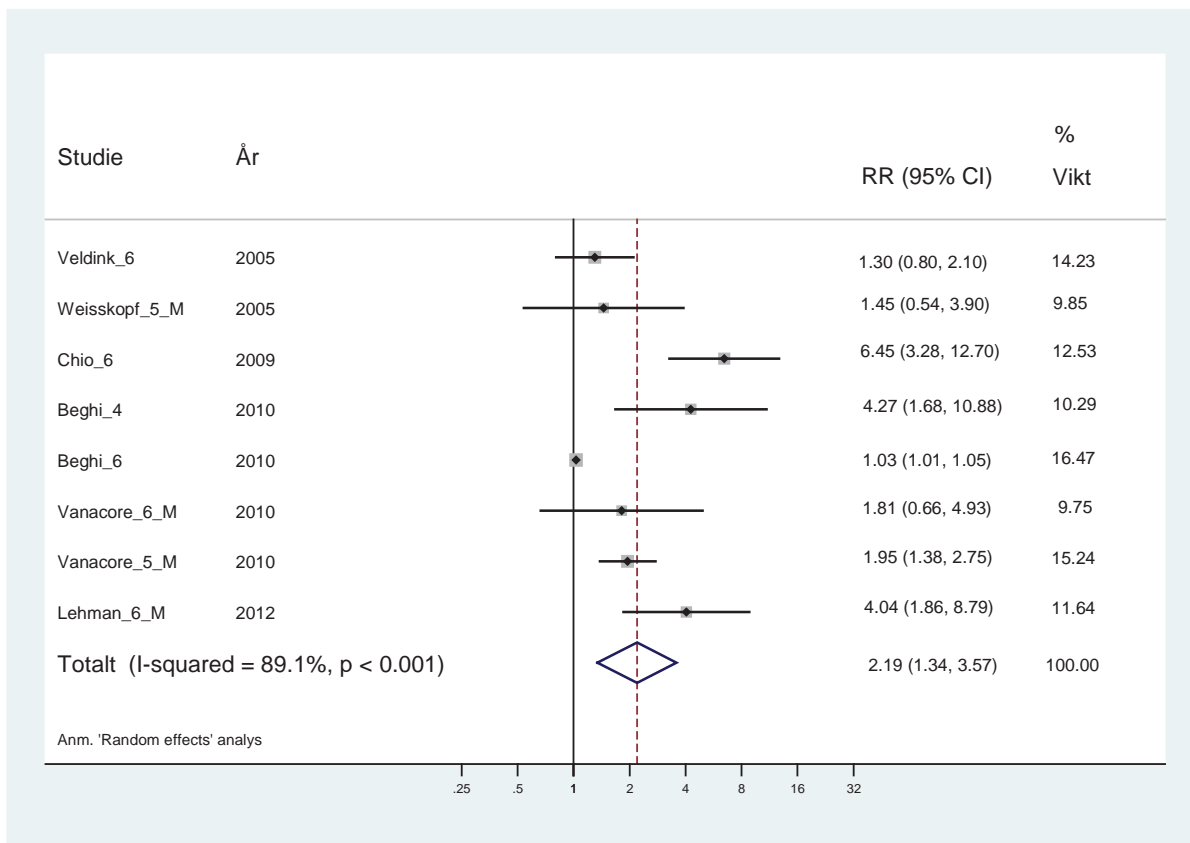


Figur 8. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 7. Inringade studier hade något lägre vetenskaplig kvalitet (Armon klass III-).

De tre sista delgrupperna i figur 7 har gemensamt att de i sitt arbete exponerats för tungt och långvarigt muskelarbete ofta kombinerat med muskeltrauma. Sammanvägd riskskattning för dessa är 2,19 (95% konfidensintervall 1,34-3,57), se figur 9.

En 'funnel plot' gjordes över de studier som ingår i figur 9 och visade tydliga indikationer på publication bias. Egger's test ger $p=0,008$ vilket också går i denna riktning medan däremot Begg's test ger $p=0,80$, varför en viss osäkerhet i denna slutsats ändå kvarstår. Det går inte i detta fall att med större säkerhet uttala sig om 'publication bias' grundat på bara åtta riskskattningar från sex studier.

Vid tolkning av dessa resultat bör beaktas att av de ingående studierna är det bara en, Lehman (2012), som är av klass III, de övriga är av klass III-, främst beroende på en kvarstående osäkerhet kring den faktiska exponeringen. Å andra sidan visar en metaanalys av de former av fysisk aktivitet och fysiskt trauma som ingår i figur 7 men som inte klassats av oss som hårt fysiskt arbete/ansträngning (Cruz 1999, Deapen 1986, Furby 2010, Gunnarsson 1992, Gunnarsson 1991, Longstreth 1998, McGuire 1997, Sutedja 2007, Vanacore 2010, Veldink 2005, Weisskopf 2005) en sammanvägd riskskattning på 1,07 (95% konfidensintervall 0,92-1,25), alltså en betydande kontrast mot det som betecknats som hård och långvarig fysisk exponering i figur 9.



Figur 9. Metaanalys där samband mellan ALS och exponering för olika former av hårt fysiskt arbete/ansträngning studerats. Analys med en 'random effects' modell. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armons klass II-III. I figuren anges också ett mått för en eventuell studieheterogenitet (I^2) tillsammans med ett test om homogenitet är mindre sannolik.

3.7 Samband till andra exponeringar

Specifika yrken som riskfaktor för ALS har värderats i tre olika registerstudier. Riskmått för *arbete i sjukvård* presenteras i två publikationer Armon klass II-III och en Armon klass IV (Schulte 1996). Bland 302 kvinnor som avled av ALS i Sverige 1970-83 hade 33 arbetat i sjukvård, vilket gav OR 1,7 (95% konfidensintervall 1,0-3,0) (Gunnarsson 1991). Inom ramen för uppföljningen av kohorten i Cancer Prevention Study II fann man att 430 kvinnor avlidit av ALS och 30 av dem hade arbetat i sjukvård, vilket gav en riskskattning på OR 1,4 (95% konfidensintervall 1,0-2,0) (Weisskopf 2005). Under perioden 1988-91 avled i USA 4143 vita kvinnor med ALS på dödsbeviset (Schulte 1996). Som riskmått användes PMR ('proportional mortality ratio') och endast statistiskt signifikant förhöjda riskskattningar presenteras i publikationen. För kvinnor som arbetat i sjukvården ('nurses') var PMR 140 (95% konfidensintervall 104-185). Metaanalys av dessa tre studier gav det sammanvägda riskmättet RR 1,44 (95% konfidensintervall 1,17-1,76).

Inga andra arbetsmiljöexponeringar har i mer än en Armon klass II-III publikation rapporterats medföra ökad risk för ALS.

4 Diskussion

4.1 Publicerade metaanalyser

Femton litteraturöversikter har publicerats där epidemiologiska samband mellan riskfaktorer i arbetslivet och ALS har värderats (Ahlbom 2001, Armon 2001, 2003, Caller 2012, Hug 2006, Kamel 2012, Kheifets 2009, Li 2003, Malek 2012, Nelson 1995, Sutedja 2009a, Sutedja 2009b, Vergara 2013, Vinceti 2012, Zhou 2012) varav fem också innehöll metaanalyser (Ahlbom 2001, Kamel 2012, Malek 2012, Vergara 2013, Zhou 2012).

I tre metaanalyser A, B och C granskas om *exponering för arbete med elektricitet eller elektromagnetiska fält* kan påverka risken för ALS.

Metaanalys A (Ahlbom 2001) omfattar två kohortstudier Armon klass II-III (Johansen 2000, Savitz 1998a) och fem fall/kontroll studier Armon klass II-III (Davanipour 1997, Deapen 1986, Gunnarsson 1992, Gunnarsson 1991, Savitz 1998b). Sammanvägda riskskattningar var för studier som baserades på kliniskt identifierade patienter 3,3 (95% konfidensintervall 1,7-6,7), för mortalitets/registerstudier 1,3 (95% konfidensintervall 1,1-1,6) och för kohorter med kraftverks- och linjearbetare 2,7 (95% konfidensintervall 1,4-5,0). Sammanvägt riskmått för alla åtta studierna var 1,5 (95% konfidensintervall 1,2-1,7). Detta är en tidig metaanalys och därför baserat på artiklar före 2001, dvs ett begränsat urval jämfört med övriga publicerade metaanalyser och de metaanalyser vi genomfört, se avsnitt 3.3.

Metaanalys B (Zhou 2012) omfattar sju kohortstudier av Armon klass II-III (Feychting 2003, Hakansson 2003, Johansen 2000, Parlett 2011, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Weisskopf 2005), sex fall/kontroll studier Armon klass II-III (Davanipour 1997, Deapen 1986, Gunnarsson 1992, Gunnarsson 1991, Noonan 2002, Park 2005b, Savitz 1998b), två fall/kontroll studier av Armon klass IV (Fang 2009, Strickland 1996a) samt två register/tvärsnittsstudier (Park 2005a, Parlett 2011) av Armon klass II-III. Sökningar genomfördes via PubMed databas och kompletterades med manuella sökningar baserade på referenser i redan funna artiklar. Riskskattningar angavs som RR respektive OR. Inkluderade faktorer (kovariat) förutom exponeringsfaktorn för de ingående studierna var lite varierande men ålder och kön förekommer i alla utom två vilka var inriktade på enbart män. Sammanvägda skattningar beräknades med analys av om moderat till hög heterogenitet motiverade övergång till 'random effects' modeller, annars användes 'fixed effect' modeller. Heterogenitet avgjordes med Q-test och beräkning av I^2 . Separata analyser fullgjordes stratifierat för design, kriterium för ALS diagnos och metod för exponeringsinformation. 'Publication bias' illustrerades grafiskt med 'funnel plot' och testades numeriskt med Begg's och Egger's tester.

Den sammanvägda riskskattningen för alla 17 studierna gav en RR på 1,29 (95% konfidensintervall 1,02-1,62). För denna analys var I^2 index 58,9%, vilken indikerar en moderat heterogenitet. Separat för fall/kontroll studierna erhöles RR 1,39 (95% konfidensintervall 1,05-1,84), och för kohortstudierna RR 1,16 (95% konfidensintervall 0,80-1,69). Olika varianter av dessa analyser utfördes där användning av yrkestitel i stället för kvantitativa exponeringsdata gav högre

riskskattningar, speciellt för fall/kontroll studier. Likaså erhöles förhöjda riskskattningar då diagnos hade fastställts kliniskt och för dessa sex studier var RR 2,31 (95% konfidensintervall 1,34-3,99). Vad gäller 'publication bias' så visade både 'funnel plots' och utförda tester att detta inte kunde bortses från.

Författarnas slutsats är att det finns flera potentiella begränsningar i både de inkluderade studierna och metaanalysen, men att det ändå finns anledning att sätta en viss tilltro till att risken för ALS kan påverkas av elektriska och/eller elektromagnetiska fält (EL/EMF). Man påpekar att det framräknade RR inte anger en kraftig riskökning och att det finns grund för att t.ex. elektriska stötar eller andra oidentifierade variabler som är förenliga med elektriska yrken kan vara den reella orsaken till riskökningen för ALS.

Metaanalys C (Vergara 2013) granskar också om exponering EL-EMF kan påverka risken för någon neurodegenerativ sjukdom. Sökningar genomfördes via PubMed och kompletterades med manuella sökningar baserade på referenser i redan funna publikationer. Från en potentiell mängd av 974 artiklar accepterades slutligen 42 studier från 40 olika artiklar för att ingå i metaanalysen och 22 av artiklarna behandlade ALS. EL/EMF-exponering som risk för ALS granskades i tio kohortstudier (samma 8 som i metaanalys B) samt två Armon klass IV studier (Buckley 1983, Schulte 1996), tolv fall/kontroll studier, dvs. de som ingick i metaanalys B samt tre studier Armon klass II-III (McGuire 1997, Stampfer 2009, Sutedja 2007).

Riskskattningar i de inkluderade artiklarna är RR respektive OR. I samtliga ingående studier var ålder och kön inkluderade kovariat- och/eller matchningsvariabler. Sammanvägda skattningar beräknades med både 'fixed effect' och 'random effects' modeller och heterogenitet analyserades med test, stratifiering och s.k. 'metaregression'. 'Publication bias' analyserades med 'funnel plots', samt med Egger's test och Begg's test. Dessutom utfördes 'leave-one-out' beräkning för varje studie för att undersöka dess inverkan på den totala riskskattningen. Det redovisas också beräkning av multipla riskskattningar per studie med generaliserad minsta-kvadrat metod.

För MND/ALS gav den sammanfattande 'random effects' modellen RR = 1,26 (95% konfidensintervall 1,10 – 1,44), alltså något förhöjd risk vid EMF exponering. Det fanns en betydande heterogenitet för de ingående skattningarna beroende på studiedesign, exponeringsvariabler, anslagsgivare mm. Detta analyserades genom 12 olika stratifierade analyser. Vad gäller 'publication bias' upptäcktes en viss asymmetri i de 'funnel plots' som togs fram, och det var främst de mindre studierna som uppvisade en tendens för redovisning av enbart förhöjda riskskattningar.

Sammanfattningsvis fann man måttligt förhöjda sammanvägda riskmått men också en betydande heterogenitet, som åtminstone delvis förklaras av metodologiska skillnader mellan olika studier, oklar klassifikation av sjukdom samt bristfälliga exponeringsdata. Sambanden var starkare när yrkestitlar användes än när faktiska exponeringsnivåer uppmätts. Författarnas slutsats var att de observerade sambanden indikerar att EL/EMF kan utgöra en potentiell risk men att det lika väl kan vara andra faktorer kopplade till exponering (t ex elektriska stötar) som skapar risk.

Metaanalys C är den mest omfattande vad gäller inkluderade publikationer, täcker alla stora neurodegenerativa sjukdomsgrupper och omfattar artiklar med de senaste publikationsåren. Utförda statistiska analyser är kompletta och de mest avancerade jämfört med de övriga metaanalyserna. Det som kan anmärkas på metaanalysen är att flera artiklar med relativt svaga design- och metodegenskaper (Armon klass IV-V) har inkluderats.

Två metaanalyser granskar om *exponering för pesticider* kan påverka risken för ALS.

Metaanalys D (Kamel 2012) omfattar både kohortstudier och fall/kontroll studier. Riskskattningarna är RR respektive OR, men benämns som RR i rapporteringen. Inkluderade kovariat/matchningsvariabler för de ingående studierna är lite varierande men ålder och kön förekommer i de flesta studierna. Sammanvägda riskmått beräknades med 'random effects' modeller, om inte en preliminär analys indikerade frånvaro av heterogenitet i vilket fall 'fixed effect' modeller användes. Heterogenitet avgjordes (troligen) med s.k. Q-test, resultatmässigt rätt jämförbart med I^2 index. Separata analyser fullgjordes stratifierat för design, dock var endast en kohortstudie inkluderad i metaanalysen. 'Publication bias' nämndes som tänkbart men inga tester eller annan kontroll utfördes. Beräkningar genomfördes med okänt program. Sökningar genomfördes via Medline och kompletterades med manuella sökningar baserade på referenser i redan funna artiklar. Slutligen accepterades åtta studier för att ingå i metaanalysen varav sju fall/kontroll studier; Armon klass II-III (Bonvicini 2010, Deapen 1986, Gunnarsson 1992, McGuire 1997) och Armon klass IV-V (Chancellor 1993, Morahan 2006, Savettieri 1991) samt en kohortstudie av Armon klass II-III (Weisskopf 2009).

Den sammanvägda metaanalysen för fall/kontrollstudierna gav en RR på 2,2 (95% konfidensintervall 1,5-3,3), och denna skattning är troligen framräknad från en 'fixed effect' modell. Då den enda kohortstudien inkluderades blev RR 1,9 (95% konfidensintervall 1,1-3,1). Vad gäller 'publication bias' så nämns möjligheten av detta utan att direkta numeriska eller grafiska belegg för detta visades.

Författarnas slutsats är att metaanalysen "antyder att risk för ALS är associerad med användning av pesticider som grupp". Artikelns fokus är att presentera en tidigare ej publicerad kohortanalys (åsatt Armon klass IV) angående samband mellan exponering för olika former av pesticider och ALS. Metaanalysen verkar vara ett sekundärt tillägg, mer som en introduktion av kunskapsläget, och är inte av högsta kvalitet.

Metaanalys E (Malek 2012) baseras på samma åtta publikationer som metaanalys D samt ytterligare två publikationer av Armon klass IV-V (Burns 2001, Granieri 1988). Här finns en viss oklarhet då tio artiklar nämns som grund för metaanalysen, men resultat redovisas för sex studier uppdelat på kön, sex studier för män och tre studier för kvinnor. Riskskattningar i de inkluderade artiklarna är RR respektive OR. Inkluderade kovariat- och/eller matchningsvariabler för de ingående studierna är lite varierande men ålder förekommer i de flesta studierna. Heterogenitet avgjordes med bl.a. beräkning av I^2 . 'Publication bias' värderades med 'funnel plots'. Metaanalysen bedömer vi inte vara av högsta kvalitet. Metodredovisningen och även delar av resultatredovisningen är inte helt begripliga och konsekventa.

Den sammanvägda metaanalysen för fall/kontrollstudierna gav en OR på 1,88 (95% konfidensintervall 1,36-2,61) för män, och 1,31 (95% konfidensintervall 0,69-2,47) för kvinnor. Vad gäller 'publication bias' så tyder inte 'funnel plots' på närvaro av detta.

Författarnas slutsats är att metaanalysen indikerar ett samband mellan exponering för pesticider och risk för ALS hos män.

4.2 Styrkor och svagheter med metaanalys som metod för att påvisa samband

Metaanalysen ger som ett viktigt tillägg till översikter och systematiska sammanställningar ('systematic review') kvantitativa riskskattningar som är kommunicerbara och överförbara till studier av samband mellan miljö och sjukdom/diagnos. Metodiken för att få fram de sammanfattande riskskattningarna är transparent och använder sig av metoder som är allmänt accepterade och som är publicerade i vetenskapliga arbeten. Redskapen för beräkningarna finns tillgängliga i väl beprövade programvaror. Riskskattningarna, i denna studie främst Relativa Risker, kan anges med mått på den statistiska osäkerheten i form av konfidensintervall.

Men metoden är behäftad med potentiella svagheter och resultaten får alltid tolkas med försiktighet. Centralt är givetvis att de studier som inkluderas i metaanalysen har uppnått en acceptabel kvalitetsnivå i centrala vetenskapliga aspekter, dvs. sådant som berörs i följande avsnitt 4.3. En annan potentiell svaghet i många metaanalyser, inkluderande även de som vi fullgjort, är att de oftast inte kan ske med direkt användning av individ-data från de ingående studierna. Vi har precis som i de metaanalyser som nämnts ovan fått utnyttja redan framräknade riskskattningar från de enskilda studierna och sedan fastställa ett sammanfattande mått på en syntes av dessa mått. I vissa fall har detta inneburit att antalet ingående riskskattningar i de metaanalytiska beräkningarna kan vara i storleksordningen 5-10 stycken olika värden (ett värde, dvs. en RR, per inkluderad studie), medan det för oss ej tillgängliga individmaterialet som gett underlag till dessa RR kan vara flera hundratals individer eller ännu mera. Man kan sammanfatta med att karakterisera våra beräkningar som en form av ekologisk analys, i enlighet med Morgensterns terminologi (Morgenstern 2008). Även om vi med adekvat viktning av de tillgängliga riskskattningarna kan erhålla betydligt högre precision (snävare konfidensintervall) för den sammanvägda riskskattningen än för riskskattningarna i de enskilda studierna så är vi i flera aspekter bundna av att vi endast har redan uträknade riskskattningar att basera våra sammanfattande analyser på. Vi kan t.ex. inte utöka inklusionen av ytterligare kovariat ('confounders') i modellerna eller ändra formen för hur hänsyn skall tas till dessa variabler. I vissa av våra statistiska test så är det antalet studier och inte antalet individer som styr styrkan i testen. Flera av dessa potentiella problem kan undvikas eller åtminstone minskas betydligt om man får möjlighet att genomföra metaanalys på sammanslagna ('poolade') individmaterial men det är inte så vanligt att denna möjlighet yppar sig. I vår genomgång har alltså detta hittills inte varit möjligt.

4.3 Felkällor

Olika former av skevhet vid urval kan oftast förklara heterogena resultat. Samband kan uppkomma/öka genom systematiska fel medan de minskar när fel-

klassificeringar inte är systematiska (non-differential). Låt oss gå igenom de viktigaste felkällorna som vi identifierat i aktuella studier.

4.3.1 ALS-diagnosens validitet

Bristande validitet i diagnostik medför oftast bara bristande precision genom utspädning av äkta ALS (som alltid har ett progressivt förlopp) med fall av annan genes, s.k. non-differential felklassificering. Problem uppstår när felklassificering samvarierar med exponeringen, vilket uppstår om fall av motorneuronsjukdom sekundär till specifik exponering inkluderas. Motorneuron kan påverkas av exponering för bly, men om symptomen minskar efter avslutad exponering uppfylls inte kriterierna för ALS (Livesley 1968).

4.3.2 Incidenta fall, prevalenta fall, mortalitet

Studier med incidenta fall har oftare högre kvalitet på exponeringsdata, eftersom intervju/enkät utfördes i nära relation till insjuknande. Om man studerar prevalenta fall så blir det alltid relativt fler fall med lång sjukdomsduration och därigenom ökad risk för minnesdefekter angående vad och när de exponerats för. Dessutom kan sjukdomsmekanismerna vid fall med lång duration skilja från den stora gruppen som bara lever två till tre år (Norris 1993). Mortalitätsstudier baseras oftast på registerdata och då minskar precisionen vad gäller diagnos och exponering (både för vad och när exponeringen började i relation till insjuknande).

4.3.3 'Case-finding'

Symptomen vid ALS blir ganska snabbt påtagliga och medför oftast inom ett till två år betydande handikapp. Därför kontaktar i stort sett alla patienter sjukvård. Selektivt urval av patienter kan uppstå om identifiering av patienter begränsas till exklusiv läkarmottagning, anslutning till försäkringssystem med höga kostnader eller tillhör speciell yrkesgrupp. Som framgår av bilaga 4 baserades diagnosen i de flesta studier på dödsbevis eller "kliniskt möjlig ALS". Detta minskar precisionen men förväntas sällan medföra skevhet i urval (bias). Fall som inte har ett progressivt och för ALS typisk sjukdomsbild tillskrivs sällan ALS på dödsbeviset. Bland incidenta och prevalenta fall med "kliniskt möjlig ALS" kan enstaka fall med annan genes bli inkluderade, orsakade av toxisk men övergående påverkan av motorneuron. Detta skulle teoretiskt kunna leda till att uppgivna riskmått är något för höga.

4.3.4 Val av kontroller/referenter

För att resultatet av en fall-kontrollstudie skall beaktas (Armon klass II-III) skall kontrollerna vara representativa för samma studiepopulation som patienterna hämtats från. Säkrast sker detta genom slumpade ålders- och könsmatchade kontroller ur studiepopulation. I en del studier har studiepopulationen utgjorts av patienter vid ett eller flera sjukhus och då har man valt andra patienter med andra kroniska sjukdomar (Furby 2010). I några studier har man samtidigt använt olika kontrollgrupper men tyvärr inte presenterat data för om riskskattningarna för samma exponering varierat beroende på kontrollgrupp (Armon 1991, Longstreth 1998). I metaanalyser och tabeller har vi använt riskskattningar gentemot den kontrollgrupp som bäst speglar befolkningen.

4.3.5 Bortfall

Bortfall av patienter och/eller kontroller/referenter kan orsaka skevhet (bias), särskilt om studerade exponeringar är relaterade till bortfallet. Vid granskning av studierna har vi i publikationens metod och diskussionsdel tagit hänsyn till om och hur bortfall värderats och hanterats för att inte bias skall uppstå.

4.3.6 Validitet och exponeringsinformation

Exponeringsinformation från enkäter/intervjuer kan valideras mot 'gold standard'; mätningar på arbetsplats kombinerat med personakter, arbetsscheman och detaljerade arbetsbeskrivningar. Bland Armon klass II-III studier var detta fullgjort i några få studier (Johansen 1998, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007).

4.3.7 Exponering i relation till insjuknande

Ett grundkrav för att en studie skall vara Armon klass I-III är att exponeringen alltid skall föregå sjukdomsdebut. Idag vet vi inte hur lång tid sjukdomsprocessen pågått innan klinisk debut, ibland kanske bara något år medan hos andra kanske flera år (Benatar 2012). I en del studier har man löst detta genom att lägga en tidsgräns för att exponeringen skall ha inträffat minst 1-5 år före sjukdomsdebut. I andra studier frågar man efter vilket yrke de arbetat flest år i och uppskattar exponeringen utifrån yrket. Även då är sannolikheten hög för att merparten av exponeringen inträffade före subklinisk sjukdomsdebut.

4.3.8 Finansiering och publikationsbias

I bilaga 4 rapporteras vilka finansieringskällor som redovisas i respektive studie. I metaanalyserna har vi därför också gjort separata analyser av de som uppger att studien finansierats med allmänna medel (utan partsintressen) och av de som uppger övriga finansieringskällor. Den senare gruppen omfattar både de som finansierats av organisation av patienter med aktuell sjukdom, av industrin med ekonomiska intressen i studerad exponering och studier där finansieringskälla inte är redovisad.

4.4 Riskvärdering

Vi har i avsnittet 2.3 om den metodik vi använt för metaanalysen beskrivit vårt använda resultat- eller utfallsmått som en form av Relativ Risk (RR). Till detta övergripande begrepp har vi hänfört främst Odds kvoter (OR) från fall-kontrollstudier och Relativ Risk (RR) från kohortstudier. För några få artiklar har vi under begreppet Relativ Risk även inkluderat de relativa riskmått SMR (Standardiserad Mortalitets- eller Morbiditetskvot) och Hazard ratio (HR) från överlevnadsstudier. Detta innebär att vi konsekvent använt relativa riskmått även om vi inte kunnat vara helt matematiskt/statistiskt stringenta i definitionen av riskmättet.

Då vi analyserat en diagnos som på populationsnivå är mycket sällsynt så utgår vi från epidemiologisk praxis att Oddskvoten (OR) utgör en mycket god approximation av den Relativa Risk som man i en fall-kontrollstudie inte kan erhålla en direkt skattning av.

En annan aspekt av användningen av relativa riskmått är att dessa i sig inte ger en inblick av storleken på den absoluta risken eller sannolikheten att drabbas av den sjukdom som analyseras. För flera exponeringar har riskmått RR runt 1,5

redovisats. Detta indikerar att personer med aktuell exponering har 50 % högre risk för att drabbas ALS än personer som inte utsatts för aktuell exponering.

För att visa hur detta kan tolkas i en aktuell studie baserad på väl identifierade yrkesgrupper och med hög kvalitet kan vi hänvisa till Rööslis studie (2007) av anställda i järnvägsbolaget i Schweiz där mortalitet i ALS studeras i relation till EMF exponering. Studien är av hög kvalitet (Armon klass II), och har siffror som är lätt tolkbara vad gäller både EMF exponering, yrkestitlar och exponeringstid. Den redovisar också en relativ risk på 1,31, ett värde som ligger mycket nära vårt sammanfattande mått vid EMF/el exponering. Den högexponerade gruppen är lokförare, 7 097 individer med tillsammans 151 139 exponeringsår och medianvärde på kumulativ livstidsexponering uttryckt i μT år på 120,5. Den lägst exponerade gruppen är 4757 stationsinspektörer ('station master') med 118418 exponeringsår och motsvarande medianvärde för exponering på 5,7 μT år. För lokförare är 5 dödsfall i ALS observerade, för stationsinspektörer 3. Detta ger en incidens per 100000 personår/exponeringsår på 3,308 för lokförare och för stationsinspektörer på 2,533. Om incidenstalet för stationsinspektörer hade gällt även för lokförare kan man med dessa siffror förvänta sig 3,8 dödsfall. Detta kan jämföras med det faktiskt inträffade 5 dödsfall och det finns alltså 1,2 dödsfall som skulle kunna hänföras till den högre EMF exponeringen. Vi får med data från denna studie som bakgrund där riskökningen för den högexponerade gruppen var 31% ändå så få som 1,2 dödsfall i ALS som direkt skulle kunna hänföras till den högre EMF exponeringen.

Beräkningar av detta slag är givetvis avhängigt den mycket låga incidensen för sjukdomen där livstidsrisken för att drabbas av ALS är uppskattad till tre promille (Andersen 2011). Man får också ta med i tolkningen att siffrorna inte har kompletterats med redovisning för den rent statistiska osäkerheten och att det inte helt kan uteslutas att ett ökat antal fall av sjukdomen kan bero på en exponering som vi inte kunnat ta hänsyn till.

En annan aspekt på tolkning av risk är att skilja mellan det som i tekniska termer nämns som 'fixed effect' analys och 'random effects' analys. Om vi utgår från analys av fysisk aktivitet som den redovisas i figur 7 så har vi där erhållit en riskskattning som RR på 1,27. Om detta värde hade kommit från en 'fixed effect' analys så hade den tolkats som en skattning av en risk för ALS vid fysisk aktivitet som är konstant och inte skiljer mellan olika former av fysisk aktivitet. Att de olika studier som ligger bakom figur 7 har olika RR är med den tolkningen beroende enbart på en rent slumpmässig variation mellan studierna. Nu visar figur 7 att om vi delar upp fysisk aktivitet i undergrupper av olika former av fysisk aktivitet så får vi mycket olika RR inom varje delgrupp, med ett lägsta värde på 0,96 och ett högsta värde på 4,27. Denna skillnad mellan de olika formerna av fysisk aktivitet är större än en slumpmässig variation, det bör med andra ord finnas en verklig skillnad mellan effekten av olika former av fysisk aktivitet på ALS. Detta innebär att värdet 1,27 som är erhållit från en 'random effects' analys får tolkas som ett genomsnitt av de RR som finns vid olika former av fysisk aktivitet. Vi fullföljde denna tolkning genom att analysera enbart de former som innebar en verkligt tung belastning och erhöll då en RR på 2,19, se figur 9. För de studier där belastningen av oss tolkades som lägre erhöll vi en RR på 1,07, alltså en mycket klar skillnad från den antaget högbelastade gruppen. Det bör alltså noteras om risken för ALS är beräknad under en 'fixed effect' modell eller en

'random effects' modell. I det senare fallet får man söka finna vad som ligger bakom heterogeniteten i riskskattningen, och detta har vi prövat genom att stratifiera på tyngden och intensiteten i den fysiska aktiviteten.

4.5 Samband till specifika exponeringar

4.5.1 Elektriska och magnetiska fält

Publication bias kan förklara mycket av den tydliga minskningen av riskskattningen (relativa risken, RR, minskade från 2,00 till 1,03) i studier publicerade efter år 2000 jämfört med tidigare. Men även under senare år är heterogeniteten betydande. En alternativ förklaring skulle kunna vara att den under 1990-talet ökade medvetenheten om och oron kring exponering för elektriska och magnetiska fält lett till reellt minskade exponeringar i arbetslivet. Detta skulle inom några få år kunna påverka morbiditeten av ALS, där aktuell forskning indikerar att när sjukdomsprocessen startat är förloppet betydligt snabbare än vid andra neurodegenerativa sjukdomar, se avsnitt 1.5.

Två svenska studier av extremt låga magnetiska fält publicerade 2003 visade sänkt riskmått (Feychting 2003) respektive förhöjt riskmått (Håkansson 2003) för ALS. Samma 'job exposure matrix' användes i båda studierna. Orsaker till skillnaden diskuteras av författarna i det nummer av tidskriften *Epidemiology* där studierna publicerats (Feychting 2003 & Håkansson 2003). Studiepopulationen för den första studien var hela den yrkesaktiva befolkningen (4 812 646 personer) i Sverige 1980, en kohort där mortaliteten följdes upp 1981-1995. Den andra studien begränsade sig till exponerade grupper med fokus på svetsning (718 221 personer), en välkänd källa för exponering av magnetiska fält. Detta medförde att i den senare studien var fallen i snitt 6-7 år yngre, de var generellt mer högexponerade och andra till svetsning kopplade exponeringar kan också ha bidragit. Dit hör både elektriska stötar och metallångor.

I våra metaanalyser stratifierade vi för om man i publikationen studerat riskskattningar för olika typer av arbete, eller sammanvägda riskskattningar för EMF-exponering baserade på kvalificerade 'job exposure matrix'. Riskskattningarna skiljer sig obetydligt och sammanvägd riskskattning för alla studierna var 1,32 (95% konfidensintervall 1,08-1,63). Till skillnad från tidigare publicerade metaanalyser baserades våra metaanalyser endast på artiklar av god vetenskaplig kvalitet (Armon klass II-III). Men på grund av 'publication bias' förväntas det "sanna" sammanvägda riskmålet vara lägre.

Sammanvägda riskskattningar i publicerade metaanalyser var 1,5 (95% konfidensintervall 1,2-1,7) (Ahlbom 2001), 1,29 (95% konfidensintervall 1,02-1,62) (Zhou 2012) respektive 1,26 (95% konfidensintervall 1,10-1,44) (Vergara 2013). Betydande heterogenitet förelåg särskilt vad gäller äldre studier och både 'funnel plot' och tester indikerade 'publication bias'.

I yrken som exponerar för elektriska fält (elinstallation, elproduktion, lokförare, svetsare) exponeras personerna både för EMF och för elektriska stötar/trauma. Oavsett hur vi stratifierar kan vi inte tydligt särskilja vilken faktor som orsakar det lätt förhöjda riskmålet. EMF skulle kunna vara en 'confounder', en markör för risk orsakad av andra faktorer, såsom elektriska stötar/trauma. Vår metaanalys visade att ökad risk endast förelåg bland män, inte bland kvinnor, se avsnitt 3.3.

Skattning av EMF-exponering gjordes på samma sätt för män och kvinnor, men risken för elektriska stötar/trauma kanske skiljer sig mellan män och kvinnor?

En stor kohortstudie av god vetenskaplig kvalitet (Armon klass II-III) indikerar att det inte är exponering för EMF i sig som förklarar sambandet (Sorahan 2007). En kohort bestående av 84 000 elkraftarbetare i England och Wales följdes 1973-1982 och 78 personer avled av ALS. Baserat på mätningar vid enskilda kraftstationer och yrkesroll kunde yrkeshygieniker gradera exponering för EMF i fem kategorier. Riskskattningarna följde ingen dos-responskurva utan varierade till synes slumpmässigt mellan de fem olika nivåerna av EMF-exponering. Både olika riskmått för män/kvinnor och avsaknaden av dos-respons samband skulle tyda på att andra faktorer än EMF orsakar det sannolika sambandet mellan ALS och arbete med elektricitet.

Eftersom möjliga medicinska och negativa hälsokonsekvenser av elektriskt arbete diskuterats har nyligen en 'job-exposure-matrix' tagits fram där olika yrken graderats utifrån risk för elstötar och strömgenomgång (Huss 2013).

4.5.2 Kemikalier inklusive pesticider

I vår metaanalys inkluderade vi endast publikationer av Armon klass II-III där man specifikt studerat exponering för någon kemikalie och inte endast skattat utifrån yrkestillhörighet. Vi särskilde inte i metaanalysen pesticider från andra kemikalier och det sammanvägda riskmättet blev 1,67, se avsnitt 3.4, dvs. i samma storleksordning som ovan redovisade metaanalyser som bara behandlade pesticider. Resultaten verkar inte kunna förklaras av 'publication bias'.

Utöver metaanalyserna som ger sammanvägda riskmått från flera studier finns förhöjda riskmått rapporterade för olika substanser i enstaka studier, t.ex. PCB bland fyra kvinnor med ALS (SMR 2,21), men inga fall av ALS bland exponerade män (!) (Steenland 2006) och formaldehyd hos subgrupp av 22 svetsare som fått ALS (RR 2,5) (Weisskopf 2009). Rapporter om förhöjd risk för någon kemikalie i endast någon enstaka studie kan inte tillmätas något bevisvärde utan kan lika gärna bero på slumpen.

Två metaanalyser från 2012 redovisar ett statistiskt signifikant sammanvägt riskmått på 1,9 för samband mellan ALS och exponering för bekämpningsmedel (pesticider). I analyserna inkluderades åtta publikationer av god vetenskaplig kvalitet, Armon klass II-III och några publikationer av lägre kvalitet, Armon klass IV-V, se avsnitt 4.1. Två riskskattningar i de senare studierna var lägre än 1,9, två var högre och 'publication bias' verkade inte föreligga. Författarnas slutsats om att samband föreligger mellan ALS och exponering för pesticider verkar relevant, se avsnitt 4.1.

4.5.3 Metaller

Sammanvägt riskmått för ALS vid exponering för metaller baserades på fem fall-kontroll studier med olika källor för exponering och en studie baserad på konstruerad kohort av personer som bedömdes i yrket ha exponerats för svetsning. Sammanvägt riskmått var för den första gruppen 1,69, vilket var statistiskt signifikant förhöjt. För kohorten var riskmättet för ALS däremot statistiskt signifikant sänkt. Riskmättet i fall-kontroll studierna indikerar att exponering för metaller möjligen kan öka risken för ALS, se avsnitt 3.5. I tre av publikationerna studerades yrkesmässig exponering för bly (McGuire 1997, Kamel 2002, Fang 2010), i övriga tre

var det metaller utan närmare specifikation (Gunnarsson 1992, Gait 2003, Stampfer 2009).

4.5.4 Fysisk aktivitet och muskeltrauma

Några publikationer baseras på noggrann skattning av grad av fysisk aktivitet i arbetet och på fritiden under tidigare år (Longstreth 1998, Vanacore 2010, Veldink 2005). I de två förstnämnda har man skapat en historisk exponeringsmatris baserat på intervjuer respektive frågeformulär. I den tredje har yrkeshygieniker skattat fysisk belastning för olika yrken. Alla tre studierna hade låga riskskattningar. I den fjärde publikationen baserades informationen på en bland många frågor i ett frågeformulär (Gunnarsson 1992). Den sammanvägda riskskattningen för dessa studier ger inget stöd för att högre grad av fysisk aktivitet skall utgöra en riskfaktor för ALS.

Publikationer med fokus på hög och långvarig fysisk aktivitet i arbetet ofta i kombination med muskeltrauma indikerar att ett samband kan föreligga och det sammanvägda riskmålet 2,19 var statistiskt signifikant förhöjt. Fem av sex publikationer hade förhöjda riskmål, se figur 9. Två av dessa redovisade kraftigt förhöjda riskmål bland professionella fotbollsspelare i Italien (Chio 2009) respektive USA (Lehman 2012), den senare från 'American football league', vilket innebär betydligt hårdare kropps-kontakter. En fall-kontrollstudie baserad på 61 nydiagnosticerade ALS-patienter vid läkarmottagningar i fyra länder, visade dock ingen förhöjd risk, (Beghi 2010). Även om 'publication bias' inte kan utslutas indikerar metaanalysens förhöjda riskmål att ett samband kan föreligga. Dock måste det förhöjda riskmålet tolkas med försiktighet eftersom bristfällig exponeringsinformation i inkluderade studier i flera fall medfört klass III- och därmed är riskmåten mer osäkra än i de övriga metaanalyser vi fullgjort. Studier med en mer specifik exponeringsinformation skulle därför vara angeläget inom just detta område.

4.5.5 Specifika yrken

Många yrken medför specifika exponeringar som redovisats under avsnitt 3.3 – 3.6. *Arbete i sjukvård* verkar enligt tre registerstudier, som baseras på yrken, kunna medföra en liten men statistiskt signifikant ökad risk för ALS, se avsnitt 3.7. I aktuella studier rapporteras endast risksökningen bland kvinnor, vilket kan bero på att kvinnor betydligt oftare än män arbetar i sjukvård. Riskökningen bör beaktas i kommande studier och sättas i relation till aktuella kunskaper om den teoretiska risken för att felveckade proteiner kan överföra sjukdomsprocessen mellan nervceller, se avsnitt 1.5.

4.5.6 Kombinerade exponeringar

Det sammanvägda förhöjda riskmålet för ALS hos professionella fotbollsspelare (Chio 2009, Lehman 2012) kan jämföras med att det bland varken professionella cyklister eller basketspelare kunde påvisas ökad risk för ALS (Chio 2009). Detta kan indikera att ytterligare faktorer utöver tungt/långvarigt muskelarbete måste ingå för att risken för ALS skall öka. Muskeltrauma på grund av hårda kropps-kontakter hos fotbollsspelare har diskuterats (Lehman 2012). Pesticider på besprutade fotbollsplaner skulle också kunna medföra en ogynnsam kombination.

En icke direkt arbetsrelaterad exponering som rökning är ett annat exempel på kombination av exponering för både metaller och kemikalier (Djordjevic 1995).

4.5.7 Kombination av exponering och genetisk disposition

Longitudinella epidemiologiska studier indikerar att ALS huvudsakligen drabbar personer som har en ökad sårbarhet (en genetisk disposition) för att sjukdomsprocessen skall starta (Riggs 1990). I kombination med olika exponeringar blir nervcellens sjukdomsburda för stor så att sjukdomsprocessen startar (Andersen 2011). Cellstörande faktorer kan vara felveckade proteiner, kemikalier, påverkan från skadade muskler och höga metaboliska krav på nervcellen. En intressant studie baseras på de 2,5 miljoner amerikanska soldater/tjänstemän som deltog minst en månad i Gulf-kriget 1991 (Horner 2008). Under det efterföljande decenniet debuterade ALS hos 124 personer, vilket ger ett riskmått på 2,00. Annars är risken för ALS bland amerikanska soldater signifikant lägre än i befolkningen i övrigt. Antalet nyinsjuknade fall av ALS var högst de första fem åren och minskade sedan successivt. Kanske kombinationen av tungt muskelarbete i kombination med exponering för diverse kemikalier var utlösande faktor hos genetiskt disponerade personer? Skador i muskler med tillhörande motoriska nerver i perifera motorneuron skulle kunna störa jämvikten i nervceller så att det blir fler felveckade proteiner och en snabb ökning och spridning av sjukdomsaktiviteten, se avsnitt 1.4 och 1.5.

Det är viktigt att beakta att genetisk disposition påverkar vilka personer som drabbas av ALS (Andersen 2011). Man kan se interaktion mellan arv och miljö som att man ärver ett lås (en disposition för ALS) som under livet kan aktiveras av en uppsättning med olika nycklar som bättre eller sämre passar i låset, och gör att sjukdomsprocessen startar.

5 Sammanfattning

Vår systematiska litteraturgenomgång och metaanalyser av metodologiskt relevanta publikationer indikerar ett statistiskt säkerställt samband med fördubblad risk av ALS efter exponering för kemikalier (RR knappt 2,0). Publicerade metaanalyser med fokus på exponering för bekämpningsmedel ger samma riskmått. Ett möjligt samband finns också mellan ALS och yrkesmässig exponering för metaller.

I 14 metodologiskt relevanta publikationer granskas eventuellt samband mellan ALS och exponering för elektromagnetiska fält (EMF) och/eller arbete med elektrisk utrustning. Våra egna metaanalyser samt tre publicerade metaanalyser indikerade en låg riskökning. Sammanvägd analys av exponeringar och resultat indikerar att också andra exponeringar än EMF skulle kunna förklara sambandet, t ex muskeltrauma till följd av elstötar.

Fysisk aktivitet i arbetet och på fritiden verkar inte påverka risken för att drabbas av ALS. Däremot verkar tungt och långvarigt muskelarbete ofta i kombination med muskeltrauma kunna öka risken för ALS med RR runt 2,0. Till denna riskgrupp hör professionella fotbollsspelare i europeisk och amerikansk fotboll.

Återkommande i tre registerbaserade studier är ökad risk för ALS bland kvinnor som arbetat i sjukvård.

Referenser

- Ahlbom A. (2001) Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. *Bioelectromagnetics Suppl* 5:S132-143.
- Alonso A, Logroscino G & Hernan MA (2010) Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 81:1249-1252.
- Andersen PM & Al-Chalabi A (2011) Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 7:603-615.
- Ansved T, Solders G (2013) Neuromuskulära sjukdomar. In: Fagius J & Nyholm D eds. *Neurologi*. Pp 272-292, 5th ed. Stockholm: Liber.
- Armon C (2001) Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 20:2-6.
- Armon C (2003) An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22:217-228.
- Armon C (2009) Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 73:1693-1698.
- Armon C, Kurland LT, Daub JR & O'Brien PC (1991) Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 41:1077-1084.
- Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Millul A, Mitchell D, Swingler R & Traynor BJ (2010) Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler* 11:289-292.
- Belli S & Vanacore N (2005) Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur J Epidemiol* 20:237-242.
- Benatar M & Wu J (2012) Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges, and approach. *Neurology* 79: 1732-1739.
- Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Bratter P, Alber D, Ferrari A, Vescovi L, Guidetti D, Sola P, Malagu S, Aramini C & Vivoli G (2002) Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 89:116-123.
- Binazzi A, Belli S, Uccelli R, Desiato MT, Talamanca IF, Antonini G, Corsi FM, Scoppetta C, Inghilleri M, Pontieri FE & Vanacore N (2009) An exploratory case-control study on spinal and bulbar forms of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Rome. *Amyotroph Lateral Scler* 10:361-369.
- Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V & Vinceti M (2010) Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita* 46:284-287.
- Brand LE (2009) Human exposure to cyanobacteria and BMAA. *Amyotroph Lateral Scler* 10 Suppl 2: 85-95.
- Breland AE Jr. & Currier RD (1967) Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in Mississippi. *Neurology* 17:1011-1016.
- Brooks BR (1994) El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 124 Suppl: 96-107.

- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL & World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease (2000) El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1:293-299.
- Buckley J, Warlow C, Smith P, Hilton-Jones D, Irvine S & Tew JR (1983) Motor neuron disease in England and Wales, 1959-1979. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:197-205.
- Burns CJ, Beard KK & Cartmill JB (2001) Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med*;58:24-30.
- Caller TA, Field NC, Chipman JW, Shi X, Harris BT & Stommel EW (2012) Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis and the potential role of BMAA. *Amyotroph Lateral Scler* 13:25-32.
- Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H & Warlow CP (1993) Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1200-1206.
- Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA & White LA (2013) Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 41:118-130.
- Chio A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R & Mora G (2009) ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler* 10:205-209.
- Costa J, Swash M & de Carvalho M (2012) Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 69:1410-1416.
- Cruz DC, Nelson LM, McGuire V & Longstreth WT Jr (1999) Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 18:101-110.
- Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, Qian Z & Will AD (1997) Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 18:28-35.
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J & Swash M (2008) Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 119:497-503.
- Deapen DM & Henderson BE (1986) A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 123:790-799.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR & Rademakers R (2011) Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72:245-256.
- Djordjevic MV, Fan J & Hoffmann D (1995) Assessment of chlorinated pesticide residues in cigarette tobacco based on supercritical fluid extraction and GC-ECD. *Carcinogenesis* 16:2627-2632.
- Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S & Kamel F (2010) Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 171:1126-1133.
- Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP & Kamel F (2009) Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 117:1387-1392.

- Felbecker A, Camu W, Valdmanis PN, Sperfeld AD, Waibel S, Steinbach P, Rouleau GA, Ludolph AC & Andersen PM (2010) Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 572-577.
- Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL & Ahlbom A (2003) Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 14:413-419; discussion 427.
- Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B & Gatz M (1998) Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 24:46-53.
- Floderus B, Persson T & Stenlund C (1996) Magnetic-field Exposures in the Workplace: Reference Distribution and Exposures in Occupational Groups. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2:226-238.
- Forsberg K, Andersen PM, Marklund SL & Brannstrom T (2011) Glial nuclear aggregates of superoxide dismutase-1 are regularly present in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 121:623-634.
- Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain JG & Sebillé V (2010) Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 257:792-798.
- Gait R, Maginnis C, Lewis S, Pickering N, Antoniak M, Hubbard R, Lawson I & Britton J (2003) Occupational exposure to metals and solvents and the risk of motor neuron disease. A case-control study. *Neuroepidemiology* 22:353-356.
- Gajdusek DC (1963) Motor-neuron disease in natives of New Guinea. *N Engl J Med* 268:474-476.
- Gallagher JP & Sanders M (1987) Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a report of 78 patients. *Acta Neurol Scand* 75:145-150.
- Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, Kyrozis A, Linseisen J, Kaaks R, Allen NE, Roddam AW, Boshuizen HC, Peeters PH, Palli D, Mattiello A, Sieri S, Tumino R, Jimenez-Martin JM, Diaz MJ, Suarez LR, Trichopoulou A, Agudo A, Arriola L, Barricante-Gurrea A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Lindkvist B, Overvad K, Bach FW, Tjonneland A, Olsen A, Bergmann MM, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Lund E, Hallmans G, Middleton L, Vineis P & Riboli E (2009) Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol* 65:378-385.
- Govoni V, Granieri E, Fallica E & Casetta I (2005) Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol* 252:1322-1327.
- Graham AJ, Macdonald AM & Hawkes CH (1997) British motor neuron disease twin study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:562-569.
- Granieri E, Carreras M, Tola R, Paolino E, Tralli G, Eleopra R & Serra G (1988) Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 38:1604-1608.
- Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL & Smith R (1986) Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology* 5:29-38.
- Gros-Louis F, Andersen PM, Dupre N, Urushitani M, Dion P, Souchon F, D'Amour M, Camu W, Meininger V, Bouchard JP, Rouleau GA & Julien JP (2009) Chromogranin B P413L variant as risk factor and modifier of disease onset for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:21777-21782.
- Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B & Axelson O (1992) A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 49:791-798.
- Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B & Axelson O (1991) Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 83:394-398.

- Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfelt B & Axelson O (1990) The mortality of motor neuron disease in Sweden. *Arch Neurol* 47:42-46.
- Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J & de Pedro-Cuesta J (1996) An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 15:142-152.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P & Schunemann HJ (2011a) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383-394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA & Schunemann HJ (2011b) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 64:1277-1282.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schunemann HJ & Group GW (2011c) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:1311-1316.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J & Schunemann HJ (2011d) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 64:407-415.
- Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C & Floderus B (2003) Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 14:420-426; discussion 427-428.
- Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, Lindquist JH, Oddone EZ, Allen KD & Kasarskis EJ (2008) Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology* 31:28-32.
- Hug K, Roosli M & Rapp R (2006) Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases--recent epidemiological studies. *Soz Präventivmed* 51:210-220.
- Huss A, Vermeulen R, Bowman JD, Kheifets L & Kromhout H (2013) Electric shocks at work in Europe: development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med* 70:261-267.
- Ingre C (2013) On the aetiology of ALS: a comprehensive genetic study. [Dissertation]. Umeå universitet, Umeå..
- Johansen C (2000) Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 11:539-543.
- Johansen C & Olsen JH (1998) Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 148:362-368.
- Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Schmidt S & Sandler DP (2012) Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 33:457-462.
- Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H & Sandler DP (2002) Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 13:311-319.
- Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM & Sandler DP (1999) Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 18:194-202.
- Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, Marsh G, Mezei G, Renew DC & van Wijngaarden E (2009) Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med* 66:72-80.

- Kondo K & Tsubaki T (1981) Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol* 38:220-226.
- Kromhout H, Loomis DP, Mihlan GJ, Peipins LA, Kleckner RC, Iriye R & Savitz DA (1995) Assessment and grouping of occupational magnetic field exposure in five electric utility companies. *Scand J Work Environ Health* 21:43-50.
- Kurland LT (1957) Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. III. A genetic interpretation of incidence and geographic distribution. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 32:449-462.
- Kurland LT & Mulder DW (1954) Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution and special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4:438-448.
- Kurtzke JF & Beebe GW (1980) Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 30:453-462.
- Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL & Gersic CM (2012) Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 79:1970-1974.
- Lewis RJ, Schnatter AR, Katz AM, Thompson FS, Murray N, Jorgensen G & Theriault G (2000) Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occup Environ Med* 57:595-604.
- Li CY & Sung FC (2003) Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Am J Ind Med* 43:212-220.
- Lincoln EP, Wilkie AC & French BT (1996) Cyanobacterial process for renovating dairy wastewater. *Biomass and Bioenergy* 10:63-68.
- Livesley B & Sissons CE (1968) Chronic lead intoxication mimicking motor neurone disease. *Br Med J* 4:387-388.
- Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y & van Belle G (1998) Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 55:201-206.
- Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A & Talbott EO (2012) Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res* 117:112-119.
- McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS & van Belle G (1997) Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 145:1076-1088.
- Mitchell JD, Davies RB, al-Hamad A, Gatrell AC & Batterby G (1995) MND risk factors: an epidemiological study in the north west of England. *J Neurol Sci* 129 Suppl:61-64.
- Morahan JM & Pamphlett R (2006) Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 27:130-135.
- Morgenstern H (2008) Ecologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S & Lash TL eds. *Modern epidemiology*. Pp. 511-531, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Neilson S, Gunnarsson LG & Robinson I (1994) Rising mortality from motor neurone disease in Sweden 1961-1990: the relative role of increased population life expectancy and environmental factors. *Acta Neurol Scand* 90:150-159.
- Nelson LM (1995) Epidemiology of ALS. *Clin Neurosci* 3:327-331.
- Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr & Matkin C (2000) Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol* 151:156-163.

- Noonan CW, Reif JS, Yost M & Touchstone J (2002) Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 28:42-48.
- Norris F, Shepherd R, Denys E U K, Mukai E, Elias L, Holden D & Norris H (1993) Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 118:48-55.
- Nygren I, Antonova K, Mattsson P & Askmark H (2005) The ALS/MND prevalence in Sweden estimated by riluzole sales statistics. *Acta Neurol Scand* 111:180-184.
- Pablo J, Banack SA, Cox PA, Johnson TE, Papapetropoulos S, Bradley WG, Buck A & Mash DC (2009) Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 120:216-225.
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, Touchstone JA & Dosemeci M (2005) Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 48:63-77.
- Parlett LE, Bowman JD & van Wijngaarden E (2011) Evaluation of occupational exposure to magnetic fields and motor neuron disease mortality in a population-based cohort. *J Occup Environ Med* 53:1447-1451.
- Riggs JE (1990) Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the U.S., 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev* 55:207-220.
- Roelofs-Iverson RA, Mulder DW, Elveback LR, Kurland LT & Molgaard CA (1984) ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 34:393-395.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Rytan M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviiita VM, Kaivorinne AL, Holtta-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chio A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Consortium I, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ & Traynor BJ (2011) A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72:257-268.
- Roosli M, Lortscher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lortscher E, Locher P, Spoerri A & Minder C (2007) Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 28:197-206.
- Rothman KJ, Greenland S & Lash TL eds. (2008) *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rowland LP (1982) Diverse forms of motor neuron diseases. *Adv Neurol* 36:1-13.
- Savettieri, G, Salemi, G, Arcara, A, Cassata, M, Castiglione, MG & Fierro, B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10: 242-245.
- Savitz DA, Checkoway H & Loomis DP (1998a) Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 9:398-404.
- Savitz DA, Loomis DP & Tse CK (1998b) Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 53:71-74.
- SBU (2013) *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

- Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J & Stern Y (2001) Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 57:2236-2242.
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF & Johnson J (1996) Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 86:1281-1288.
- Skotte JH (1994) Exposure to power-frequency electromagnetic fields in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 20:132-138.
- Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, Miller J, Lee Y, Troakes C, Scott KM, Jones A, Gray I, Wright J, Hortobagyi T, Al-Sarraj S, Rogelj B, Powell J, Lupton M, Lovestone S, Sapp PC, Weber M, Nestor PJ, Schelhaas HJ, Asbroek AA, Silani V, Gellera C, Taroni F, Ticozzi N, Van den Berg L, Veldink J, Van Damme P, Robberecht W, Shaw PJ, Kirby J, Pall H, Morrison KE, Morris A, de Belleruche J, Vianney de Jong JM, Baas F, Andersen PM, Landers J, Brown RH, Jr., Weale ME, Al-Chalabi A & Shaw CE (2013) The *C9ORF72* expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *European Journal of Human Genetics* 21:102-108.
- Sorahan T & Kheifets L (2007) Mortality from Alzheimer's, motor neurone and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004. *Occup Environ Med* 64:820-826.
- Stampfer MJ (2009) Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999. *J Occup Environ Hyg* 6:267-272.
- Steenland K, Hein MJ, Cassinelli RT 2nd, Prince MM, Nilsen NB, Whelan EA, Waters MA, Ruder AM & Schnorr TM (2006) Polychlorinated biphenyls and neurodegenerative disease mortality in an occupational cohort. *Epidemiology* 17:8-13.
- Sterne JAC, Newton HJ & Cox NJ (2009) *Meta-analysis in Stata: an updated collection from the Stata journal*. College Station, Texas: Stata Press.
- Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L & Roelofs RI (1996a) Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch Neurol* 53:730-733.
- Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L & Roelofs RI (1996b) Physical activity, trauma, and ALS: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 94:45-50.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA & Thacker SB (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283:2008-2012.
- Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJ, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JJ & van den Berg LH (2009a) What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 10:295-301.
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JH & van den Berg LH (2009b) Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 10:302-309.
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JH, Huisman MH, Heederik DJ & Van den Berg LH (2007) Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 69:1508-1514.
- Taylor JA & Davis JP (1989) Evidence for clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Wisconsin. *J Clin Epidemiol* 42:569-575.
- Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, Ince PG, Lin C, Miller RG, Mitsumoto H, Nicholson G, Ravits J, Shaw PJ, Swash M, Talbot K, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Vucic S & Kiernan MC (2013) Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 12:310-322.

- Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN & Al-Chalabi A (2003) Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:995-997.
- Valenti M, Pontieri FE, Conti F, Altobelli E, Manzoni T & Frati L (2005) Amyotrophic lateral sclerosis and sports: a case-control study. *Eur J Neurol* 12:223-225.
- Vanacore N, Cocco P, Fadda D & Dosemeci M (2010) Job strain, hypoxia and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from a death certificate study. *Amyotroph Lateral Scler* 11:430-434.
- Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ & Ascherio A (2005) Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol* 162:1146-1152.
- Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ & Ascherio A (2009) Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:558-561.
- Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH & van den Berg LH (2005) Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 64:241-245.
- Welp E, Kogevinas M, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Esteve J, Gennaro V, Kolstad H, Lundberg I, Lynge E, Partanen T, Spence A, Boffetta P, Ferro G & Saracci R (1996) Exposure to styrene and mortality from nervous system diseases and mental disorders. *Am J Epidemiol* 144:623-633.
- Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS & Mezei G (2013) Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med* 55:135-146.
- Williams DB & Windebank AJ (1991) Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clin Proc* 66:54-82.
- Vinceti M, Bottecchi I, Fan A, Finkelstein Y & Mandrioli J (2012) Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Environ Health* 27:19-41.
- Worms PM (2001) The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 191:3-9.
- Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y & Xu Z (2012) Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One* 7:e48354.

Redaktörernas slutord

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en förhållandevis sällsynt sjukdom. Man har uppskattat att ca 3 av 1 000 personer drabbas av sjukdomen (Andersen & Al-Chalabi 2011). Sjukdomen tillhör de s.k. neurodegenerativa sjukdomarna och förändringarna i nervsystemet har sannolikt pågått under en längre tid innan personen börjar få besvär. När besvären debuterat ökar de vanligen snabbt. Igenomsnitt dör den som drabbas inom 2-3 år även om några fall kan ha längre överlevnadstid. Kunskapen om de ärftliga faktorernas betydelse för uppkomsten av sjukdomen har ökat kraftigt under senare år. Dock är kunskapen fortfarande tämligen begränsad om hur samverkan mellan miljö och genetiska faktorer kan ske för uppkomst av sjukdomen. I vissa fall finns ett starkt ärftligt inslag och flera personer i samma släkt kan drabbas av sjukdomen, men även i sådana fall kan miljöfaktorer vara betydelsefulla som utlösande faktorer.

När det gäller faktorer i arbetsmiljön eller i den yttre miljön är kunskapen om deras betydelse för uppkomst av ALS fortfarande ganska osäker. I enstaka fall har man noterat en ansamling av fall som tillskrivits neurotoxiner (beta-N-metylamino-L-alanin (BMAA)) producerade av bakterier där intaget kan ske via livsmedel.

En exponering som undersökts i ganska många studier är elektromagnetiska fält eller ”elektriskt arbete”. Resultaten av sammanställningen visar en icke obetydlig ”publication bias”. Den tycks vara beroende på när studien publicerats. En analys som tar hänsyn till detta visar att studier publicerade under senare år har lägre relativa risker. Det beror sannolikt på att de har mer tillförlitliga exponeringsdata. Resultaten varierar också beroende på finansieringskälla med de högsta riskskattningarna i studier finansierade av patientföreningar. Någon etablerad mekanistisk modell för varför elektromagnetiska fält, eller elektriskt arbete, skulle öka risken för ALS finns inte. Författarna av denna översikt föreslår att muskeltrauma i samband med elstötter skulle kunna vara en möjlig mekanistisk förklaring. Idag försöker man undvika höga elektromagnetiska fält framför på basen av den s.k. försiktighetsprincipen (<http://www.av.se/teman/elektromagnetiska/myndigheterna/>) och kunskapsöversikten ger inga starka argument för att ytterligare skärpa riskbedömningen av elektromagnetiska fält med avseende på risk för uppkomst av ALS.

Fynden av en ökad risk för personer som utsatts för neurotoxin som beskrivs ovan talar för att kemiska ämnen skulle kunna öka risken för ALS. Området är dock svårt att studera eftersom ALS är en förhållandevis sällsynt sjukdom och det kan vara svårt att finna stora grupper med en hög exponering för specifika kemikalier. Det är också ganska lite undersökt, särskilt när det gäller specifika kemiska exponeringar. Mer ospecifik exponering som ”metaller” eller ”pesticider” ger vissa indikationer på samband.

Denna kunskapsöversikt indikerar att långvarig tungt fysiskt arbete och/eller muskeltrauma skulle kunna ett samband med ALS medan fysisk aktivitet på fritiden inte skulle öka risken. Några studier med ganska få fall har visat en ökad risk för ALS bland spelare i kontaktsporter som amerikansk fotboll. Detta har föranlett hypoteser om att trauma skulle kunna ha betydelse på samma sätt som

muskeltrauma i samband med elstötar. Kunskapsunderlaget för detta är dock mycket osäkert, därför det krävs ytterligare studier innan definitiva slutsatser kan dras.

Sammantaget visar denna översikt på att vi saknar säker kunskap om ALS och faktorer i arbetsmiljön. Många studier har en betydande osäkerhet i bedömningen av exponeringen. Med tanke på de framsteg som gjorts när det gäller genetiken kring ALS finns det anledning att i större omfattning studera eventuellt samspel mellan genetik och miljöfaktorer. Det förhållandet att sjukdomen är sällsynt försvårar dock sådana analyser. Koppling mellan biobanker och nationella register kan vara en väg till framgång. ALS är en progressiv sjukdom som sannolikt börjar betydligt tidigare än när individen börjar få symptom och botande behandling saknas. Därför är det ytterst angeläget att försöka identifiera eventuella riskfaktorer i miljön och därmed få möjlighet att förebygga ALS.

Bengt Järvholm
Maria Albin,
Kjell Torén

Referenser

Andersen PM & Al-Chalabi A (2011) Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 7:603-615.

Bilaga 1

Underlag för genomgång av artiklar område: fall-kontroll studier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie

--	--

Fall

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Kontroller

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

Enkät	
Intervju	
Annat	
Bias	
Studerade exponeringar	
Expo värderad av yrkeshyg	
Stand beräkn av expo JEM	

Hypoteser

--	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar

--	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

a. Exponering före sjukd	
b. Casefinding god	
c. Kontroller repr för studiepop	
d. Hög svarsfrekv hos f&k	
e. Expo-info insamlad på lika sätt hos f&k	
f. Blindning så att inte expo-info påverkas	
g. Blindning av hypotes så att inte expo-info påverkas	
h. Hur undviks recall bias	
i. Diagnos valid	
j. Exponering kvantifierad för dos-respons möjlighet	
k. Källor till bias/confound identifierade/hänsynstagna	
l. Konklusion baseras på stort antal. Adekvat statistik	
Klass I-V	LGG: LB:

Bilaga 2

Underlag för genomgång av artiklar område: kohort- och tvärsnittstudier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie

--	--

Fallen

Studiepopulation	
Retro-/prospektiv	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Referenter

Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

Enkät	
Intervju	
Annat	
Bias	
Studerade exponeringar	
Expo värderad av yrkeshyg	
Stand beräkn av expo JEM	

Hypoteser

--	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar

--	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

a. Exponering före sjukd	
b. Referenter adekvata	
c. Neuro-diagnos valid	
d. Uppföljning lika f o ref	
e. Exponering kvantifierad för dos-respons möjlighet	
f. Källor till bias/confound identifierade/hänsynstagna	
g. Konklusion baseras på stort antal. Adekvat statistik	
Klass I-V	LGG: LB:

Bilaga 3

System för klassificering av evidens för riskfaktorer vid neurodegenerativ sjukdom: gradering av epidemiologiska artiklar, baserat på Armon (Armon 2003).

Klass I:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

- a. Exponering (och därmed inklusion i exponerad kohort) undersökt före diagnos eller misstanke om aktuell sjukdom. Möjligheter för missklassificering övervägda och motverkade.
- b. Oexponerad kohort är relevant i relation till aktuell riskfaktor och adekvat matchad till exponerad kohort.
- c. Samma kriterier och undersökningsmetoder har tillämpats för diagnostik av aktuell sjukdom bland både exponerade och oexponerade i kohorten.
- d. Lågt och lika litet bortfall vid uppföljning av både exponerade och oexponerade. Hänsyn tas till konkurrerande dödsorsaker. Mortalitetsdata för både exponerade och oexponerade.
- e. Exponeringen kvantifierad där så är möjligt.
- f. Slutsatserna baseras på stort antal personer. Adekvat statistik har använts.

2. Populationsbaserade fall-kontroll studier

- a. Exponering inträffade före biologisk debut av aktuell sjukdom.
- b. Beskrivet hur identifiering av alla patienter säkerställdes i aktuell population
- c. Adekvat val av kontroller, så att de är rätt matchade till patienterna samt representativa för studiepopulationen.
- d. Högt deltagande bland både fall och kontroller.
- e. Lika stor möda har lagts på både fall och kontroller för att inhämta information.
- f. Personer som inhämtar information är blindade avseende status, dvs fall eller kontroll
- g. Personer som inhämtar information är blindade för testad hypotes.
- h. Så långt det är möjligt vidtas åtgärder för att undvika recall bias.
- i. Etablerade kriterier används för diagnos av aktuell neurodegenerativ sjukdom.
- j. Exponeringen kvantifierad där så är möjligt.
- k. Källor till bias och confounding identifierade och justerade för.
- l. Slutsatserna baseras på stort antal personer. Adekvat statistik har använts. Av metodbeskrivning skall framgå att testade hypoteser var formulerade a priori. Vid explorativa studier skall korrektion göras för multipla jämförelser.

Klass II:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

Kriterium a gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna b-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

2. Populationsbaserade fall-kontroll studier

Kriterium a och b gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna c-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

3. Väldesignade fall-kontroll studier som inte är populationsbaserade

Kriterium a gäller alltid. I övrigt uppfylls de flesta av kriterierna c-g, där resultaten bedöms valida i relation till aktuell riskfaktor.

Klass III:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

Inte alla kriterierna b-g är uppfyllda och som konsekvens därav kan bias eller confounding bidra till samband i relation till testade riskfaktorer. Dock inte i så hög grad att erhållna samband helt falsifieras.

2. Populationsbaserade fall-kontroll studier

Inte alla kriterierna b-g är uppfyllda och som konsekvens därav kan bias eller confounding bidra till samband i relation till testade riskfaktorer. Dock inte i så hög grad att erhållna samband helt falsifieras.

Posterie analyser från i övrigt invändingsfria explorativa studier hör till denna klass.

Klass IV:

Alla andra studier med kontroller som uppfyller kriterium a men i övriga kriterier har stora brister.

Klass V:

Studerad exponering inträffar efter biologisk start av sjukdomen.
Eller studier utan rimligt adekvata kontroller.

Bilaga 4 – ALS och exponeringar i arbetsmiljön

Sammanställning av metodologiskt relevanta artiklar (Armon klass II-III)

År anger när artikeln publicerades (artiklar redovisas kronologiskt).

Design: F/K = Fall/Kontroll studie, Kohort = Kohortstudie, Tvärsnitt= Tvärsnittsstudie, Register=Studie med enbart data från officiella register.

Diagnosens styrka: Kliniskt möjlig/sannolik/definitiv ALS

Kvalitetsgradering enligt Armon: Klass I = högsta kvalitet, Klass V = lägsta kvalitet. Inga artiklar graderade lägre än klass III är medtagna här

Finansiering: AF= Allmänna forskningsmedel, ej knutna till sårintressen, P= Patient/ALS-förening, Ind = Industri, ER= Ej redovisad.

Exponering Författare, år Design Diagnos Kvalitet Finansiering	Studiepopulation, Urval av studiegrupper	Exponerings-information	Resultat
-------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------	-------------------------	----------

Elektriskt arbete samt EMF

Elektriskt arbete Deapen 1986 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III P	Ett register upprättat i USA med frivillig anslutning av ALS patienter. Upprättat 1977. I mars 1979 omfåttade registret 1643 patienter Fall: 518 patienter, ej avlidna, kom slutligen att inkluderas i analysen. Betydande bortfall. Kontroller: Fallen fick ange bekanta som kontroller. 518 kontroller i analysen. Betydande bortfall.	Frågeformulär med bland annat fysiskt trauma senast tre år före debut av ALS. Två yrkesgrupper var å priori bestämda för analys, däribland de som var utsatta för risk för el-stöt (chock).	Yrke med exponering för el: 19 fall, OR 3,8; 95% CI 1,4-13,0 Elektrisk stöt med coma: 14 fall, OR 2,8; 95% CI 1,0-9,9
Elektriskt arbete Gunnarsson 1991 F/K	Svenska medborgare, födda 1896-1940, inkluderade i FoB 1960 och ej avlidna 1970.	Yrkeskod och bostadsort från FoB 1960.	Manliga elektriker: 32 fall, OR 1,5; 95% CI 0,9-2,6 För kvinnliga elektriker inga fall.

<p>Kliniskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>	<p><u>Fall:</u> De individer i studiepopulationen som avled 1970-1983 med ALS som underliggande eller medverkande diagnos (ICD 348.00). Antal fall 1067 män och 308 kvinnor, vilka hade information om yrken.</p> <p><u>Kontroller:</u> Ett ålders-stratifierat slumpmässigt urval ur studiepopulationen. 5-åriga strata på födelseår från 1986 till 1940. Antal kontroller 1005 män och 429 kvinnor. Ett betydand bortfall bland kvinnor på grund av brist på information om yrken.</p>		
<p>Elektriskt arbete Gunnarsson 1992 F/K Kliniskt sannolik ALS Armon klass II-III AF</p>	<p>Alla som 1990 var 45-79 år och bodde i 9 län i mellersta och södra Sverige. Total populationsstorlek cirka 1 200 000.</p> <p><u>Fall:</u> Prevalenta fall efter förfrågan hos neurologiska och intermedicinska kliniker i studieområdet. Antal fall för analys 92, bortfall 20.</p> <p><u>Kontroller:</u> Slumpmässigt urval från studiepopulationens befolknings-register. Antal kontroller för analys 372, bortfall 128.</p>	<p>Postat frågeformulär.</p>	<p>Män, Elektriskt arbete: 4 fall; OR 6,7, 95% CI 1,0-32,1</p>
<p>Elektriskt arbete Savitz 1998b F/K Dödsbevis Armon klass III ER</p>	<p>Alla dödsfall 1985-1991 bland män ≥ 20 års ålder i 25 stater i USA. Yrkesuppgifter fanns för 1 768 411 personer.</p> <p><u>Fall:</u> 114 med ALS, kod enligt dödsorsaksregister..</p> <p><u>Kontroller:</u> 3 kontroller per fall, stratifierat på dödsår och ålder vid död. Slumpmässigt val inom dessa strata från studiepopulationen.</p>	<p>Elektriskt arbete enligt folkbokföringen.</p>	<p>58 fall ≥ 65 år; OR 1,2; 95% CI 0,9-1,6 Högre OR och statistisk signifikans för yrkesgrupperna: telefonreparatör 9 fall OR 2,2, el-reparatör 7 fall OR 3,9, starkströms reparatör 5 fall OR 2,9, kraftverksoperatör 6 fall OR 4,8; 95% CI 1,9,12,4 (ALS har högre OR än andra neurodegenerativa diagnoser.).</p>

<p>Elektriskt arbete Johansen 2000 Kohort Kliniskt möjlig ALS Armon klass III AF+Ind</p>	<p>Alla 32 475 anställda vid de 99 kraftverksföretagen i Danmark, som arbetat minst 3 mån med el fram till 1993. Personakter från anställnings- respektive försäkringsregister. Efter bortfall omfattade kohorten 30 631 pers. Kohorten samkördes med patientregistret (utskrivna) för 1978-1993. Detta är alltså morbiditetsdata.</p>	<p>Man använde elektriskt arbete enligt företagens databas. Baserat på mätningar konstruerade man en JEM speciellt för denna studie (Skotte 1994).</p>	<p>För män med 15 fall erhölls SMR 1,72; 95% CI 0,96-2,83. För kvinnor erhölls inga fall och SMR 0,00; 95% CI 0,00-4,50. Detta är för få fall att ta med i metaanalys. Ovanstående är yrkesbaserad analys. För den konstruerade JEM observerades (utan tester och KI) en dos-respons ökning av fall.</p>
<p>Elektriskt arbete Feychting 2003 Kohort Dödsbevis Armon klass III AF</p>	<p>Alla ekonomiskt aktiva i Sverige enligt folkbokföringen 1980, 4 812 646 individer. <u>Fall:</u> Dödlighet i ALS följdes för åren 1981 till 1995 genom matching mot dödsorsaksregistret. Antal döda män var 1411 och antal kvinnor 554 (underliggande eller bidragande).</p>	<p>Yrkeskod från FoB 1970 och 1980.</p>	<p>För yrken med elektrisk och elektronisk inriktning erhölls för män, RR 1,4; 95% CI 1,1-1,9. För kvinnor med yrke sömmerska erhölls RR 0,7; 95% CI 0,4-1,2.</p>
<p>Elektriskt arbete Weisskopf 2005 Kohort Dödsbevis Armon klass II-III ER</p>	<p>Amerikansk kohort bildad 1982 som 'Cancer Prevention Study II', omfattande hela USA, startad 1982. För denna studie omfattades de som ej var avlidna 1 januari 1989. Detta inkluderade då 403 789 män och 549 532 kvinnor, sedan saknad yrkesinformation och allvarlig sjukdom vid inklusion i studiepopulationen räknats bort. <u>Fall:</u> 937 dödsfall i ALS 1989-2002.</p>	<p>Frågeformulär. (Uppgifter om personår endast i det arbete de var sysselsatta längst tid inom.)</p>	<p>Män, elektriker: 8 fall; OR 0,96; 95% CI 0,48-1,94.</p>
<p>Elektriskt arbete Sorahan 2007</p>	<p>Kohort av elkraftarbetare i England och Wales initierades 1975 med personer som varit anställda minst 6 mån 1973-1982.</p>	<p>I 1 exponeringskategorier av EMF upprättades med hänsyn tagen både till aktuell kraftstation och yrkesroll.</p>	<p>EMF exponering i yrke eller industri-sektor: Inga förhöjda SMR, 0,84; 95% CI 0,65-1,08.</p>

<p>Kohort Dödsbevis Armon klass II-III Ind</p>	<p>Totalt 83 997 personer följdes vad gäller dödlighet 1973-2004. <u>Fall</u>: 68 dödsfall med MND (ALS) diagnos inträffade. <u>Jämförelsegrupp</u>: Manliga befolkningen i England, Wales för att utföra SMR beräkning.</p>		<p>Vid uppskattning av kumulativ exponering för EMF erhöles för RR per 10µT-y 1,06; 95% CI 0,86-1,32. Detta är det värde författarna redovisar i abstract.</p>
<p>EMF/JEM Davani pour 1997 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III ER</p>	<p>Södra Kalifornien, USA. <u>Fall</u>: 28 patienter vid ALS klinik ('outpatient'). <u>Kontroller</u>: 32 släktingar till fallen.</p>	<p>Yrkeshygieniker klassade å priori alla yrken med avseende på exponering för EMF i hög, medel respektive låg grad.</p>	<p>Artikeln redovisar en mängd olika riskskattningar, där olika graderade kvantifieringar av EMF exponering använts. För denna metaanalys har använts en OR för Genomsnittlig exponering beräknad per enhetsvärde: 1,31 (95% CI 0,93-1,84)</p>
<p>EMF/JEM Johansen 1998 Kohort Dödsbevis Armon klass II-III AF+Ind</p>	<p>Män sysselsatta inom el-distributionsföretag i Danmark 1900-1993. För analys fanns data på 21 236 individer. <u>Fall</u>: Samkörning med dödsorsaksregister identifierade 3 540 dödsfall i kohorten, förväntat antal var 3 709.</p>	<p>Exponering för 50-60 Hz EMF klassades för varje person utifrån en 'Job Exposure Matrix (JEM)' matris omfattande 25 olika yrkestitlar och 19 arbetsområden.</p>	<p>Dos-respons samband. Sammanslagning av de två högsta exponeringsklasserna gav SMR 2,5 (95% CI 1,1 - 4,8).</p>
<p>EMF/JEM Savitz 1998a Kohort Dödsbevis Armon klass III Ind</p>	<p>Män som under åren 1950-1986 arbetat minst 6 månader vid något av 5 stora el-företag i USA. Totalt 139 065 män. <u>Fall</u>: Alla som avlidit 1955-1988 i ALS. 28 fall med ALS som underliggande orsak, 56 där ALS var nämnd.</p>	<p>Yrken delades in i fem kategorier avseende EMF-exponering. Mycket detaljerad beskrivning av indelning och gruppering av exponeringen föreligger (Kromhout 1995).</p>	<p>EMF-exponering >20 år visade dos-responssamband vid analys omfattande underliggande dödsorsak. Högsta dos: 9 fall; RR 3,0; 95% CI 1,0-9,2. 20 års exponering vs 0-5 år: 8 fall; RR 3,1; 95% CI 1,0-9,8. RR i samma nivå (men ej statistiskt signifikant) när bidragande och underliggande dödsorsak hanterades tillsammans.</p>

EMF/JEM Noonan 2002 F/K Dödsbevis Armon klass II-III AF	Män i dödsorsaksregistret Colorado 1987-1996. Dödsbevis enligt registret. För att minska familjära fall restriktion att död i ALS var ≥ 30 år. <u>Fall:</u> Antal 312. <u>Kontroller:</u> Frekvensmatchade per 5-års åldersintervall och dödsår. De med leukemia, hjärntumör eller bröstcancer uteslöts.	Registret tillhandahöll information om personens huvudsakliga yrke under livet. < 2% saknade yrkesuppgifter. EMF exponering enligt: 1) Yrken med el. 2) Exponering för EMF graderades enligt rutiner som utvecklats i studier av EMF och cancer. 3) Tidigare utvecklad 'JEM' användes (Feychting 1998).	Elektriskt yrke med förväntad hög exponering för EMF: OR 2,30; 95% CI 1,29-4,09.
EMF/JEM Feychting 2003 Kohort Dödsbevis Armon klass III AF	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	Yrkeskod från FoB 1970 och 1980. En tidigare utvecklad 'Job Exposure Matrix' (JEM) där EMF uppskattats för varje yrke användes.	227 män exponerade för EMF: RR i intervallet 0,8 till 1,0. (0,20-0,29 μ T) 0,8; 95% CI 0,7-1,0. 133 kvinnor exponerade för EMF: RR i intervallet 0,6 till 1,2 (0,20-0,29 μ T) 0,9; 95% CI 0,7-1,2.
EMF/JEM Håkansson 2003 Kohort Dödsbevis Armon klass II Ind	Industriarbetare i Sverige, sysselsatta i branscher/företag där en hög andel exponerade för ELF-MF kunde föreligga. Antal 484 643 män och 162 051 kvinnor, enligt folkbokföringen 1980, 1985 och 1990. <u>Fall:</u> Dödlighet i ALS följdes för åren 1985 till 1996 genom matching mot dödsorsaksregistret. Dödsfall för 166 män och 22 kvinnor.	Validerad historisk exponerings-matris (Floderus 1996) användes för skattning av EMF för respektive individ. Exponeringen kategoriserades i 4 klasser.	Exponering EMF/EF: RR med tydlig dos-respons. Högsta exponeringsnivån: 13 fall; RR 2,2; 95% CI 1,0-4,7. Analys separat för män och kvinnor gav nästan identiskt samma skattningar som för sammanslagna materialet.
EMF/JEM Röösli 2007 Kohort Dödsbevis	Alla män (totalt 21 141) som hela eller delar av perioden 1972-2002 varit anställda i Swiss Federal Railways.	EMF-mätningar i arbetsmiljöer på järnvägen. Modeller skapades för beräkning av biologisk EMF-dos beroende på arbetsställningar etc. Avancerade modeller för framtagning av exponeringsdata.	Lokförare med högsta kumulerade exponeringen har OR 1,31; 95% CI 0,31-5,59. Referensgrupp är stationsmästare som har mycket låg kumulativ exponering.

Armon klass II Ind	Dödsfall/dödsbevis med ALS som underliggande eller bidragande dödsorsak under perioden. 15 fall av död i ALS bland totalt 5413. Jämfördes yrken med fallande grad av exponering, dvs. lokförare, bangårdsarbetare, konduktör, ”station master”.		
EMF/JEM Parlett 2011 Kohort Dödsbevis Armon klass III AF	Slumpmässigt urval av befolkningen (ej institutionaliserad) i USA 1979-1981. 306 891 individer i studiepopulationens analys. <u>Fall</u> : Uppföljning till död eller studieslut 1989. Det inträffade 40 dödsfall med MND under studieperioden.	EMF-exponering i olika yrken skattades utifrån tidigare framtagna ’Job Exposure Matrix’ (JEM).	Samma exponering för EMF hos fall som för övriga i studiegruppen. HR ligger väldigt nära 1.0 med 95% CI med typisk längd på intervallet cirka 0.4 – 2.5 ungefär. För en genomsnittlig exponering HR 1,02; 95% CI 0,41-2,56.
EMF/Yrke Gunnarsson 1992 F/K Kliniskt sannolik ALS Armon klass II-III AF	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	Män; EMF: 4 fall; OR 0,6; 95% CI 0,2-2,0.
EMF/Yrke Park 2005 Registerstudie Dödsbevis Armon klass III- AF	22 amerikanska stater, dödsfall registrerade åren 1992-1998. Datakälla: Den amerikanska databasen ’National Occupational Mortality Surveillance System’. Denna innehåller dödsorsaker men också den avlidnes huvudsakliga yrke och industri- eller sysselsättningsgren.	Huvudsakligt yrke enligt folkräkningen. Av 87 yrkesgrupper som i en tidigare studie (Schulte et al, 1996) hade något förhöjda risker för PD och neurodegenerativa sjukdomar redovisas här 46 yrken med förhöjda risker för åtminstone någon av demens, AD, MND och PD.	För dödsfall före 65 år, n=2120: MOR 1,6; 95% CI 1,1 – 2,4, p för trend 0,014. För hela materialet, n=5965: MOR 0,94; 95% CI 0,73-1,20

	<p>Fall: Omnämmande av ALS på dödsbevis. Antalet fall åren 1992-98 var 6 347.</p> <p>Jämförelsegrupp: 2 614 346 dödsfall minskad med döda i andra neurodegenerativa sjukdomar, olycksfall, och någon speciell cancerform, dvs. cirka 2,5 miljoner dödsfall.</p>		
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Fysisk aktivitet och muskeltrauma

<p>Fysiskt trauma</p> <p>Deapen 1986 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III P</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>Fysiskt trauma som orsakade medvetandeförlust: 60 fall; OR 1,6; 95% CI 1,0-2,4.</p>
<p>Fysiskt trauma</p> <p>Armon 1991 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III- AF</p>	<p>Patienter vid någon Mayo-klinik, USA, formade ursprunget till studie-populationen. <u>Fall:</u> 74 prevalenta patienter med MND vid Mayokliniken, årtal oklart. <u>Kontroller:</u> Ålders- och könsmatchade kontroller efter 4 olika principer; (1) make/maka, (2) vän till patienten, (3) patienter på Mayo klinik, (4) make/maka till kontroll enligt princip (3). 201 kontroller i analysen.</p>	<p>Enkät och intervju.</p>	<p>Trauma/ major surgery: Ej statistiskt signifikant, inga riskberäkningar finns redovisade. Kan därför inte inkluderas i metaanalysen för muskelarbete och muskeltrauma.</p>
<p>Fysiskt trauma</p> <p>Cruz 1999 Klimiskt möjlig ALS F/K Armon klass III AF</p>	<p>3 regioner i västra delen av staten Washington, USA. <u>Fall:</u> 174 incidenta fall 1990-1994. Bortfall 6 individer. <u>Kontroller:</u> 348 köns- och åldersmatchade (± 5år) kontroller från 'random dialing' eller 'Medicare' listning. Ett bortfall på 25%.</p>	<p>Semistrukturerade intervjuer med fokus på fysiskt trauma (fraktur, elchock, kirurgi), resor samt boende.</p>	<p>Fraktur; 89 fall, OR 0,9; 95% CI 0,6-1,3.</p>
<p>Jordbruksarbete</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>Män i jordbruksarbete: 56 fall, OR 1,7; 95% CI 1,1-2,7</p>

<p>Gunnarsson 1991 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>			<p>Kvinnor i jordbruksarbete: 11 fall, OR 0,7; 95% CI 0,3-1,6</p>
<p>Jordbruksarbete McGuire 1997 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>	<p>3 regioner i västra delen av staten Washington, USA. (Se Cruz 1999 ovan, med samma studiepopulation, samma urvalsgrupper.) <u>Fall:</u> 174 incidenta fall. <u>Kontroller:</u> 348 kontroller.</p>	<p>Semistrukturerade intervjuer.</p>	<p>Jordbruks kemikalier Yrkeshygieniker bedömning: 21 män; OR 2,4, 95% CI 1,2-4,8, 3 kvinnor; OR 0,9; 95% CI 0,21-3,80.</p>
<p>Jordbruksarbete Weisskopf 2005 Kohort Dödsbevis Armon klass II ER</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>Jordbruk / skogsbruk / fiske: Män 23 fall; RR 0,8; 95% CI 0,5-1,2 Kvinnor 2 fall; RR 1,41; 95% CI 0,35-5,68.</p>
<p>Jordbruksarbete Sutedja 2007 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>	<p>Nederländerna, med anknytning till en nationell referensklänik för ALS i Utrecht. <u>Fall:</u> 364 incidenta fall januari 2001 - december 2005 i Utrecht. <u>Kontroller:</u> 392 ålders (± 5år) - och köns- matchade kontroller (inte vara partner eller släkting)</p>	<p>Postad enkät med fokus rökning, utbildning eller yrke.</p>	<p>Jordbruk och fiske: Män 10 fall, OR 0,9; 95% CI 0,3-2,5, Kvinnor 2 fall, OR 1,1; 95% CI 0,1-8,9</p>
<p>Jordbruksarbete</p>	<p>Boende i Bretagne, västra Frankrike, 2006-</p>	<p>Frågeformulär utdelat av respektive läkare.</p>	<p>Yrke jordbruksarbete:</p>

<p>Furby 2010 F/K Kliniskt sannolik/definitiv ALS Armon klass III Ind</p>	<p>2008. Boende där för minst 1 år. <u>Fall:</u> 109 prevalenta patienter med ALS. <u>Kontroller:</u> 122 ortoped-patienter vid regionens sjukhus. Ålders- och könsmatchning mot fallen. Alla potentiella kontroller med kronisk neurologisk sjukdom eller alkoholism uteslöts.</p>		<p>22 fall, OR=2,9, 95% CI 1,3-6,5 Exponering för jordbrukskemikalier: 17 fall, OR=3,0, 95% CI 1,2-7,8</p>
<p>Fysisk aktivitet Gunnarsson 1992 F/K Kliniskt sannolik ALS Armon klass II-III AF</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete.)</p>	<p>Fysisk ansträngning: 36 fall; OR 0,7; 95% CI 0,4-1,1.</p>
<p>Fysisk aktivitet Longstreth 1998 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III- AF</p>	<p>Invånare i 3 län (motsvarande) i västra delen av staten Washington i USA. <u>Fall:</u> 174 incidenta fall, ≥ 18år, i de 3 länen, 1990-1994. <u>Kontroller:</u> Köns och åldersmatchade kontroller, 227 via 'random dialing' och 121 slumpade från patient-registret för dessa län.</p>	<p>Strukturerad intervju. Timmar för fysisk aktivitet/år beräknades från 10 års ålder till 10 år före inklusionen i studien</p>	<p>Ingen skillnad i antal timmar fysisk aktivitet på arbetstid och/eller fritid mellan fall och kontroller. En sak att notera var att fallen hade deltagit mer i organiserad sport på 'high school': 80 fall; OR 1,5; 95% CI 1,0-2,3. Mer väsentlig riskskatning är rimligen den för utomhus fysisk aktivitet, 73 fall, OR 0,98; 95% CI 0,49-1,98</p>
<p>Fysisk aktivitet Veldink 2005 F/K Kliniskt möjlig/sannolik /definitiv ALS Armon klass III AF</p>	<p>Nederländerna, fallen kom till de nationella referens-centra för Nederländerna dvs. Amsterdam och Utrecht. <u>Fall:</u> 219 incidenta fall under 2001. Bortfall 22%. <u>Kontroller:</u> Jämfördes med 254 ålders- och</p>	<p>Postad enkät med frågor om fysisk ansträngning på jobb och fritid. En publicerad mall för gradering av fysisk ansträngning i olika yrken och aktiviteter användes (MET).</p>	<p>Kraftig fysisk ansträngning: 25 fall; OR 1,2; 95% CI 0,6-2,3</p>

	könsmatchade personer (ej partner till fallen) valda av fallen. Avsikten var att fånga 438 kontroller vilket ej var möjligt.		
Fysisk aktivitet Vanacore 2010 Registerstudie Dödsbevis Armon klass III- ER	Mortalitetsdata från 24 stater i USA för åren 1984-1998. <u>Fall:</u> 14 628 dödsfall (ålder minst 25 år) med MND. <u>Jämförelsegrupp:</u> 4 slumpmässigt utvalda per fall med matchning för region, etnicitet, kön, fem-års åldersgrupper och dödsår. Likartade sjukdomar som ALS uteslöts. 58 512 'kontroller' analyserades.	I databasen finns standardkoder för yrke och bransch enligt census 1980 i USA. Mallar för beräkning av fysisk belastning i olika yrken användes.	Tungt fysiskt arbete: Män 1 841 fall; OR 0,95; 95% CI 0,88-1,02. Kvinnor 318 fall; OR 1,0; 95% CI 0,87-1,15.
Fysiskt arbete Armon 1991 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III- AF	(Se ovan under Fysiskt trauma.)	(Se ovan under Fysiskt trauma.)	Hårt fysiskt arbete/idrott: Ej statistiskt signifikant, inga riskberäkningar finns redovisade. Kan därför inte inkluderas i metaanalysen för muskelarbete och muskeltrauma.
Fysiskt arbete Beghi 2010 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III- P	61 prevalenta patienter med MND i Italien, Irland och England, registrerade i EURALS. Jämfördes med 121 ålders- och könsmatchade patienter hos samma distriktsläkare.	Semistrukturerad intervju via telefon omfattande exponering för fysisk ansträngning och trauma. A priori klassning av fysisk ansträngning i olika yrken respektive idrottsaktivitet.	“Blue Collar Occupation”: OR 4,27; 05% CI 1,68-10,88.
Brandman	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	Män, brandman: 4 fall; RR 1,5; 95% CI 0,5-3,9.

<p>Weisskopf 2005 Kohort Dödsbevis Armon klass II ER</p>			
<p>Brandman Vanacore 2010 Registerstudie Dödsbevis Armon klass III- ER</p>	(Se ovan under Fysisk aktivitet)	(Se ovan under Fysisk aktivitet)	<p>Män, brandman: 56 fall; OR 2,0; 99% CI 1,2-3,2.</p>
<p>Idrott Veldink 2005 F/K Kliniskt möjlig/sannolik /definitiv ALS Armon klass III AF</p>	(Se ovan under Fysisk aktivitet.)	(Se ovan under Fysisk aktivitet.)	<p>Aktiv i idrott som ung: 142 fall OR 1,0 Aktiv i idrott som vuxen: 160 fall; OR 1,3; 95% CI 0,8-2,1</p>
<p>Idrott Chio 2009 Kohort Kliniskt sannolik /definitiv ALS Armon klass III- AF</p>	<p>Idrottsmän i Italien, födda i Italien. Tre kohorter: 7 325 fotbollsproufs, 1973 basketproufs, 1 701 cykeproufs. Fall: 8 av ALS under 1970-2006 bland fotbollsproufs identifierades med hjälp av mortalitetsregister, ALS-register samt personlig kännedom. För basketprouf, följda 1980-2004, inträffade inga ALS fall. För cyklisterna, följda 1945-2001, inträffade inga ALS fall. <u>Jämförelsegrupp: Italiensk</u></p>	<p>De är eller har varit aktiva som professionella idrottsmän i de undersökta idrottsgrupperna.</p>	<p>För fotbollsprouf observerat antal fall 8, förväntat antal 1,2. SMR 6,45 (95% CI 2,8-12,7). Debutålder medelivärde 42 år. 6 av de 8 spelarna var mittfältsprouf.</p>

mortalitetsstatistik.			
<p>Idrott Beghi 2010 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III- P</p>	<p>(Se ovan under Fysiskt arbete.)</p>	<p>(Se ovan under Fysiskt arbete.)</p>	<p>Professionell idrott; p=0,04 Duration av idrottsrelaterad fysisk aktivitet uppvisade OR 1,03 med 95% CI 1,00-1,05. Denna OR ger riskskattning för en tidsenhets ökning av aktiviteten. Enheten är inte klart definierad.</p>
<p>Idrott Vanacore 2010 Registerstudie Dödsbevis Armon klass III- ER</p>	<p>(Se ovan under Fysisk aktivitet.)</p>	<p>(Se ovan under Fysisk aktivitet.)</p>	<p>Män, idrott: 6 fall; OR 1,8; 95% CI 0,7-4,9.</p>
<p>Idrott Lehman 2012 Kohort Dödsbevis Armon klass III AF</p>	<p>Ur dödsorsaksregistret (National Death Index, USA) skapades kohorten av 3 439 fotbollsspelare som spelat professionellt (Amerikansk fotboll) minst 5 säsonger under åren 1959-1988. Uppföljning gjordes 2007 av dödsfall med ALS som underliggande eller bidragande dödsorsak</p>	<p>Spelat amerikansk fotboll de inklusionsgränser som angetts. Noterades även om de var 'speed' spelare eller 'linemen' spelare,</p>	<p>ALS som underliggande dödsorsak: 6 fall, SMR 4,04; 95% CI 1,48-8,79. ALS som bidragande dödsorsak: 7 fall, SMR 4,31; 95% CI 1,73-8,87.</p>

Kemikalier inklusive pesticider

<p>Kemikalier</p> <p>Gunnarsson 1992 F/K Kliniskt sannolik ALS Armon klass II-III AF</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>Någon kemisk exponering: Män, 34 fall, OR 1,1; 95% CI 0,6-2,2.</p>
<p>Kemikalier</p> <p>McGuire 1997 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>	<p>(Se ovan under Jordbruksarbete)</p>	<p>(Se ovan under Jordbruksarbete)</p>	<p>Jordbruks kemikalier Yrkeshygieniker bedömning: 21 män; OR 2,4, 95% CI 1,2-4,8, 3 kvinnor; OR 0,9; 95% CI 0,21-3,80.</p>
<p>Kemikalier</p> <p>Gait 2003 F/K Dödsbevis Armon klass III ER</p>	<p>Kohort med 22 526 personer tidigare anställda på Rolls-Royce PCL Derby, Storbritannien, vilka avlidit 1967-1997. Data från dödsbevis i pensions-fondarkiv. Enbart män beaktades. <u>Fall:</u> 22 fall i de egentliga analyserna av metall och lösningsmedel. Stort bortfall på yrkesdata. <u>Kontroller:</u> 206 slumpade men ej matchade kontroller. Stort bortfall på yrkesdata.</p>	<p>Yrkesuppgifter från personalarkiven. Kumulativ livstidsexponering för metaller respektive lösningsmedel beräknades av 'blindad' yrkeshygieniker.</p>	<p>Lösningsmedel, 10 fall OR 1,1; 95% CI 0,5-2,8.</p>
<p>Kemikalier, Pesticider</p> <p>Bonvicini 2010 F/K</p>	<p>Området Reggio Emilia i norra Italien. Fall: Alla incidenta fall med ALS 1995-2006, givet att de bott i området för</p>	<p>Postat formulär med fokus på exponering för pesticider.</p>	<p>Exponering för pesticider: 13 fall, RR 4,7; 95% CI 1,4-15,5.</p>

<p>Kliniskt sannolik/definitiv ALS Armon klass II-III AF+P</p>	<p>åtminstone 6 månader. 41 fall. <u>Kontroller:</u> Slumpade ur populationen och matchade för diagnosår, födelseår och kön. 82 kontroller, dvs. 2 kontroller per fall.</p>		
<p>Kemikalier, jordbruk Furby 2010 F/K Klimiskt möjlig ALS Armon klass III Ind</p>	<p><u>Boende</u> i Bretagne, västra Frankrike, 2006-2008. Boende där för minst 1 år. <u>Fall:</u> 109 prevalenta patienter med ALS. <u>Kontroller:</u> 122 ortoped-patienter vid regionens sjukhus. Ålders- och könsmatchning mot fallen. Alla potentiella kontroller med kronisk neurologisk sjukdom eller alkoholism uteslöts.</p>	<p>Frågeformulär utdelat av respektive läkare.</p>	<p>Exponering för jordbrukskemikalier: 17 fall, OR=3,0, 95% CI 1,2-7,8</p>
<p>Kemikalier, PCB Steenland 2006 Kohort Dödsbevis Armon klass II-III ER</p>	<p>NIOHS (USA) samlade data från en kohort av 3 fabriker där alla som 1940-1970 arbetade blev exponerade för PCB. 17 321 individer med minst 90 dagars anställning ingick i kohorten, 16 906 ingick i analysen. <u>Fall:</u> 21 individer hade avlidit i ALS.</p>	<p>Job-exponerings matriser skapades för varje industri.</p>	<p>Inga signifikanta under- eller överrisker, beräknade med SMR (dvs. SMR kring 1,0) med ett undantag, kvinnor för 'multiple cause' ALS: 4 fall, SMR 2,21; 95% CI 1.11-3.96.</p>
<p>Kemikalier, pesticider Weisskopf 2009 Kohort Dödsbevis Armon klass II-III AF</p>	<p>Samma kohort som i Weisskopf (2005), se under Elektriskt arbete. Uppföljningen var nu 1989-2004, dvs. 2 år ytterligare.</p>	<p>Samma metod som i Weisskopf (2005), se under Elektriskt arbete.</p>	<p>Pesticider, OR 1,07; 95% CI 0,8-1,4. Statistiskt signifikant förhöjd RR för den subgrupp som exponerats för formaldehyd: 22 fall, RR 2,5 95% CI 1,6-3,9. Ett tydligt dos-respons samband kunde påvisas, p=0.0004. (post hoc analys). Detta resultat kan dock påverkas av bortfallet.</p>

Metaller

<p>Metaller</p> <p>Gunnarsson 1992 F/K Kliniskt sannolik ALS Armon klass II-III AF</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>(Se ovan under Elektriskt arbete)</p>	<p>Någon tungmetall (inklusive järn): Mån, 34 fall; OR 1,6; 95% CI 0,7-3,9.</p>
<p>Metaller</p> <p>McGuire 1997 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III AF</p>	<p>(Se ovan under Jordbruksarbete)</p>	<p>(Se ovan under Jordbruksarbete)</p>	<p><u>Metaller, Självrapport:</u> 63 män; OR 1,2; 95% CI 0,7-2,1 21 kvinnor; OR 2,3, 95% CI 1,1-4,7.</p> <p>Bly män och kvinnor: Självrapport: 21 fall; OR 1,9, 95% CI 1,0-3,6.</p>
<p>Metaller, bly</p> <p>Kamel 2002 F/K Armon klass II-III AF</p>	<p>Staten New England, USA, 1993-1996.</p> <p><u>Fall:</u> 109 patienter med ALS från två centra i New England.</p> <p><u>Kontroller:</u> 256 ålders- och könsmatchade kontroller (urval via 'random dialing') boende i New England.</p>	<p>Semistrukturerad telefonintervju av professionella intervjuare. Fokus på exponering för bly i yrke, fritid och eller miljö.</p>	<p>Yrkesmässig exponering för bly: 35 fall, OR=1,9, 95% CI 1,1-3,3. Signifikant trend för antal dagar blyexponering, p för trend=0.02. Förhöjt blodbly för fall, Statistiskt signifikant resultat, OR=1,9 95% CI 1,4 – 2,6.</p>
<p>Metaller</p> <p>Gait 2003 F/K Dödsbevis Armon klass III ER</p>	<p>(Se ovan under Kemikalier)</p>	<p>(Se ovan under Kemikalier)</p>	<p>Metaller, Mån: 13 fall; OR 0,9; 95% CI 0,4-2,2.</p>

<p>Metaller, bly</p> <p>Fang 2010 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass II-III AF</p>	<p>Ur USAs nationella register för krigsveteraner identifierades 2003-2007 alla som levde med MND. 1 998 kontaktades varav 1 167 lämnade blodprov.</p> <p><u>Fall:</u> Av de 1167 togs ett urval som lämnat blodprov mellan 23/1 2007 och 30/9 2007. 208 fall var då tillgängliga i registret, men 8 uteslöts pg av ej MND diagnos. K var var 200 fall. Analysen kom att fullgöras för 184 män med ALS.</p> <p><u>Kontroller:</u> 2005 gjordes ett slumpmässigt urval av 10 000 veteraner. Bland dessa valdes köns- och åldersmatchade kontroller som kontaktades för telefonintervju för att utesluta att de hade neurologisk sjukdom. Matchning var också gjord på etnicitet och tidigare utnyttjande av "veteransjukvården". Matchningen gav 359 kontroller, 229 lämnade blodprov och 194 utnyttjades för analys.</p>	<p>Bloodbly erhöles från blodprov som omedelbart frystes och bevarades i -80°.</p>	<p>Alla 184 fall, män: OR 1,9; 95% CI 1,3-2,7. En mer strikt undergrupp av ALS, 151 fall, män: OR 1,8; 95% CI 1,2-2,5.</p>
<p>Metaller, svetsning</p> <p>Stampfer 2009 Kohort Dödsbevis Armon klass III Ind</p>	<p>USAs dödsorsaksstatistik 1985-1999 för män, totalt 4 252 490 individer. Kvinnor exkluderade på grund av för få svetsare. Neurodegenerativ sjukdom som bidragande eller underliggande dödsorsak, dödsbevis utnyttjat.</p>	<p>Dödsregistret innehåller yrkesinformation sedan 1985. Yrken med svetsning enligt två olika definitioner.</p>	<p>185 svetsare enligt definition 2: OR 0,7; 95% CI 0,6-0,8. För definition 1 färre fall men nästan exakt samma OR.</p>

Sjukvård

Sjukvård, yrke Gunnarsson 1991 F/K Kliniskt möjlig ALS Armon klass III AF	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	Sköterskor i allmän betydelse: 33 fall, OR 1,7; 95% CI 1,0-3,0 (Uppdelat på: Sjuksköterskor: 11 fall, OR 1,2; 95% CI 0,5-6,6 Kvinnliga undersköterskor: 18 fall, OR 2,6; 95% CI 1,1-6,6)
Sjukvård, yrke Weisskopf 2005 Kohort Dödsbevis Armon klass II ER	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	(Se ovan under Elektriskt arbete.)	Sjuksköterska: 30 fall; RR 1,4; 95% CI 1,0-2,0

Senaste utgåvorna i den vetenskapliga tidskriftserien

ARBETE OCH HÄLSA

2010;44(7). G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begävnig i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

2010;44(10). H Kantelius Inhyrningens logik Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

2011;45(2). A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

2011;45(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2011;45(4). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 144. Endotoxins.

2011;45(5). Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg. 55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

2011;45(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2011;45(7). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds.

2012;46(1). Birgitta Lindell. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls (PCBs)

2012;46(2). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet.

2012;46(3). G Sjögren Lindquist och E Wadensjö. Kunskapsöversikt kring samhällsekonomiska kostnader för arbetsskador.

2012;46(4). C Mellner, G Aronsson och G Kecklund. Segmentering och integrering – om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

2012;46(5) T. Muhonen. Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

2012;46(6). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2012;46(7). Helene Stockmann-Juvala. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.

2013;47(1). I Lundberg, P Allebeck, Y Forsell och P Westerholm. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012.

2013;47(2). K Elgstrand and E Vingård (Ed.) Occupational Safety and Health in Mining. Anthology on the situation in 16 mining countries.

2013;47(3). A Knutsson och A Kempe. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete.

2013;47(4). K Jakobsson och P Gustavsson. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke.

2013;47(5). M Hedmer, M Kåredal, P Gustavsson and J Rissler. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 148. Carbon nanotubes.

2013;47(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXII. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2013;47(7). C Håkansta. Between Science and Politics. Swedish work environment research in a historical perspective.

2013;47(8). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 33. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2014;48(1). L-G Gunnarsson, L Bodin. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön.