

Kunskapssammanställning 2020:2



# Kemiska ämnens påverkan på kognitiva funktioner i arbetslivet



ISSN: 1650-3171  
Omslagsfoto: Mostphotos  
Grafisk formgivning: Matador kommunikation

Kunskapssammanställning 2020:2

# Kemiska ämnens påverkan på kognitiva funktioner i arbetslivet

**Rita Bast-Pettersen, PsyD, PhD,**  
Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo, Norge

**Gunilla Wastensson, MD, PhD**  
Arbets- och miljömedicin vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
och Göteborgs Universitet, Göteborg, Sverige

# Innehåll

<b>Förord</b> .....	<b>7</b>
<b>Sammanfattning/kortversion</b> .....	<b>8</b>
<b>English summary</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Introduktion</b> .....	<b>17</b>
Bakgrund .....	17
Syfte .....	17
Målgrupp .....	18
Rapportens upplägg och avgränsningar .....	18
<b>2. Metod</b> .....	<b>19</b>
Referenser .....	20
<b>3. Neuropsykologiska domäner/funktioner</b> .....	<b>21</b>
WHO NCTB .....	22
Generell kognitiv kapacitet och intelligens.....	22
Verbal förståelse (verbal/akademisk skicklighet) .....	23
Spatiala förmågor/perceptuell funktion.....	24
Snabbhet i informationsbearbetning .....	25
Uppmärksamhet/arbetsminne .....	26
Långtidsminne .....	26
Exekutiva funktioner .....	28
Reaktionstid.....	29
Fingerfärdighet/manuell hastighet .....	30
Tremor .....	30
Andra motoriska färdigheter.....	31
Symptom .....	31
Den diagnostiska noggrannheten i neuropsykologiska tester .....	32
Referenser.....	33
<b>4. Resultat</b> .....	<b>35</b>
4.1 Aluminium .....	35
Aluminium i dricksvatten .....	37
Yrkesexponering och aluminium .....	37
Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare exponerade för aluminium ...	38
Slutsatser .....	39
Referenser .....	42
4.2 Bly .....	46
Allmänt om bly .....	46
Upptag, omsättning och biologisk mätning .....	46
Hälsoeffekter .....	47
Blyexponering i arbetsmiljön .....	47
Gränsvärden .....	48

Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare exponerade för bly .....	48
Resultat från andra litteraturöversikter .....	49
Slutsatser .....	50
Referenser .....	54
4.3 Mangan .....	59
Yrkesmässig exponering för mangan .....	60
Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare som exponeras för mangan...	61
Slutsatser .....	62
Referenser .....	66
4.4 Oorganiskt kvicksilver .....	72
Allmänt om kvicksilver .....	72
Upptag, omsättning och biologisk mätning .....	72
Hälsoeffekter .....	73
Exponering för kvicksilver i arbetsmiljön .....	73
Gränsvärden .....	73
Neuropsykologiska effekter hos kvicksilverexponerade arbetstagare .....	74
Resultat från andra litteraturöversikter .....	75
Slutsatser .....	75
Referenser .....	79
4.5 Kolmonoxid .....	84
Allmänt om kolmonoxid .....	84
Upptag, omsättning och biologisk mätning .....	84
Hälsoeffekter .....	84
Exponering för kolmonoxid i arbetsmiljön .....	85
Gränsvärden .....	85
Neuropsykologiska effekter efter exponering för kolmonoxid .....	85
Resultat från andra litteraturöversikter .....	87
Slutsatser .....	87
Referenser .....	89
4.6 Organiska lösningsmedel .....	92
Neuropsykologiska effekter hos lösningsmedelsexponerade arbetstagare...	95
Referenser .....	99
4.7 Vätesulfid .....	103
Allmänt om vätesulfid .....	103
Upptag och omsättning .....	103
Hälsoeffekter .....	103
Exponering för vätesulfid i arbetsmiljön .....	104
Gränsvärden .....	104
Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för vätesulfid .....	105
Resultat från andra litteraturöversikter .....	106
Slutsatser .....	107
Referenser .....	112

<b>5. Kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska domäner .....</b>	<b>114</b>
<b>6. Aspekter på validitet .....</b>	<b>116</b>
Urvalet av studier .....	116
Valet av kontrollgrupp(er) .....	116
Användning av normativa data som ersättning för en referensgrupp ..	116
Motiverande aspekter på neuropsykologisk undersökning.....	117
Olika sätt att kategorisera tester.....	117
Val av testmetoder.....	119
Symptomfrågeformulär .....	119
Referenser .....	120
<b>7 Förebyggande åtgärder .....</b>	<b>122</b>
Systematiskt arbetsmiljöarbete .....	122
Riskbedömning .....	122
Information/utbildning .....	123
Övervakning av exponering .....	123
Personlig skyddsutrustning.....	124
Biomarkörer.....	124
Frågeformulär .....	124
Medicinska kontroller .....	124
Gravida eller ammande kvinnor.....	125
Några avslutande kommentarer.....	125
Referenser .....	126

# Förord

Arbetsmiljöverket har fått i uppdrag av regeringen att informera och sprida kunskap om områden av betydelse för arbetsmiljön. Därför publicerar vi varje år kunskapssammanställningar där välrenommerade forskare sammanfattar kunskapsläget inom ett antal områden. Alla kunskapssammanställningar finns kostnadsfritt tillgängliga på Arbetsmiljöverkets webbplats. Där finns även filmer och presentationer från seminarierna som Arbetsmiljöverket arrangerar i samband med publicering av kunskapssammanställningarna.

En vetenskaplig granskning av denna rapport har utförts professor Lars-Gunnar Gunnarsson vid institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet. Den slutliga utformningen ansvarar dock författarna själva för.

Projektledare för denna kunskapssammanställning vid Arbetsmiljöverket har varit Carin Håkansta. Vi vill även tacka övriga kollegor vid Arbetsmiljöverket som varit behjälpliga i arbetet med kunskapssammanställningen.

De åsikter som uttrycks i denna kunskapssammanställning är författarnas egna och speglar inte nödvändigtvis Arbetsmiljöverkets uppfattning.

**Ann Ponton Klevestedt**

Chef för enheten för statistik och analys  
Arbetsmiljöverket

# Sammanfattning/kortversion

## Kunskapssammanställningens innehåll

Användningen av neurotoxiska ämnen (som är skadliga för nervsystemet) har minskat kraftigt över tid i svenskt arbetsliv. Det handlar till exempel om kvicksilver, bly och lösningsmedel som har ersatts av mindre giftiga ämnen. Exponeringsnivåerna har också minskat på grund av förbättrade hygieniska förhållanden ute på våra arbetsplatser.

Men det förekommer fortfarande ett flertal kemiska ämnen på svenska arbetsplatser som kan vara skadliga för hjärnans kognitiva funktioner (som till exempel minne, uppmärksamhet och planeringsförmåga). Under normala arbetsförhållanden kan man inte förvänta sig att kunna se några effekter hos enskilda personer, men små, knappt märkbara effekter hos enskilda individer kan ändå vara av betydelse ur ett samhällsperspektiv, om de förekommer hos grupper av exponerade arbetare även vid låga exponeringsnivåer.

Fokus för denna kunskapssammanställning är effekter på neuropsykologiska funktioner. Neuropsykologiska funktioner handlar om hur vi tar emot och lagrar information, hur vi löser problem, fungerar effektivt och lär oss nya saker. För att undersöka dessa funktioner använder man neuropsykologiska tester som är känsliga metoder som kan upptäcka tidiga funktionsnedsättningar i centrala nervsystemet.

Vi har valt att sammanställa studier av sju vanligt förekommande kemiska ämnen och deras påverkan på neuropsykologiska funktioner:

- Aluminium (Al)
- Bly (Pb)
- Mangan (Mn)
- Oorganiskt kvicksilver (Hg)
- Kolmonoxid (CO)
- Organiska lösningsmedel
- Vätesulfid (H<sub>2</sub>S)



Kunskapssammanställningen vänder sig till arbetsgivare, skyddsombud, företagshälsovård och andra som arbetar med arbetsmiljöfrågor. Resultaten ska kunna användas i det förebyggande arbetet. Sammanställningen innehåller följande:

- en presentation av neuropsykologiska funktioner
- beskrivningar av de utvalda kemiska ämnena och aktuella gränsvärden
- en översikt av de studier som genomförts runt om i världen av de utvalda neurotoxiska ämnena och deras påverkan på neuropsykologiska funktioner
- en diskussion rörande tillförlitligheten av neuropsykologiska tester
- förslag på hur denna kunskap kan tillämpas på svenska förhållanden i arbetslivet, till exempel i det systematiska arbetsmiljöarbetet

### **Neuropsykologiska funktioner och påverkan av kemiska ämnen**

Neuropsykologiska funktioner handlar om hur vi tar emot och lagrar information, hur vi löser problem, fungerar effektivt och lär oss nya saker. Neuropsykologiska tester är känsliga metoder som ofta används för att upptäcka tidiga funktionsnedsättningar i centrala nervsystemet. Sådana testmetoder kan också användas för att systematiskt bedöma kognitiva funktioner i stora grupper, vilket ger utfallsmått som kan behandlas och analyseras statistiskt. I den här sammanställningen har vi även tagit med resultat från tester som undersöker motoriska funktioner eftersom de också kan påverkas av neurotoxiska ämnen. Det handlar bland annat om tester av gripstyrka och fingerfärdighet.

De neuropsykologiska områden som vi har sammanställt studier på, och en kort beskrivning av resultaten presenteras här:

**Språkliga funktioner** är en central del av en persons allmänna intelligens och innefattar förmågan att läsa, skriva och stava. En försämring av inlärd språkliga färdigheter som läsning, skrivning och stavning kan ha djupgående effekter på en persons yrkesmässiga kompetens och anpassning. De flesta studierna av aluminium, bly och lösningsmedel visade inga effekter på dessa funktioner, men för alla andra exponeringar (mangan, kvicksilver, kolmonoxid, vätesulfid) visade ungefär hälften av studierna påverkan. Här måste man dock göra ett förbehåll; eftersom denna funktion är en central faktor i en persons intelligens, måste man värdera om skillnader mellan grupper i denna funktion kan tyda på att grupperna inte var väl matchade gällande intellektuell förmåga.

**Spatiala förmågor/perceptuella funktioner** omfattar människans förmåga att till exempel snabbt uppfatta visuella detaljer och lösa icke-verbala, abstrakta problem. I flera av studierna av dem som exponerats för bly, kvicksilver och kolmonoxid rapporterades påverkan på de här funktionerna, men studierna av aluminium- och manganexponerade

arbetare visade ingen sådan påverkan. På liknande sätt som för språkliga funktioner, måste man göra ett förbehåll: eftersom denna funktion är en central faktor i en persons intelligens, är det möjligt att en påvisad skillnad mellan olika grupper i denna funktion beror på att de inte var väl matchade avseende intellektuell förmåga.

**Snabbhet i informationsbearbetning** innebär förmågan att utföra enkla, repetitiva kognitiva uppgifter snabbt och med flyt – med andra ord; den tid det tar en person att utföra en mental uppgift. En majoritet av ämnena visade påverkan på denna funktion, detta gäller särskilt exponering för mangan och kolmonoxid.

**Uppmärksamhet/arbetsminne** handlar om människans förmåga att tillfälligt lagra information, under en mycket kort tid, vanligtvis från några sekunder upp till ett par minuter. Studierna av personer som exponerats för kolmonoxid och lösningsmedel visade störst påverkan på denna funktion. När det gäller metallerna rapporterade ungefär hälften av studierna minst ett testresultat där denna funktion var påverkad.

**Långtidsminne** handlar både om minnen av personliga erfarenheter och inlärd kunskaper. Långtidsminnet delas ofta in i två huvudkategorier: det explicita (deklarativa) och det implicita (procedur eller icke-deklarativa) minnet.

Det implicita minnet omfattar först och främst färdigheter, som att cykla, åka skidor, simma osv, men också enkla reflexer. Denna typ av minne kommer inte att beröras i denna rapport, eftersom de ämnen som beskrivs i denna rapport, inte förväntas påverka denna funktion.

Det explicita minnet omfattar medvetna minnen och det delas ofta in i två kategorier. Å ena sidan episodiskt minne som lagrar specifika personliga (självbiografiska) erfarenheter, till exempel minnen av en resa du gjorde för några år sedan. Å andra sidan semantiskt minne som lagrar faktakunskaper, oberoende av personliga erfarenheter, till exempel huvudstäderna i en geografisk region.

Man kan också dela in det explicita minnet i verbalt, visuellt och spatialt minne. Med verbalt eller auditivt minne menar man minne för det man har hört, och med visuellt minne menar man minne för något man har sett, medan spatialt minne är minne för placering i rummet.

I de studier som använde tester för **verbalt minne**, visade bly en viss påverkan på det verbala minnet.

I de studier som använde tester för **visuellt minne**, rapporterade lika många studier tecken till påverkan på nervsystemet som studier som inte rapporterade en sådan effekt. Det är därför svårt att avgöra om förmågan påverkas eller inte.

**Exekutiva funktioner** handlar kortfattat om förmågan att agera målinriktat, fatta beslut, följa upp och vid behov ändra planer. Denna förmåga testades inte i så många studier, men de som finns visar att alla ämnen förutom kvicksilver påverkade de här funktionerna.

**Reaktionstid** är ett sätt att mäta direkt hur snabbt en person bearbetar information. Överlag fanns det ungefär lika många studier där man fann en effekt på reaktionstid som studier där man inte fann en sådan effekt. Men för kvicksilver visade de flesta studier ingen effekt. Det är därför svårt att avgöra om förmågan påverkas eller inte.

**Fingerfärdighet/manuell hastighet** är ofta påverkad vid olika hjärnsjukdomar, och det kan därför vara ett tecken på neurotoxisk påverkan. För tre av de fyra metallerna; bly, mangan och kvicksilver rapporterades nedsatt fingerfärdighet/manuell hastighet i en majoritet av studierna. Men för aluminium och lösningsmedel visade de flesta studier ingen påverkan alls.

**Tremor** är darrningar eller skakningar i en kroppsdel. En lätt tremor finns normalt hos alla människor, som kan öka vid exponering för neurotoxiska ämnen. Tremor rapporterades i en majoritet av studierna av mangan och kvicksilver. Bland studierna av aluminium- och blyexponerade fanns det några studier som visade ökad tremor, men ingen effekt sågs i lösningsmedelsstudierna.

**Andra motoriska färdigheter** är till exempel gripstyrka eller öga-hand-koordination. I studierna av bly- och manganexponering visade en majoritet av studierna påverkan på dessa färdigheter.

**Symptom** är subjektiva besvär som mäts genom att arbetstagarna får besvara ett frågeformulär. Flera av studierna använde sig av ett symptomfrågeformulär och nästan alla visade en ökning av upplevda symptom bland arbetarna. Kolmonoxid var det enda ämne där en minoritet av studierna visade en ökning av symptom bland de exponerade.

## **Kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska funktioner**

Nedan redogörs för effekter på neuropsykologiska funktioner på gruppnivå för de ämnen vi studerat i denna översikt:

- **Aluminium**  
Exponering för aluminium förekommer till exempel vid svetsning i aluminiumhaltigt material. Det fanns en tendens till påverkan på snabbhet i informationsbearbetning, och exponerade arbetare rapporterade också ett ökat antal symptom.
- **Bly**  
Exponering för bly förekommer till exempel vid bearbetning av metall som är målat med blyhaltig färg och vid lödning. Det fanns en tendens till påverkan på fingerfärdighet och manuell tempo, spatiala förmågor, verbalt minne, exekutiva funktioner, och exponerade arbetare rapporterade också ett ökat antal symptom.
- **Mangan**  
Exponering för mangan förekommer till exempel vid svetsning i manganhaltigt material. Det fanns en tendens till påverkan på fingerfärdighet och andra motoriska färdigheter samt snabbhet i informationsbearbetning, men i övrigt sågs inga effekter på andra kognitiva förmågor. Exponerade arbetare rapporterade ett ökat antal symptom.
- **Oorganiskt kvicksilver**  
Kvicksilver är generellt förbjudet i Sverige sedan 2009. Exponering för kvicksilver kan förekomma bland arbetstagare som deltar i insamling, transport och återvinning av elektronik och elektroniskt avfall. Det fanns en tendens till påverkan på fingerfärdighet och manuell tempo, spatiala förmågor, och ökad tremor. Exponerade arbetare rapporterade också ett ökat antal symptom.
- **Kolmonoxid**  
Exponering för kolmonoxid kan förekomma vid arbete i slutna utrymmen där kolmonoxid kan bildas vid ofullständig förbränning vilket kan leda till mycket allvarliga effekter såsom medvetslöshet och i värsta fall död vid kortvariga och höga exponeringar. Efter akut förgiftning fanns en tendens till försämrad funktion i uppmärksamhet/arbetsminne, snabbhet i informationsbearbetning och spatiala förmågor.
- **Organiska lösningsmedel**  
Exponering för organiska lösningsmedel kan förekomma bland arbetstagare som arbetar med lösningsbaserade målarfärger. Det fanns inga entydiga fynd, men patienter med lösningsmedelsskada hade problem med uppmärksamhet/arbetsminne och snabbhet i informationsbearbetning, och rapporterade också ett ökat antal symptom.

- **Vätesulfid (H<sub>2</sub>S)**

Exponering kan förekomma bland arbetare som arbetar i till exempel avloppsreningsverk och med avloppsnätet och kan leda till mycket allvarliga effekter såsom medvetslöshet och i värsta fall död vid kortvarig och hög exponering. Det finns inga konsistenta fynd gällande effekter på neuropsykologiska funktioner vid låg exponering.

Sammanfattningsvis kan dessa neurotoxiska ämnen orsaka subtila effekter vid lång tids exponering. Vissa exponeringar (vätesulfid och kolmonoxid) kan dessutom leda till mycket allvarliga effekter såsom medvetslöshet och i värsta fall död vid kortvariga och höga exponeringar. Det är därför nödvändigt att arbeta förebyggande för att eliminera eller minska riskerna så långt som möjligt.

### **Förebyggande arbete mot exponering för neurotoxiska ämnen**

Arbetslivet förändras och användningen av neurotoxiska ämnen har minskat och ersatts av andra ämnen. När nya ämnen introduceras i arbetslivet, till exempel som ersättning för de farliga, är det också nödvändigt att vara uppmärksam på eventuella neurotoxiska effekter.

Med en framväxande och pågående samhällsomvandling mot en mer ekologiskt hållbar ekonomi som betonar återvinning, kan yrkesmässig exponering för ämnen som till exempel vätesulfid bli allt vanligare i industrier med anknytning till sådan verksamhet framöver. Arbetstagare som deltar i insamling, transport och återvinning av elektronik och elektroniskt avfall kan utsättas för neurotoxiska metaller som bly och oorganiskt kvicksilver.

**Systematiskt arbetsmiljöarbete** är de insatser som arbetsgivare är skyldiga att utföra genom att regelbundet utreda, genomföra och följa upp aktiviteter, så att hälsoproblem och olyckor förhindras, och en tillfredsställande arbetsmiljö uppnås (Arbetsmiljöverket (AFS): 2001:1).

Arbetsgivarens insatser går ut på:

- undersökning av verksamheten
- bedömning av de risker som framkommit vid denna undersökning
- åtgärder för att minska sådana risker
- kontroll av att åtgärderna faktiskt har bidragit till en bättre arbetsmiljö

Arbetsgivaren ska se till att de anställda skyddas mot exponering av neurotoxiska ämnen genom utbildning, stöd och vägledning, eller med personlig skyddsutrustning. Hygieniska förhållanden ska övervakas genom mätningar av exponeringshalter på arbetsplatsen och biologisk övervakning till exempel genom blodprov och medicinska kontroller. Det växande fostret är särskilt känsligt för neurotoxiska ämnen och gravida eller ammande kvinnor som löper risk att utsättas för neurotoxiska ämnen måste särskilt uppmärksammas.

# English summary

The use of neurotoxic substances in Swedish work-life, as well as the exposure levels to these substances, have decreased significantly over time thanks to improved hygienic conditions. However, several chemical substances that occur in Swedish work-life are neurotoxic and may, at sufficiently high exposure levels, affect the brain's cognitive functions. High, short-term exposure may cause acute symptoms that can be observed clinically. However, even relatively low exposure levels may cause subtle effects on neuropsychological functions, and, in the long-term, permanently impair cognitive abilities.

The aim of this knowledge compilation is to present and analyse existing knowledge from international research on work-related exposures to chemical substances and their effects on neuropsychological functions. Another aim is to indicate how this knowledge applies to Swedish working conditions, and thus contribute to improved prevention. A third aim is to make the knowledge more accessible to employers and others who work with health and safety issues and thereby spread knowledge and raise awareness of these issues.

A systematic literature research was performed using PubMed. The search string included exposure terms for seven selected neurotoxic substances (aluminium, lead, manganese, inorganic mercury, solvents, carbon monoxide, and hydrogen sulphide) and outcome terms related to neuropsychological functions, and terms for different neuropsychological tests. Only studies with  $N > 10$  participants which applied neuropsychological methods were included. Further, the studies had to include either a control or comparison group, or a differentiation of exposure, or comparison with established norms to be included. The findings from the included studies were analysed according to the tested neuropsychological domains and the outcomes were classified using a simplified scoring system.

**Verbal/academic skills** are central elements of a person's general intelligence and are often tested to ensure that the groups under study are well matched. Differences between these functions may indicate that the groups are not matched well in terms of intellectual function. In the studies of aluminium and solvents, and, to a certain degree, lead, most studies were negative, while for the other exposures there were about as many positive as negative findings.

**Spatial skills/perceptual organization:** 10 out of 16 studies of lead exposure and 8 out of 13 studies of mercury exposure reported an effect. Also, in the CO studies, the three studies that included this function reported an effect. As this function is a central factor in the person's intelligence, there is a possibility that difference between groups regarding this function, might indicate that the groups were not matched well regarding intellectual function.

**Speed of information processing,** the ability to perform simple repetitive cognitive tasks quickly and fluently, is affected in many diseases affecting the central nervous system. For most of the exposures, a tendency towards slower information processing was found, and the strongest effect was found among subjects exposed to manganese and carbon monoxide.

Several studies included tests for **attention/working memory**, but no clear tendency was observed. For the metals, roughly half of the studies reported at least one test result where this function was affected. Among the studies of patients with solvent-induced encephalopathy and the carbon monoxide studies, the majority of the studies reported problems with these functions.

**Verbal memory** was assessed in a limited number of studies, probably because these tests tend to be time consuming. The majority of studies of lead produced positive results, while for aluminium and solvents more negative than positive findings were observed.

For **visual memory** no clear effect was found, for most studies there were as many positive as negative findings, with a tendency towards more negative findings in the studies of mercury.

**Executive function** was assessed in a limited number of studies, in which the positive results/findings seemed to outnumber the negative ones. However, there was one exception to this: the effect was not found for the mercury studies.

**Reaction time** was negative in eight out of eleven studies of mercury where tests of reaction time were applied. For the other exposures, there were about as many negative as positive findings.

Tests for **manual dexterity/manual speed** have been applied in a number of studies. Three of the four metals: lead, manganese and mercury, reported impaired manual dexterity/manual speed in a majority of the studies. This was not so for aluminium or for solvents, where there was a tendency towards more negative findings.

**Tremor** was reported in a majority of the studies of manganese and mercury. One study of lead included a tremor test and yielded a positive finding. Two out of seven studies of aluminium were positive, while the two solvent studies where tests for tremor were applied did not report any effects on tremor.

Regarding **other Motor skills**, such as grip strength or hand-eye coordination, the positive studies outnumbered the negative ones in studies of manganese and lead while no clear tendency was found for the other exposures.

**Symptoms.** In the studies where a symptom questionnaire was included, with one exception (CO), the positive findings outnumbered the negative ones.

In summary, these neurotoxic substances may cause subtle long-term effects on various neuropsychological domains, even if no detectable effects on an individual basis are to be expected following exposure in normal working conditions. Thus, preventive work is necessary for eliminating or reducing risks to the greatest extent possible. Systematic work environment management is an important tool for employers. Employees can be protected by means of education, support and guidance, or personal protective equipment. Hygiene conditions can be monitored by measurements performed at the workplace and biological monitoring. Some exposures (i.e. H<sub>2</sub>S and CO) may cause severe effects at short-term high exposures. In these cases, use of real-time personalized measurement equipment carried by workers may identify peak exposures. A growing foetus will generally be very sensitive to neurotoxic substances and therefore a risk assessment must be performed whenever pregnant or nursing women are at risk of being exposed to neurotoxic substances of any kind.



# 1. Introduktion

## Bakgrund

Ett flertal av de kemiska ämnen som förekommer i arbetslivet är neurotoxiska och kan vid tillräckligt höga exponeringsnivåer påverka hjärnans funktioner, till exempel förmåga till planering och organisation, uppmärksamhet, minne, snabbhet i informationsbearbetning samt språkliga och rumsliga funktioner. Hög, kortvarig exponering kan orsaka akuta, oftast övergående symptom. Vid upprepad eller längre tids exponering ökar sannolikheten för att en nedsättning av den kognitiva funktionsförmågan kan bli permanent. Dock kan även relativt låga exponeringsnivåer orsaka subtila funktionsnedsättningar som på lång sikt kan försämra hjärnans kapacitet.

En nedsättning av den kognitiva kapaciteten kan ge betydande problem, eftersom de kognitiva och emotionella kraven i arbetslivet fortsätter att öka. Dessutom kan en nedsättning i kognitiv och emotionell förmåga öka sårbarheten för till exempel utmattning och konflikter. Därför är tidig upptäckt av skadlig påverkan på hjärnans funktioner viktig, liksom utvecklingen av preventiva strategier. De tidigaste tecknen på neurotoxisk påverkan kan skilja sig åt mellan olika kemiska ämnen och ämnesgrupper. Vissa kemiska ämnen kan inverka ogynnsamt på hjärnan hos det växande fostret och därmed påverka nästa generation.

Den information som arbetsgivarna oftast kommer i kontakt med är säkerhetsdatablad där det finns uppgifter om hygieniska gränsvärden. Hygieniska gränsvärden är baserade på vetenskaplig dokumentation som omfattar alla skadliga effekter, inklusive effekter på det centrala nervsystemet (CNS), om sådan data är tillgänglig. Fördjupad kunskap om kemiska ämnens påverkan på centrala nervsystemet, inklusive effekter på neuropsykologiska funktioner, finns till exempel i dokumentation från Svenska Kriteriegruppen, Nordiska expertgruppen och EU:s expertkommitté SCOEL. Man kan även hitta information i databaser, bland annat hos EU:s kemikaliemyndighet, ECHA. I dagsläget saknas dock en samlad och lättillgänglig information om kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska funktioner.

## Syfte

Syftet med den här kunskapssammanställningen är att presentera och analysera befintlig kunskap från internationell forskning om kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska funktioner. Dessutom är syftet att visa hur denna kunskap kan tillämpas på förhållanden i svenskt arbetsliv och därmed bidra till förbättrad prevention. Ytterligare ett syfte är att göra kunskapen mer tillgänglig för arbetsgivare och andra kategorier som arbetar med arbetsmiljöfrågor och därmed öka kunskapsnivån och medvetenheten i dessa frågor.

## Målgrupp

Målgruppen för kunskapssammanställningen är alla som arbetar med denna typ av arbetsmiljöfrågor, främst arbetsgivare, skyddsombud och personal inom företagshälsovården. Kunskapssammanställningar är även en viktig källa till kompetensutveckling för Arbetsmiljöverkets egen personal vid inspektionsavdelningen, regelavdelningen och svarstjänsten.

## Rapportens upplägg och avgränsningar

Denna kunskapssammanställning bygger på en bred sökning av internationella och nationella forskningsstudier om kognitiva effekter av kemisk exponering. Översikten omfattar effekter på neuropsykologiska funktioner relaterat till yrkesmässig exponering för metallerna aluminium, bly, oorganiskt kvicksilver och mangan, och några andra ämnen såsom kolmonoxid och vätesulfid samt organiska lösningsmedel.

Vanliga metoder som används i forskningen för att upptäcka effekter på neuropsykologiska funktioner och en beskrivning av de neuropsykologiska begrepp som används i rapporten presenteras i kapitel 3. Denna terminologi bygger på de neuropsykologiska domäner som har presenterats i en tidigare rapport, med vissa modifieringar (Karlsson et al. 2014).

I kapitel 4 presenteras resultatet av litteratursökningen för varje ämne eller ämnesgrupp. Resultaten från de olika studierna presenteras i tabeller som är baserade på de neuropsykologiska domäner som beskrivits i avsnittet om neuropsykologiska metoder. I tabellerna ges information om deltagarantal, exponeringstid och de exponeringsmått som använts, men exponeringsnivåer i de enskilda studierna anges inte, eftersom detta låg utanför ramen för det här uppdraget. Allmän information om ämnet och aktuella hygieniska gränsvärden ges i texten. För vissa exponeringar diskuteras skillnader i känslighet beroende på kön eller ålder samt påverkan på nästa generation. I kapitel 5 presenteras en kort sammanfattning av resultaten relaterat till de olika neuropsykologiska domänerna. I kapitel 6 diskuteras validitetsaspekter. I kapitel 7 diskuteras förebyggande åtgärder. Sammanfattningen kan läsas som en fristående kortversion av rapporten.

Rita Bast-Pettersen har skrivit kapitel 2 (Metod), 3 (Neuropsykologiska domäner/funktioner), delkapitel 4.1 (Aluminium), 4.3 (Mangan), 4.6 (Organiska lösningsmedel) samt kapitel 6 (Aspekter på validitet). Gunilla Wastensson har skrivit delkapitel 4.2 (Bly), 4.4 (Oorganiskt kvicksilver), 4.5 (Kolmonoxid) samt kapitel 7 (Förebyggande åtgärder). Lars Ole Goffeng, PsyD, PhD, STAMI, har skrivit delkapitel 4.7 (Vätesulfid). Kapitel 1 (Introduktion), 5 (Kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska funktioner) och sammanfattningen har skrivits av Rita Bast-Pettersen och Gunilla Wastensson tillsammans.

## 2. Metod

En systematisk litteratursökning utfördes med assistans av Helen Sjöblom, bibliotekarie på Biomedicinska biblioteket vid Göteborgs universitet. Söksträngen innehöll olika termer för exponering (till exempel aluminium och andra exponeringar), och utfallstermer relaterade till neuropsykologiska funktioner och olika neuropsykologiska tester (som beskrivs i kapitel 3). Litteratursökningen begränsades till studier av yrkesexponerade vuxna personer, som var skrivna på engelska, svenska, norska eller danska. Endast studier som uppfyllde specifika kriterier inkluderades i översikten. Vi inkluderade studier med fler än 10 deltagare i vilka neuropsykologiska testmetoder tillämpades. För att inkluderas måste studierna även innefatta antingen en kontroll- eller jämförelsegrupp, eller en differentiering av exponeringen, eller en jämförelse med fastställda normer. I studier där en diagnos (till exempel Alzheimers sjukdom) var utfallet, inkluderades endast studier som använde sig av något neuropsykologiskt test.

Som tidigare nämnts måste studien innehålla minst ett test som kan klassificeras som ett neuropsykologiskt test. Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975) och Klocktestet (Shulman 2000) accepterades som neuropsykologiska tester. Enbart neurologiska studier inkluderades inte, men vissa motoriska funktioner ingick, såsom tremor (darrhänthet) eller postural stabilitet (balans), som är på gränsen mellan neuropsykologi och neurologi. Tyvärr användes ingen specifik sökterm för tremor eller balans. Detta skulle ha täckts om vi hade inkluderat termen CATSYS (Danish Product Development 2000), men tyvärr var ingen sådan term inkluderad. Resultaten av tremor eller balans kan därför vara något osystematiska, men de täcks ofta av de andra använda söktermerna.

Studierna presenteras i tabeller för varje ämne eller ämnesgrupp i resultatdelen och börjar med de fyra metallerna (kapitel 4). I tabellerna presenteras studierna i kronologisk ordning utifrån publiceringsår. Experimentella studier eller patientstudier togs med i tabellerna där studier av yrkesexponerade saknades, eller som komplement till dessa. Fallstudier med 10 eller färre forskningspersoner samt översiktsstudier nämndes i texten om de bedömdes som viktiga.

Vi använde ett förenklat poängsystem. Om ett testresultat för en viss funktion var "positivt", det vill säga indikerade försämrad prestation i den exponerade gruppen, kategoriserades detta som en statistiskt signifikant skillnad som betecknades med ett "+". Poängsystemet tillät inte mer än ett "+" för varje funktion och även om flera tester visade signifikanta skillnader skulle poängen inte bli högre än ett "+". Om inga av de test som tillämpades för den specifika funktionen var positiva blev poängen "-". På samma sätt ledde flera negativa testresultat inte till mer än ett "-". På samma sätt betecknades en nära signifikant skillnad som "(+)". Om den

exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, betecknades även detta som "-". Om det inte fanns några tillgängliga tester för en specifik funktion, gavs inga poäng. Genom att använda detta förenklade system kan man utifrån tabellerna dock inte utläsa hur "starka" de eventuella effekterna var i en enskild studie, därför att det inte gjordes någon åtskillnad beroende på hur många tester (en eller flera) som var positiva.

En signifikansnivå på  $p < 0,05$  tillämpades. En skillnad mellan  $p > 0,05$  och  $p < 0,10$  kategoriserades som en på gränsen till signifikant skillnad.

### **Referenser**

Danish Product Development (2000) CATSYS 2000 User's manual. Snekkersten, Denmark: Danish Product Development, Ltd.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15:548-561.

### 3. Neuropsykologiska domäner/ funktioner

När man ska utvärdera hur en enskild person löser problem, arbetar effektivt, eller lär sig nya strategier kan det göras genom direkta observationer. Allvarliga effekter av neurotoxiska ämnen kan också observeras kliniskt. Detta är dock inte fallet när de förväntade effekterna av lägre exponeringsnivåer är mer subtila. Neuropsykologiska tester har utvecklats för att studera hur hjärnans funktioner uttrycks beteendemässigt (Lezak et al. 2012). Sådana tester är känsliga metoder som ofta används för att upptäcka tidiga funktionsnedsättningar i centrala nervsystemet. De flesta neuropsykologiska tester fokuserar på kognitiva funktioner, men tester av tempo och motoriska funktioner ingår också i ett neuropsykologiskt testbatteri. Sådana testmetoder kan också användas för att systematiskt bedöma neuropsykologiska funktioner i stora grupper, vilket ger utfallsmått som kan behandlas och analyseras statistiskt.

Det finns flera sätt att klassificera neuropsykologiska domäner. Denna översikt kan läsas tillsammans med rapporten av Karlsson et al. (2014). Därför har ungefär samma klassificering använts i vår rapport, men med tillägg av ytterligare fyra områden. De ursprungliga svenska definitionerna enligt Karlsson et al. (2014) anges inom parentes. De neuropsykologiska domäner som används i den här rapporten är följande:

- generell kognitiv kapacitet och intelligens (**generell kognitiv kapacitet och funktion**) inklusive språkliga funktioner (**språkfunktioner**)
- spatiala förmågor/perceptuell funktion (**spatial kognition**)
- uppmärksamhet/arbetsminne (**uppmärksamhet**)
- minnesfunktioner (**minnesfunktioner**), inkluderande:
  - Explicit minne
    - a) verbalt minne
    - b) visuellt minne
    - c) spatialt minne
  - Implicit minne  
(bland annat färdigheter)
- exekutiva funktioner (**exekutiva funktioner**)
- snabbhet (**snabbhet**) i informationsbearbetning (**kognitiv snabbhet**) och motorik (**motorisk snabbhet**)
- symptom\*

\* Emotion och social kognition och psykiatriska förändringar i rapporten från Karlsson et al. (2014) klassificeras som "Symptom" i denna studie.

Eftersom motoriska funktioner ofta påverkas av neurotoxiska ämnen lade vi till fyra domäner som inte ingick i rapporten från Karlsson et al. (2014) i vår rapport:

- reaktionstid
- fingerfärdighet/manuell hastighet
- tremor
- andra motoriska färdigheter

När man testar arbetstagare på sina arbetsplatser är den tid som kan användas för datainsamling vanligtvis begränsad och de flesta studier av exponerade personer använder ett begränsat antal tester. Därför är beskrivningar av funktioner inte vanligt förekommande i litteraturen om neurotoxiska effekter. En litteratursökning måste därför baseras på namn på tester och inte på de funktioner som de ska mäta.

## **WHO NCTB**

Baserat på ett möte i en expertgrupp år 1983, tog man fram ett screeningbatteri med neuropsykologiska tester (core tests) för att upptäcka förändringar som indikerar skador som kan orsakas av neurotoxiska ämnen. Målet var att kunna samla in data med en stor bredd av olika funktioner för att upptäcka eventuella effekter, medan testningen skulle kunna slutföras inom en timme. Testbatteriet kallades "World Health Organization Neurobehavioral Core Test Battery" (WHO NCTB) (Anger 2014). Batteriet innehöll sju tester: Pursuit Aiming, Simple Reaction Time, Digit Symbol (WAIS), Santa Ana, Benton Visual Retention Test, Digit Span (WAIS) och Profile of Moods Scale (POMS) (Anger 2014). Baserat på dessa rekommendationer har ett begränsat antal andra testbatterier komponerats, bland annat det svenska "Swedish Performance Evaluation System" (SPES) (Iregren et al. 1996) och "Neurobehavioral Evaluation System" (NES 2 & 3) (Letz 1990; Baker et al. 1985).

För att kunna studera de möjliga effekterna av olika exponeringar på neuropsykologiska funktioner, krävs en beskrivning av de tester som är tänkta att mäta de underliggande funktionerna. I det följande beskrivs de relevanta funktionerna i samma ordning som i tabellerna som beskriver de olika exponeringarnas utfall.

## **Generell kognitiv kapacitet och intelligens**

Det finns olika uppfattningar om intelligens och hur det kan mätas. Bland annat omfattar intelligens den globala kapaciteten hos en person att agera målmedvetet, tänka rationellt, och interagera effektivt med sin omgivning (Lichtenberger och Kaufman 2013). Den omfattar förmågan att tänka, resonera och förstå, och att använda tidigare erfarenhet för att lösa ett nytt problem.

Ett centralt begrepp i litteraturen om intelligens är begreppet **den generella intelligensfaktorn** som betecknas med *g*. Lichtenberger och Kaufman (2013) beskriver *g* som en praktisk, klinisk konstruktion som motsvarar en persons fullskaliga IQ, och som ger en överblick över en persons olika förmågor. Den generella intelligensfaktorn är inte en förmåga i sig, utan en konstruktion som härrör från en statistisk analys, nämligen en faktoranalys.

En av de mest använda testerna i de neuropsykologiska testbatterierna är Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). WAIS-testet anses ofta vara den gyllene standarden för bedömning av allmän kognitiv förmåga och intelligens (Strauss et al. 2006). På samma sätt är WISC-testet bland de mest använda testen för barn. I WAIS-testet betraktas General Ability index (GAI) som en bättre indikator på *g* än det fullskaliga IQ, och anses därför vara bättre på att bedöma den "rena" intelligensen, särskilt hos begåvade personer. GAI har en minskad betoning på arbetsminne och processhastighet. I WAIS-testet består GAI av ett Verbalt förståelseindex (VFI) och ett Perceptuellt resoneringsindex (PRI) (Flanagan och Harrison 2012).

## **Verbal förståelse (verbal/akademisk skicklighet)**

Verbal förståelse är en central del av en persons allmänna intelligens. En viss grad av verbal förståelse är nödvändig även för minimal prestation. Det är en central faktor/del av en persons allmänna förmåga som betecknas med *g*. Vid beräkning av IQ i WAIS-testet, bidrar det verbala förståelseindexet med 30 procent av fullskalig IQ.

En försämring av inlärd språkliga färdigheter som läsning, skrivning och stavning kan ha djupgående effekter på en persons yrkesmässiga kompetens och anpassning. Det kan också ge ledtrådar till arten av det underliggande tillståndet (Lezak et al. 2012).

Neuropsykologiska tester som anses omfatta verbal förståelse inkluderar:

### **I WAIS-testet**

- WAIS Similarities
- WAIS Vocabulary
- WAIS Information
- WAIS Comprehension

### **Andra tester, som inte ingår i WAIS-batteriet**

- Aphasia Screening Test
- Boston Naming Test

### **Verbal förståelse – ett praktiskt exempel**

En större omorganisation planeras på din arbetsplats, vilket innebär att du måste utföra några nya arbetsuppgifter. Du får nya instruktioner som är skrivna på ett komplicerat sätt. Du klarar av att förstå de nya instruktionerna (**verbal förståelse/verbal intelligens**), och du lyckas följa organisationsplanen.

## **Spatiala förmågor/perceptuell funktion**

Spatiala förmågor eller perceptuell funktion är en annan central faktor för en persons allmänna intelligens. Det omfattar icke-verbal, abstrakt problemlösning, visuell rumslig funktion, och förmågan att snabbt uppfatta visuella detaljer.

Vid beräkning av IQ i WAIS-testet, bidrar "perceptuellt funktionsindex" till 30 procent av fullskalig IQ.

Neuropsykologiska tester som anses omfatta spatiala förmågor eller perceptuell funktion inkluderar:

### **I WAIS-testet**

- WAIS Block Design
- WAIS Matrix Reasoning
- Visual Puzzles
- WAIS Picture Completion
- Figure Weights

### **Andra tester, som inte ingår i WAIS-batteriet**

- Tactual Performance Test-time
- Raven Progressive matrices

### **Spatiala förmågor/Perceptuell funktion – ett praktiskt exempel**

Du har köpt ett nytt kök från IKEA. Du har fått med dig alla delar, även de allra minsta. Hemma studerar du bruksanvisningarna (**icke-verbal, abstrakt problemlösning**). Genom att följa bruksanvisningarna monterar du köket utan att stöta på problem av något slag.



## Snabbhet i informationsbearbetning

Snabbhet i informationsbearbetning kan definieras som förmågan att utföra enkla, repetitiva kognitiva uppgifter snabbt och med flyt (Flanagan och Harrison 2012) – med andra ord; den tid det tar en person att utföra en mental uppgift.

En central del i informationsbearbetning är "perceptuell hastighet", den hastighet med vilken olika visuella stimuli kan jämföras. En annan central aspekt är i vilken takt testen tas; den hastighet och med vilket flyt som enkla kognitiva tester fullgörs (Flanagan och Harrison 2012). I WAIS-testet står "snabbhet i informationsbearbetningsindex" för 20 procent av det fullskaliga IQ, men detta index inkluderas inte vid beräkning av GAI.

Neuropsykologiska tester som omfattar snabbhet i informationsbearbetning/perceptuell hastighet inkluderar:

### I WAIS-testet

- WAIS Digit Symbol/Coding
- WAIS Symbol Search
- WAIS Cancellation

### Andra tester, som inte ingår i WAIS-batteriet

- Trail Making Test A
- Stroop Words
- Stroop Color
- Color Trails 1

#### Snabbhet i informationsbearbetning – ett praktiskt exempel

Du måste kontrollera ett manuskript som snart ska publiceras. Det finns vissa fraser som måste bytas ut i manuskriptet, och du måste också kontrollera att referenserna är korrekta (**den hastighet med vilken olika visuella stimuli kan jämföras**). Manuskriptet är tryckt på papper så du kan inte använda ett korrekturläsningssystem på datorn. Du arbetar mot en mycket snäv deadline (**den tid det tar en person att göra en mental uppgift**).

## Uppmärksamhet/arbetsminne

Arbetsminnet, tidigare kallat korttidsminnet eller det omedelbara minnet, syftar på möjligheten att lagra information under en mycket kort tid, vanligtvis från några sekunder upp till ett par minuter. Eftersom detta inte är beroende av att lagra information, klassificeras det oftast som ett slags uppmärksamhet. I WAIS-testet står "Working Memory index" för 20 procent av det fullskaliga IQ, men detta index inkluderas inte vid beräkning av GAI.

Tester för uppmärksamhet/arbetsminne:

### I WAIS-testet

- WAIS Digit Span, framlänges and baklänges (Auditivt)
- WAIS Arithmetic (Auditivt)
- WAIS Letter-Number-Sequencing (Visuellt)

### Andra tester, som inte ingår i WAIS-batteriet:

- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Auditivt)
- Seashore Rhythm Test (Auditivt)
- Speech Sounds Perception Test (Auditivt)
- Spatial working memory (CANTAB) (Visuellt)

### Uppmärksamhet/arbetsminne – ett praktiskt exempel

Du ombeds att ringa ett åttasiffrigt telefonnummer, men du har inget att skriva med, så du håller det i huvudet tills du hittar telefonen och öppnar den. Sedan kan du ange det åttasiffriga numret och slå det på rätt sätt (**koda och hämta information**).

## Långtidsminne

Minne refererar till de komplexa processer genom vilka personen kodar, lagrar och hämtar information (Strauss et al. 2006).

Långtidsminnet delas ofta in i två huvudkategorier: det explicita (deklarativa) och det implicita (procedur eller icke-deklarativa) minnet.

Det implicita minnet refererar till en heterogen samling av förmågor (priming, färdighetsinlärning eller procedurminne). Exempel på färdighetsinlärning är hur man simmar, cyklar, sätter på sig skorna etcetera. Det finns indikationer på att det implicita/icke-deklarativa minnet är fylogenetiskt äldre än det explicita, och att denna typ av minne är mer robust mot skador på det centrala nervsystemet (Hestad och Egeland 2010).

De flesta tester av långtidsminnet är tester av explicit minne, eftersom det är det mest praktiska tillvägagångssättet i en strukturerad testuppställning. De ämnen som beskrivs i denna rapport, förväntas oavsett inte att påverka det implicita minnet i någon betydande grad.

Det explicita minnet omfattar medvetna minnen av tidigare erfarenheter. Det explicita minnet kan delas in i två kategorier. Å ena sidan episodiskt minne som lagrar specifika personliga (självbiografiska) erfarenheter, till exempel minnen av en resa du gjorde för några år sedan. Å andra sidan omfattar explicit minne även semantiskt minne som lagrar faktakunskaper, oberoende av personliga erfarenheter, till exempel huvudstäderna i en geografisk region.

Man kan också dela in det explicita minnet i verbalt, visuellt och spatialt minne. Med verbalt eller auditivt minne menar man minne för det man har hört, med visuellt minne menar man minne för något man har sett, medan man med spatialt minne menar placering i rummet. Det är inte så vanligt att använda tester av långtidsminne i epidemiologiska studier, alltså studier där man testar många personer, eftersom sådana tester ofta är tidskrävande.

Tester för långtidsminne:

**a) Verbalt/auditivt minne**

- Verbal paired associates (alla versioner)
- Word-list learning (California Verbal Learning Test (CVLT), RAVL, WMS, 10, 12 eller 15 ord)
- Story memory/logical memory

**b) Visuellt minne**

- Visual Paired associates
- Benton Visual Retention Test
- Rey-Osterreich complex figure
- Memory for faces (Warrington)

**c) Spatialt minne**

- TPT Location
- Spatial recognition memory

### Långtidsminne, explicit minne – ett praktiskt exempel

Du går till affären för att köpa matvaror inför helgen. Du tar inte med någon inköpslista, eftersom du förväntar dig att komma ihåg de saker du behöver. Du kommer hem med 16 varor, precis vad du behövde och avsåg att köpa (**explicit minne**).

### Långtidsminne, implicit minne – ett praktiskt exempel

Du har bjudits med på en vintersemester i fjällen. Av olika anledningar har du inte åkt skidor på flera år. Allt fungerar smidigt, du kommer genast ihåg hur man åker skidor och resan blir en succé (**implicit minne**).

## Exekutiva funktioner

Exekutiva funktioner är beteckningen för en komplex uppsättning av processer som har definierats brett och på olika sätt (Strauss et al. 2006).

Lezak et al. (2012) beskriver exekutiva funktioner som de förmågor som gör det möjligt för en person "att agera målinriktat, självständigt och på ett sätt som är funktionellt utifrån våra egna mål och drivkrafter".

Även om definitionen har varierat är de flesta överens om att exekutiva funktioner är en del av ett system som agerar på en överordnad nivå och omfattar färdigheter som är nödvändiga för ett målmedvetet och målinriktat beteende. Problem med de exekutiva funktionerna kan manifesteras i en konstellation av olika problem i vardagen. Exempel är problem som rör beslutsfattande, förmågan att följa upp, och vid behov ändra sina planer, och uppmärksamhetsreglering. Centrala aspekter är viljemässig planering, målinriktat beteende och effektivt handlande (Strauss et al. 2006).

Neuropsykologiska tester som anses omfatta exekutiva funktioner inkluderar:

- Wisconsin Card Sorting Test
- Trail Making Test B
- Color Trails 2
- Stroop test (color-words-interference)
- Halstead Category Test
- Letter Fluency FAS

### **Exekutiva funktioner – ett praktiskt exempel**

Föreställ dig att du har bjudit in gäster till middag (**initiera/fatta beslut**). Du har planerat vad du vill servera för mat och bestämt tid för middagen (**planering/viljeyttring**). Du går till affären och köper maten (**målinriktad handling**). Du städar matsalen/vardagsrummet och dukar bordet. Du börjar förbereda maten (**målinriktad handling**). Plötsligt ringer en gammal bekant som du inte har talat med på ett tag och startar en konversation (**skifte av uppmärksamhet**). Du vet att du har begränsat med tid, så du svarar ganska kortfattat och föreslår att ni pratar en annan dag istället (**följer och ändrar planer, och låter sig inte distraheras**). Du är klar med förberedelserna klockan sex och är redo att välkomna dina gäster.

## **Reaktionstid**

Responshastigheten kan fungera som ett relativt direkt sätt att bedöma snabbhet i informationsbearbetning. Reaktionstiden är ofta förlängd vid hjärnsjukdom eller skada, och den blir även längre när komplexiteten i uppgiften ökar. Komplexiteten kan ökas genom tillägg av moment som kräver att försökspersonen måste göra ett val, eller genom att införa ett distraherande moment (Lezak et al. 2012). Skillnaden i reaktionstid mellan friska och dementa personer blir mycket större när val av stimuli och/eller svarsalternativ introduceras (Lezak et al. 2012).

Tester av reaktionstid:

- NES 2&3
- SPES
- Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

### **Enkel reaktionstid - ett praktiskt exempel**

Du kör bil när ett barn plötsligt springer ut i vägen. Du bromsar omedelbart och lyckas förhindra en olycka (**enkel reaktionstid**).

### **Sammansatt reaktionstid / valreaktionstid – ett praktiskt exempel**

Du kör bil i Paris och kör in i rondellen vid Etoile som har 12 tillfartsvägar. Trafiken rör sig snabbt och du lyckas med att byta körfält flera gånger och ta dig igenom rondellen (**reaktionstid med valmöjligheter**).

## Fingerfärdighet/manuell hastighet

Tester av fingerfärdighet och manuellt tempo har ofta inkluderats i neuropsykologiska undersökningar. Hjärnsjukdomar tenderar ofta, men inte alltid, att innebära ett långsammare tempo vid test av Finger Tapping. Det finns även belegg för att hastigheten vid pegboard-testet reduceras vid ett antal tillstånd, inklusive neurotoxisk exponering (Strauss et al. 2006).

Tester för fingerfärdighet/manuell hastighet:

- Grooved Pegboard Test
- Purdue Pegboard Test
- Santa Ana Dexterity Test
- Finger Tapping Test/Finger Oscillation Test

### Fingerfärdighet / manuell hastighet – ett praktiskt exempel

Du har en röra med skruvar och spikar i en låda i din verkstad. Du har beslutat att städa upp och kasta det som du inte behöver, och ge de små skruvarna till en granne som har ett brådskande behov av skruvar. Du sorterar lådan på nolltid, (**manuell hastighet**) även om många av skruvarna är mycket små (**fingerfärdighet**).

## Tremor

Tremor definieras som "en ofrivillig, ungefärligt rytmisk och sinusformad rörelse av en kroppsdel" (Findley 1996; Bhatia et al. 2019). Den produceras av omväxlande eller synkrona sammandragningar av antagonistiska muskler. Tremor kännetecknas av sin frekvens, vilket är antalet cykler per sekund (Hz), och av sin amplitud. En liten, knappt synlig fysiologisk tremor finns normalt hos alla människor och kan förstärkas i närvaro av faktorer som trötthet och oro, eller vid vissa sjukdomstillstånd. Nikotinexponering ökar också amplituden av fysiologisk tremor. Exponering för flera neurotoxiner har rapporterats orsaka tremor (Wastensson et al. 2016). Tendens till ökad tremor i händerna (darrhänthet) kan undersökas med handen i olika positioner: i vila, utsträckt utan stöd (postural), eller i rörelse (kinetisk).

Tester för tremor:

- CATSYS TREMOR
- Nine-hole Steadiness/Static Steadiness Test
- Motor Steadiness test

### **Tremor – ett praktiskt exempel**

Du är gäst på en fest där du måste hämta upp en kopp kaffe från andra änden av rummet. Kaffet serveras i små, tunna porslinskoppar. Som tur är darrar inte dina händer, till skillnad från mannen som sitter vid samma bord som du (**tremor/darrhänthet**). Han har en tremor i händerna och du kan höra hur hans kopp klirrar när han rör sig.

## **Andra motoriska färdigheter**

Mätning av gripstyrkan ingår i neuropsykologiska undersökningar för att bedöma såväl en grövre som en mer subtil motorisk funktionsnedsättning. Gripstyrkan avtar med åldern. Det finns belegg för att förändringar i gripstyrka korrelerar måttligt med förändringar i kognitiv funktion. Nedgången verkar bero på en eller flera gemensamma faktorer som är ansvariga för åldersrelaterade försämringar i kognitiva och icke-kognitiva processer (Strauss et al. 2006).

Tester för andra motoriska färdigheter:

- Hand Dynamometer/Gripstyrka
- Eurythmokiesimeter (EKM)
- Pursuit Aiming
- SWAY

### **Andra motoriska färdigheter – ett praktiskt exempel**

Du har köpt en burk sylt som du ska öppna. Locket sitter dock väldigt hårt, och du har svårt att få ett ordentligt tag om det. Som tur är har du starka händer och du lyckas skruva upp locket (**gripstyrka**).

## **Symptom**

Subjektiva besvär kan vara en tidig indikation på hjärnsjukdom. Ett ökat antal självrapporterade symptom har förknippats med exponering för lösningsmedel, och har observerats bland patienter med diagnosen psykoorganiskt syndrom. Symptomenkäter används till exempel för att övervaka arbetstagare som är utsatta för neurotoxiska ämnen, i samband med skiftarbete, mobbning och liknande (Bast-Pettersen 2006).

Symptomenkäter som används till exempel inom företagshälsovården:

- Profile of Mood Scale (POMS)
- Q16 (Bast-Pettersen 2006)
- Euroquest

I den aktuella studien inkluderade vi även fastställande av en diagnos, till exempel demens, om det fanns med i en studie som hade tillämpat ett neuropsykologiskt test.

#### **Symptom – ett praktiskt exempel**

Du upplever att du har dåligt minne och har ofta svårt att koncentrera dig (**symptom på kognitiv funktionsnedsättning**).

## **Den diagnostiska noggrannheten i neuropsykologiska tester**

När man använder neuropsykologiska tester, behöver man veta hur bra testerna är på att identifiera personer som har "normal" respektive "onormal" neuropsykologisk funktion. Termerna "positiv" och "negativ" avser närvaron eller frånvaron av det tillstånd som är av intresse (Altman, 1995). I denna studie betyder "positiv" att man finner påverkad/nedsatt funktion i det centrala nervsystemet, medan "negativ" betyder frånvaro av nedsatt funktion.

**Sensitiviteten** hos ett test är andelen positiva eller "sjuka" personer som identifieras korrekt med testet. **Specificiteten** är andelen negativa, det vill säga de friska personerna som är korrekt identifierade av testet.

Det finns inget enskilt neuropsykologiskt test som ensamt kan ge ett exakt resultat. Neuropsykologer använder ett testbatteri som består av ett varierande antal tester för att bedöma kognitiv funktion.

I en studie av Heaton och medarbetare undersöktes 329 patienter som redan hade konstaterade strukturella förändringar i hjärnan (cerebrala störningar) med hjälp av ett neuropsykologiskt testbatteri. Sammantaget var sensitiviteten (korrekt klassificering av hjärnskadade personer) och specificiteten (korrekt klassificering av normala) båda 83 procent (Heaton et al. 1991).



I studier av patienter med mer diffusa/oklara tillstånd än verifierad strukturell hjärnpatologi, förväntas sensitiviteten och specificiteten vara lägre (Bast-Pettersen 2008). I en studie av personer med kronisk toxisk encefalopati fann Österberg et al. (2000) att sensitiviteten var 77 procent och specificiteten 72 procent när man jämförde personer med kronisk toxisk encefalopati med friska kontroller.

## Referenser

Altman DG. Practical statistics for medical research Chapman and Hall, London, 1990.

Anger WK. Reconsideration of the WHO NCTB strategy and test selection. *Neurotoxicology* 2014; 45:224–231.

Baker EL, Letz R, Fidler A. A computer-administered neurobehavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology. Rationale, methodology, and pilot study results. *Journal of Occupational Medicine: Official Publication of the Industrial Medical Association* 1985, 27(3):206–212.

Bast-Pettersen R. Nevropsykologers rolle i arbeidsmedisinske vurderinger. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2008; 45:1174–1179.

Bast-Pettersen R. Self-reported conceptions of memory and concentration compared with neuropsychological test performance in manual workers. *Scand J Work Environ Health Suppl* 2006;(2):41–46.

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G and The Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33(1):75–87.

Findley LJ. Classification of tremors. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13:122–132.

Flanagan DP & Harrison PL. Contemporary Intellectual assessment. (Third edition). The Guilford Press, 72 Spring Street, New York; 2012.

Heaton R K, Grant I. & Matthews CG. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1991.

Hestad K & Egeland J (red.) Klinisk nevropsykologi. Undersøkelse av voksne pasienter. Tapir Akademisk Forlag; 2010.

Iregren A, Gamberale F, Kjellberg A. SPES: A psychological test system to diagnose environmental hazards. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18(4): 485–491.

Karlsson T, Classon E, Rönnberg J. Den hjärnvänliga arbetsplatsen - kognition, kognitiva funktionsnedsättningar och arbetsmiljö, kunskapssammanställning. Arbetsmiljöverket, Rapport 2014:2.

Letz R. The neurobehavioral Evaluation System: An International Effort. In Johnson BL, ed. *Advances in neurobehavioral toxicology: applications in occupational and environmental health*. Chelsea, Michigan: Lewis publishing Co, 1990:189–201.

Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. Fifth edition. New York, NY, US: Oxford University Press Inc; 2012.

Lichtenberger EO, Kaufman AS. *Essentials of WAIS-IV assessment*. (Second edition). John Wiley and sons, Hoboken, New Jersey; 2013.

Strauss E, Sherman, EMS & Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York, NY, US: Oxford University Press; 2006.

Wastensson G, Anderson E, Bast-Pettersen R. Measuring tremor - does recording time matter? *J Neurol Neurophysiol* 2016; 7:5.

Österberg K, Ørbæk P, Karlson B, Bergendorf U, Seger L. A comparison for neuropsychological tests for the assessment of chronic toxic encephalopathy. *Am J Ind Med* 2000; 38:666–680.

# 4. Resultat

## 4.1 Aluminium

Aluminium (Al) är det tredje vanligaste grundämnet som förekommer i naturen, efter syre och kisel. Det är det vanligast förekommande metalliska grundämnet och representerar cirka åtta procent av jordskorpan i vikt. Det är en lättmetall, med en densitet på 2,7. Aluminium förekommer inte i metallisk form i naturen, men dess föreningar finns i nästan all sten, jord och lera. Bauxit är den vanligaste aluminiummalmen.

Metallen används i flygplans-, tåg- och bilkonstruktioner samt i byggmaterial, elektriska ledare, husgeråd och förpackningar. Aluminium har inte någon känd essentiell biologisk funktion i människokroppen. I den mån aluminium ansamlas i kroppen sker detta främst i ben (50%), lungor (25%), njure och lever. Hjärnan har en lägre koncentration av aluminium än många andra organ och den primära passagen för aluminium till hjärnan är via blod-hjärnbarriären (Sjögren et al. 2015). Man har föreslagit att aluminium binder till transferrin och korsar blod-hjärnbarriären via transportsystemet för järn (Edwardson och Candy 1989).

För personer som inte är yrkesexponerade är de viktigaste källorna till aluminiumintag via födan, till exempel bakpulver, bageriprodukter, kak- och bakmixer, torkade grönsaker, modersmjölksersättningar, livsmedelstillsatser och via dricksvatten. Halten av aluminium i livsmedel är i allmänhet lägre i färskt kött och fisk, och högre i grönsaker, gryn och kryddor (Sjögren et al. 2015). Biotillgängligheten för aluminium från livsmedel kan påverkas av närvaron av mat i magen. Närvaron av föda minskar/hämmar i allmänhet absorptionen av aluminium, men närvaron av citrat, till exempel från apelsinjuice, förbättrar absorptionen (Yokel och McNamara 2001). Det dagliga genomsnittliga (median) intaget av aluminium är mindre än 10 mg, och utsöndringen via urin står för mer än 95% av den totala aluminiumutsöndringen (Sjögren et al. 2015).

Andra exponeringskällor är läkemedel som innehåller aluminium (särskilt antacida), vacciner och kosmetiska produkter (särskilt antiperspiranter) (Bast-Pettersen 2000; Bast-Pettersen et al. 2000). Det finns inga belägg för att användningen av deodoranter bidrar signifikant till det dagliga upptaget av aluminium (Yokel och McNamara 2001).

Forskare har sökt efter en möjlig koppling mellan närvaron av aluminium i det centrala nervsystemet och förekomsten av sjukdomar i nervsystemet. Aluminium har föreslagits som en orsaksfaktor i utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar, och/eller som en sjukdomsmarkör (se faktaruta).

### **Hypotesen om aluminium och Alzheimers sjukdom**

Alzheimers sjukdom (AD) är en neurodegenerativ sjukdom som orsakar hjärncellsdöd. Denna progressiva sjukdom orsakar ett distinkt mönster av patologiska förändringar i hjärnan.

Neurofibrillära tangles (NFT) är onormala ansamlingar av ett protein som kallas tau, som ansamlas inuti nervceller. Hjärnans nervceller (neuron) har ett särskilt transportsystem (mikrotubuli) som transporterar näringsämnen, molekyler, och information. Det viktiga, fiberliknande proteinet tau är ansvarigt för att hålla transportsystemet stabilt. Vid Alzheimers sjukdom börjar trådarna i tau att klibba ihop med andra trådar, blir trassliga och vridna, och skapar därmed nystan, så kallade neurofibrillära tangles (NFT). På grund av denna deformitet blir transportsystemen instabila och faller sönder, vilket stör hela neuronets transportsystem.

Det beta-amyloid protein som är involverat i Alzheimers sjukdom förekommer i flera olika molekyllära former som ansamlas utanför och runt hjärnans nervceller. Det bildas från nedbrytningen av ett större protein, som kallas amyloid prekursor protein (APP). Patienter med Alzheimers sjukdom har en ackumulering av dessa plack.

Ett av de ställen i hjärnan som vanligtvis påverkas i ett tidigt skede är hippocampus, som är central för minnesfunktionen. Hippocampus är också viktig för rumsligt minne och rumslig orientering, och det antas att tidiga skador på hippocampus kan förklara varför människor med sjukdomen ofta vandrar iväg och går vilse.

År 1965 publicerade Wisniewski, Terry och Klatzo studier som visade att injektion av aluminiumsalter i hjärnan hos kaniner inducerade kognitiv påverkan och bildandet av neurofibrillära förändringar som med konventionell silverfärgning, verkade liknande de neurofibrillära nystan som förekommer i hjärnan hos Alzheimersjuka (Lidsky 2014).

År 1976 beskrevs dialysencefalopatisyndromet. En grupp dialyspatienter drabbades av allvarliga neurologiska störningar (Alfrey et al. 1976). Dialysvätskan innehöll aluminium, vilket innebar att dessa patienter som led av njursjukdom var både kraftigt exponerade för aluminium och praktiskt taget oförmögna att utsöndra den.

Det upptäcktes senare, i motsats till de första resultaten av den forskargrupp som leddes av Wisniewski, Terry och Klatzo, att aluminiumsalter inte kunde bevisas inducera neurofibrillära förändringar liknande de neurofibrillära nystan som ses vid Alzheimers sjukdom (Bast-Pettersen et al. 1994; Lidsky 2014).

Vidare kunde den hypotetiska likheten mellan aluminiuminducerad dialysencefalopati och Alzheimers sjukdom inte bekräftas. Dialysencefalopati visade sig vara orsakad av aluminium vilket dock resulterade i en annan neuropatologi.

Ovanstående fynd ledde till studier av flera neurodegenerativa sjukdomar, men merparten av forskningen koncentrerade sig på Alzheimers sjukdom, med fokus på huruvida aluminium kan orsaka eller bidra till sjukdomen. Det har också diskuterats om förhöjda koncentrationer av aluminium hos Alzheimersjuka kan vara en följd av sjukdomen, till exempel om redan befintliga störningar i blod-hjärnbarriären kan göra den mer genomsläpplig för aluminium, eller om neurofibrillära nystan och beta-amyloida plack kan binda aluminium (Yokel 2000).

### **Aluminium i dricksvatten**

De flesta epidemiologiska studier av aluminium och demens har fokuserat på aluminium i dricksvatten som exponeringskälla. De viktigaste källorna för aluminium i dricksvatten är å ena sidan upplöst aluminium, som en följd av läckage från mineraler i jord och berggrund, och å andra sidan aluminium som används i vattenrening för att minska antalet små partiklar. Aluminium i dricksvatten står för endast en bråkdel av den mängd som tas in via mat och dryck, troligen omkring 1% (Yokel 2000) eller upp till 2,2% (Willhite et al. 2014).

Sjögren och medförfattare har sammanfattat forskningen om dricksvatten: "Resultaten från flera epidemiologiska studier tyder på en liten ökad risk för demenssjukdomar, inklusive Alzheimers sjukdom, för människor som lever i områden med högre, jämfört med lägre koncentrationer av aluminium i vatten. Men det finns också flera studier som inte finner några samband. De inkonsistenta fynden från patologiska undersökningar, och från epidemiologiska studier av aluminium i dricksvatten, bidrar till kontroversen kring aluminiums betydelse för etiologin gällande Alzheimers sjukdom. Även om koncentrationen av aluminium är förhöjd i hjärnan hos Alzheimerpatienter, bevisar det inte ett orsakssamband eftersom Alzheimers sjukdom kan orsaka förändringar i celler eller cellulära komponenter som kan binda aluminium mer effektivt" (Sjögren et al. 2015).

### **Yrkesexponering och aluminium**

Till skillnad från de exponeringsvägar som är förknippade med dialysbehandling eller dricksvatten sker den yrkesmässiga exponeringen för aluminium genom inandning (Bast-Pettersen et al. 1994). Aluminium som görs tillgängligt via lungorna, som i arbetsmiljöer, absorberas i större utsträckning än aluminium som tas upp via mag-tarmkanalen (Yokel och McNamara 2001; Willhite et al. 2014). Studier har visat förhöjda halter av aluminium i serum och urin bland aluminiumexponerade arbetare (Sjögren et al. 1985), vilket bekräftar att aluminium har absorberats.

## Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare exponerade för aluminium

De första epidemiologiska studierna av aluminiumexponerade arbetare som tillämpade neuropsykologiska tester publicerades i början av 1990-talet (Rifat et al. 1990; Hosovski et al. 1990; Bast-Pettersen et al. 1994; Hänninen et al. 1994). Den första studien blev publicerad i en högt rankad tidskrift, vilket innebar början på ett flertal neuropsykologiska studier av aluminiumexponerade arbetstagare. Studien var på underjordiska gruvarbetare som hade inhalerat aluminiumdamm ("McIntyre pulver") för att skydda sig från lungsjukdomen silikos (Rifat et al. 1990). De undersöktes med tre tester (MMSE, SDMT och Raven). De 261 exponerade arbetarna presterade sämre än de 346 kontrollerna. Då biologiska mätmetoder inte fanns tillgängliga, var antalet arbetade år det enda exponeringsmättet. Enligt Cherry (1992) hade dock referenterna längre utbildning, och de exponerade personerna med den längsta exponeringstiden hade kortast utbildning. Vidare hade en större andel av referenterna engelska som modersmål. Vid en reanalys av data påvisades en större skillnad i uppskattad effekt bland de gruvarbetare som hade ett annat modersmål än engelska (Rifat 1992).

En studie från forna Jugoslavien fann långsammare psykomotorisk reaktionsförmåga, försämrat minne, och "störning av mental balans" bland arbetare i ett aluminiumgjuteri (Hosovski et al. 1990).

I en annan studie av äldre arbetstagare som var anställda i en primär aluminiumanläggning, presterade de som arbetade i ugnshallen med Söderberg-teknologin sämre på ett test för tremor. Vidare fanns det en tendens till ett större antal självrapporterade symptom och sämre prestation i tester av psykomotorisk snabbhet och visuospatial organisation (Bast-Pettersen et al. 1994).

I en senare studie av aluminiumsvetsare, presterade svetsarna bättre än referenterna på ett tremortest (Bast-Pettersen et al. 2000). Däremot var antal år av exponering, men inte ålder, prediktiva för sämre prestation på tremortestet bland svetsarna. Det fanns också ett samband mellan långsammare reaktionstid och aluminium i luft, och de exponerade svetsarna rapporterade något fler symptom (Bast-Pettersen et al. 2000).

Under följande år har de enda studier som tillämpat ett tremortest varit studien av Sim et al. (1997) och de studier som genomfördes av den tyska forskargruppen ledd av Kiesswetter och Buchta. Dessa studier har inte kunnat påvisa någon ökad förekomst av tremor bland arbetare som exponeras för aluminium.

En metaanalys har rapporterat tecken på neuropsykologiska effekter hos arbetare som exponerats för aluminium (Meyer-Baron et al. 2007). Metaanalysen inkluderade nio studier som omfattade 449 exponerade

personer och 315 referenter. De analyserade sex olika tester som utmynnade i tio variabler för prestation. Flera testresultat indikerade sämre prestation i den exponerade gruppen, men den enda effekten som genomgående var signifikant var för ett test på hastigheten i informationsbearbetning; Digit Symbol testet. Eftersom metaanalysen inkluderade tester som tillämpades i minst tre studier, var det enda testet av motorisk funktion som ingick, ett test för fingerfärdighet/manuell hastighet; Santa Ana-testet.

Den tyska kommissionen för utredning av hälsofaror av kemiska föreningar i arbetsmiljön (MAK-Commission) har uppskattat en så kallad no observed adverse level (NOAEL) (den högsta koncentration där man inte observerat någon förekomst av subtila neurotoxiska effekter), till 50 µg Al/g kreatinin i urin (Klotz et al. 2018).

**Hygieniska gränsvärden (Sverige):** 5 mg/m<sup>3</sup> (totaldamm) och 2 mg/m<sup>3</sup> (respirabelt damm). Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) 2018:1.

## Slutsatser

Sammanlagt identifierades 559 artiklar i litteratursökningen. Av dessa var det 24 studier som uppfyllde våra inklusionskriterier och därmed inkluderades i tabellen.

Vid en summering av resultaten finns det inga tydliga och konsekventa resultat. I linje med aluminium-Alzheimerhypotesen, inkluderades tester för uppmärksamhet eller arbetsminne i flera studier, men de positiva fynden var lika många som de negativa fynden. Fyra studier inkluderade tester för verbalt eller visuellt minne, bland dessa studien av White et al. (1992). Dessa studier har dock flera metodologiska svagheter, till exempel självselektion av arbetare med symptom.

Det fanns en liten tendens till positiva resultat relaterade till hastighet i informations-bearbetning, vilket är i linje med fynden i metaanalysen av Meyer-Baron et al. (2007). Fyndet att få studier inte rapporterade några effekter på verbal/akademisk förmåga kan förklaras av det faktum att grupperna ofta var matchade avseende verbal/akademisk förmåga.

Vare sig tester på reaktionstid eller motoriska tester visade sig vara relaterade till aluminiumexponering i de flesta av studierna. Fyndet av fler symptom bland de exponerade grupperna kan vara en indikation på en möjlig, liten effekt av exponeringen, men det kan också vara relaterat till det faktum att försökspersonerna genomgick en grundlig undersökning, vilket kan ha gjort dem mer uppmärksamma på eventuella symptom än de annars skulle ha varit. Frågan huruvida yrkesmässig exponering för aluminium kan påverka neuropsykologiska funktioner förblir obesvarad.

**Tabell 1. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesmässig exponering för aluminium.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Rifat SL, et al. Lancet. 1990	261 /346	Y;	>20/10-20 <10		+	+									
Hosovski E, et al. Med Lav. 1990	87/ 60	Y; A; B; U;	18.9	-	+	+	+				+				
White DM et al. Arch Intern Med. 1992 <sup>a</sup>	25/-	Y;	18.7	-	-			+	+						+
Bast-Pettersen R et al. Am J Ind Med. 1994	14/8/ 16	Y; A; S; U;	19.2/ 19.6	-	(+)	-	-			(+)	-		+		+
Hänninen H et al. Scand J Work Environ Health. 1994	17/-	Y; S; U;	15						+		+				-
Sjögren B et al. Occup Environ Med. 1996	38/39	Y; B; U;	17.1	-			-				-	+		+	+
Sim M et al. Occup Environ Med. 1997 <sup>b</sup>	63/37	A;	> 10	-							-		-	-	+
Kilburn KH. 1998 <sup>a c</sup>	41/ 32-36		NA				+			+	+			+	+
Akila R et al. Occup Environ Med. 1999 <sup>d</sup>	24/27/28	S; U;	NA		(+)	+	-			-	-	-			
Bast-Pettersen R et al. Am J Ind Med. 2000	20/20	Y; A; U;	8.1								+		+		+
Riihimäki V, et al. Scand J Work Environ Health. 2000 <sup>e</sup>	30/29/ 25	S; U;	NA												+
Letzel S, et al. Neurology. 2000	32/30	Y; P; U;	13.7	-	-	-	-				-				
Iregren A. et al. Occup Environ Med 2001 <sup>f</sup>	119-16- 38/ 39	Y; B; U;	15/ 8/ 15	-		-					+	+		-	+
Polizzi S et al. Neurotoxicology. 2002	64/32	Y; S;	25.4		+		+								

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Serum (S) eller Plasma (P), Urin: (U). Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier) men beräknad som År (Y).



Fortsättning **Tabell 1. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesmässig exponering för aluminium.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
He SC et al. Int J Immunopathol Pharmacol. 2003	32/34	Y; A; U;	14.9			+					-				+
Buchta M. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2003	98/50	Y; A; P; U;	6	-	-	-	-				+	-			-
Buchta A M et al. Environ Toxicol Pharmacol. 2005	44/37	Y; A; P; U;	11.4	-	+	+	+				(+)	-	-		-
Kiesswetter E. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2007 <sup>g</sup>	20/12	Y; A; P; U;	15	-	-	(+)	-				-	-	-		-
Kiesswetter E. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2009 <sup>g</sup>	92/50	Y; A; P; U;	8.8	-	-	-	-				-	-	-		-
Deschamps FJ. Et al. J Occup Environ Med. 2009	30/60	Y; A; P; U;	6.5	-	-		-								-
Giorgianni CM. et al. Toxicol Ind Health. 2014 <sup>h</sup>	86/-	Y; A; B	16?			+	+	+	+						
Lu X. et al. J Occup Environ Med. 2014 <sup>i</sup>	66/70	Y; S;	30.2	+			+								+
Zawilla NH. et al. J Inorg Biochem. 2014	54/51	Y; A; S,	21.6	-	+		+	+		+					
Yang X. et al. J Occup Environ Med. 2015 <sup>h</sup>	91/184 /91	Y; S;	21.2	+			+								+
Antal studier med + / -				2+; 13-	5+; 2(+); 6-	7+; 1(+); 5-	7+; 8-	3+	3+	2+; 1(+); 1-	6+; 8-	2+; 5-	2+; 5-	2+; 2-	11+; 6-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Serum (S) eller Plasma (P), Urin: (U). Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier) men beräknad som År (Y).

## Noter

- a. Forskningspersonerna rekryterades genom självselektion. Forskningspersonerna var arbetstagare med symptom.
- b. Några av resultaten har också publicerats i: Dick RB et al. Neurotoxicol Teratol. 1997. Studien av Dick et al. fokuserar på tremor, och ingen tremor observerades. Eftersom studien av Dick et al. kan betraktas som en dubbel publikation, ingår den inte i tabellen.
- c. Förutom att vara självselekterade och oroliga för sin hälsa, var de exponerade arbetarna 6 år äldre än kontrollgrupp "a" och 3 år äldre än i kontrollgrupp "b". Inga exponeringsmått rapporterades.
- d. Akila R et al. Occup Environ Med. 1999; och
- e. Riihimäki V, et al. Scand J Work Environ Health. 2000, publicerade resultat från samma personer, men på lite olika sätt. Resultaten avseende symptom kommer från studien av Riihimäki V, et al.
- f. Resultat från en del av studiegruppen, 38 svetsare och 39 referenter, presenterades i Sjögren et al. 1996.
- g. Studiegruppen verkar ha delats upp i två olika grupper baserade på olika företag (bil vs tåg och lastbilar).
  - Kiesswetter E. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2007 är en uppföljningsstudie av studien av Buchta A M et al. Environ Toxicol Pharmacol. 2005.
  - Kiesswetter E. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2009 är en uppföljningsstudie av studien av Buchta M. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2003.
- h. Denna studie uppvisar flera metodologiska svagheter. Presentationen av resultaten i denna studie är oklar, och det är därför svårt att utvärdera deras resultat.
- i. Det enda test som tillämpades var Mini Mental State Examination (MMSE).

## Referenser

Akila R, Stollery BT, Riihimäki V. Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. Occup Environ Med 1999 Sep;56(9):632-639.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N Engl J Med 1976; 294:184-188.

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Bast-Pettersen R. Nevropsykologiske studier av arbeidstakere eksponert for aluminium. Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2000; 37:732-737.

Bast-Pettersen R, Drabløs PA, Goffeng LO, Thomassen Y, Torres CG. Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. Am J Ind Med 1994 May;25(5):649-662.

Bast-Pettersen R, Skaug V, Ellingsen D, Thomassen Y. Neurobehavioral performance in aluminum welders. *Am J Ind Med* 2000 Feb;37(2):184-192.

Buchta M, Kiesswetter E, Otto A, Schaller KH, Seeber A, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Kuhlmann A, Gefeller O, Letzel S. Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 2003 Sep;76(7):539-548.

Buchta AM, Kiesswetter BE, Schäper BM, Zschiesche CW, Schaller DKH, Kuhlmann AA, Letzel AS. Neurotoxicity of exposures to aluminium welding fumes in the truck trailer construction industry. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005 May;19(3):677-685.

Cherry NM. Epidemiological issues in assessing the neurotoxic effects of occupational exposure to aluminum. *Proceedings from the second international conference on aluminum and health*. Tampa, Florida 1992:185-186.

Deschamps FJ, Lesage FX, Chobriat J, Py N, Novella JL. Exposure risk assessment in an aluminium salvage plant. *J Occup Environ Med* 2009 Nov;51(11):1267-1274.

Dick RB, Krieg EF Jr, Sim MA, Bernard BP, Taylor BT. Evaluation of tremor in aluminum production workers. *Neurotoxicol Teratol* 1997 Nov-Dec;19(6):447-453.

Edwardson JA, Candy JM. Aluminum and the pathogenesis of senile plaques in Alzheimer's disease, Down's syndrome and chronic renal dialysis. *Ann Med* 1989 21:95-97.

Giorgianni CM, D'Arrigo G, Brecciaroli R, Abbate A, Spatari G, Tringali MA, Gangemi S, De Luca A. Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium. *Toxicol Ind Health*. 2014 May;30(4):347-356.

He SC, Qiao N, Sheng W. Neurobehavioral, autonomic nervous function and lymphocyte subsets among aluminum electrolytic workers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003 May-Aug;16(2):139-144.

Hosovski E, Mastelica Z, Sunderić D, Radulović D. Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Med Lav* 1990 Mar-Apr;81(2):119-123.

Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimäki V. Internal load of aluminum and the central nervous system function of aluminum welders. *Scand J Work Environ Health* 1994 Aug;20(4):279-285.

Iregren A, Sjögren B, Gustafsson K, Hagman M, Nylén L, Frech W, Andersson M, Ljunggren KG, Wennberg A. Effects on the nervous system in different groups of workers exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 2001 58(7):453-460.

Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Scherhag H, Zschiesche W, Letzel S. Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioural performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2007 Oct;81(1):41-67.

Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, Letzel S. Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2009 Nov;82(10):1191-1210.

Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and symptoms associated with aluminum remelting. *Arch Environ Health* 1998 Sep-Oct;53(5):329-335.

Klotz K, Meyer-Baron M, van Thriel C, Pallapies D, Nasterlack M, Letzel S, Roßbach B, Hartwig A, MAK Commission: Addendum to Aluminium: [Addendum zu Aluminium]; BAT Value Documentation in German Language, 2018. In: *The MAK collection for occupational health and safety: Vol. 3 (S. 2054-2088)*. New York: Wiley-VCH Verlag, 2018.

Letzel S, Lang CJ, Schaller KH, Angerer J, Fuchs S, Neundörfer B, Lehnert G. Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminum dust. *Neurology* 2000 Feb 22;54(4):997-1000.

Lidsky TI. Is the aluminum hypothesis dead? *J Occup Environ Med*. 2014 May;56(5 Suppl):S73-79.

Lu X, Liang R, Jia Z, Wang H, Pan B, Zhang Q, Niu Q. Cognitive disorders and tau-protein expression among retired aluminum smelting workers. *J Occup Environ Med* 2014 Feb;56(2):155-160.

Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, van Thriel C. Occupational aluminum exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 2007 Nov;28(6):1068-1078. Review.

Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, Palmi S. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2002 Dec;23(6):761-774.

Rifat SL. Cognitive deficit after exposure to McIntyre Powder: Exposure or artifact? Proceedings from the second international conference on aluminum and health. Tampa, Florida 1992:177-181.

- Rifat SI, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effects of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 1990 Nov 10;336(8724):1162-1165.
- Riihimäki V, Hänninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, Valkonen S, Engström B. Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scand J Work Environ Health* 2000 Apr;26(2):118-130.
- Sim M, Dick R, Russo J, Bernard B, Grubb P, Krieg E Jr, Mueller C, McCammon C. Are aluminium potroom workers at increased risk of neurological disorders? *Occup Environ Med* 1997 Apr;54(4):229-235.
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 1996;53(1):32-40.
- Sjögren B, Iregren A, Montelius J, Yokel RA. Aluminum. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Eds.). *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Academic Press, 2015:547-564.
- Sjögren B, Lidums V, Håkansson M, Hedström L. Exposure and urinary excretion of aluminum during welding. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11:39-43.
- White DM, Longstreth WT Jr, Rosenstock L, Claypoole KH, Brodtkin CA, Townes BD. Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant. *Arch Intern Med* 1992 Jul;152(7):1443-1448. (Erratum in: *Arch Intern Med* 1993 Dec 27;153(24):2796.)
- Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IMF, Momoli F, Krewski D. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 2014 October; 44(Suppl 4): 1-80.
- Yang X, Yuan Y, Lu X, Yang J, Wang L, Song J, Nie J, Zhang Q, Niu Q. The Relationship Between Cognitive Impairment and Global DNA Methylation Decrease Among Aluminum Potroom Workers. *J Occup Environ Med* 2015 Jul;57(7):713-717.
- Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: A review. *Neurotoxicology* 2000; 21:813-828.
- Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: An updated minireview. *Pharmacology and Toxicology* 2001; 88:159-167.
- Zawilla NH, Taha FM, Kishk NA, Farahat SA, Farghaly M, Hussein M. Occupational exposure to aluminum and its amyloidogenic link with cognitive functions. *J Inorg Biochem* 2014 Oct; 139:57-64.

## 4.2 Bly

### Allmänt om bly

Bly (Pb) är ett metalliskt ämne som är en allmänt förekommande miljöförorening (i luft, mark, vatten och föda). Bly har under mycket lång tid använts i olika slags produkter som till exempel mynt, färgpigment och kokkärl, liksom i legeringar, lödningar och dricksvattenledningar. Nutida användningsområden för bly är bilbatterier, färgpigment, ammunition samt i lödpunkter i olika elektroniska produkter. Bly kan också ingå i vissa legeringar som används vid tillverkning av delar till produkter där formen är särskilt viktig, såsom nycklar och vattenkranar.

Allmänbefolkningen exponeras huvudsakligen för bly via födointag, även om blyinnehållet i vår föda numera i allmänhet är lågt. Innehållet av bly i dricksvatten är normalt lågt, men förhöjda värden har uppmätts i enskilda brunnar i några områden i Stockholm, Skåne och Dalarna (Harari et al. 2017). Andra exponeringskällor är kött från vilt som skjutits med kulor eller hagel innehållande bly, blyglaserad keramik, vissa hälsokostpreparat samt mässingskomponenter i dricksvattensystem, vattenkranar och kaffeautomater. För små barn som gärna stoppar föremål i munnen kan bly i jord och damm vara en exponeringskälla av betydelse (Skerfving and Bergdahl 2015).

Tidigare användes bly som tillsats i bensin, vilket innebar en betydande exponering genom inandning av bilavgaser. Sedan användningen av bly som tillsats i bensin upphörde 1995 har befolkningens exponering för bly i Sverige minskat markant. Även om det skett en betydande minskning av blodblyhalterna hos barn över tid, ligger dock den genomsnittliga blodblyhalten (9 µg/L) (0.04 µmol/L) fortfarande på en sådan nivå där det inte finns några, eller väldigt små marginaler till lågrisknivån för effekter på utvecklingen av hjärnan och nervsystemet (12 µg/L) (IMM 2017). Bland vuxna utan yrkesmässig exponering ligger halten av bly i blod i allmänhet mellan 5–30 µg/L (0.02–0.14 µmol/L) (Sällsten and Barregård 2014).

### Upptag, omsättning och biologisk mätning

Vid inandning tas bly upp till cirka 50 procent via lungorna, medan upptaget via magtarm-kanalen är cirka 15–20 procent. Efter upptaget återfinns nästan allt bly i de röda blodkropparna och transporteras sedan vidare med blodet till de flesta organ i kroppen. Bly utsöndras med urin och avföring, och halveringstiden för bly i blod, och de flesta andra organ i kroppen, är cirka 1½ månad. Bly som lagras upp i skelettet har en längre halveringstid (5–20 år), vilket innebär att när en pool av bly har lagrats upp i skelettet efter långvarig exponering (år), kommer blyhalten i blod att sjunka betydligt mer långsamt. Blodblyhalten (B-Pb) är den mest vanligt använda biomarkören för exponering, men blyhalten i ben används ofta i epidemiologiska studier eftersom den återspeglar långtidsexponering bättre än B-Pb (Skerfving and Bergdahl 2015).

## Hälsoeffekter

De toxiska effekterna av högradig exponering för bly har varit välkända sedan lång tid tillbaka. Vid akut förgiftning drabbas man av huvudvärk, irritabilitet och kolikartade buksmärtor (blykolik). I mindre allvarliga fall kan sömnbesvär, rastlöshet och koordinationssvårigheter uppträda, och hos mer svåra fall; akut psykos, medvetanderubbningar och epileptiska kramper. Vid lågradig exponering har effekter på det centrala och perifera nervsystemet, hämmad blodbildning och nedsatt njurfunktion rapporterats (EFSA 2010). Effekter på hjärt-kärlsystemet, inklusive en ökad risk för högt blodtryck har rapporterats vid måttligt förhöjda blodblynivåer (Gambelunghe et al. 2016). Vid långvarig, lågradig exponering ses en mer ospecifik klinisk bild med trötthet och nedsatt aptit.

Bly passerar över till fostret under graviditeten via moderkakan och utsöndras även via bröstmjölken. Blyhalten hos det nyfödda barnet är relaterat till moderns nivå, men något lägre. Det växande fostret och småbarn är mycket känsliga för bly och exponering tidigt i livet har kopplats till hämmad utveckling, försämrad intellektuell kapacitet (lägre IQ) och beteendestörningar (EFSA 2010). På gruppnivå har subtila men mätbara effekter på motorik och kognition påvisats vid blodblyhalter  $\leq 0.25 \mu\text{mol/L}$  (Skerfving och Bergdahl 2015). En ökad risk för beteendestörningar under barn- och ungdomsåren har också påvisats vid dessa halter i några studier. Något tröskelvärde har ännu inte kunnat fastställas utifrån dos-responsanalyser (Lanphear et al. 2005).

Några studier tyder på att blyexponering kan resultera i minskad fertilitet, en ökad risk för missfall, och minskad födelsevikt. Några av dessa effekter, såsom effekten på spermier och minskad fertilitet, har observerats vid blodblyhalter runt  $1,5\text{--}2,0 \mu\text{mol/L}$  (Skerfving 2005).

## Blyexponering i arbetsmiljön

Yrkesmässig exponering kan förekomma i blysmältverk, mässing- och bronsgjuterier, glasbruk, batterifabriker och anläggningar där objekt målade med blymönja bearbetas. Svetsning eller kapning av material som är målade i bly kan resultera i höga exponeringsnivåer. Svetsare som bearbetar material som innehåller bly utan användning av andningsskydd eller utsug har rapporterats ha mer än den dubbla halten av bly i blodet (Dössing och Paulev 1983). I en annan studie visades att arbetstagare som utförde olika arbetsuppgifter inom återvinningsindustrin hade förhöjd exponering för toxiska metaller, inklusive bly (Julander et al. 2014).

Yrkesmässig exponering sker främst genom inandning, men bly kan också absorberas genom mag-tarmkanalen genom kontaminering av livsmedel, snus, och cigaretter. Stora variationer i blodblyhalter kan förekomma vid samma lufthalter av bly på grund av individuella faktorer såsom tidigare blyexponering, olika stor bakgrundsexponering och skillnader

i blymetabolism. Effekterna av arbetsvillkor och arbetsmetoder på överföring av bly från hand till mun är också av stor betydelse.

### **Gränsvärden**

Försämring av prestation i neuropsykologiska tester har påvisats vid blodnivåer på 40 µg Pb/100 mL (1,9 µmol/L) och uppåt, och ett gränsvärde på 30 µg/100 mL (1,5 µmol/L) har rekommenderats (SCOEL 2002).

#### **Hygieniska och biologiska gränsvärden**

Det hygieniska gränsvärdet är 0,1 mg/m<sup>3</sup> för inhalerbart damm, och 0,05 mg/m<sup>3</sup> för respirabelt damm (Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1). De som yrkesmässigt exponeras för bly omfattas av ett övervakningssystem, vilket innebär regelbundna läkarundersökningar och biologisk exponeringskontroll av blyhalten i blodet, tillsammans med regler som föreskriver att de inte får arbeta om de uppnår höga blyhalter i blodet. Gränsvärdena för bly i blod är 0,5 µmol/L för kvinnor < 50 år, och 1,5 µmol/L för kvinnor > 50 år respektive för män (Arbetsmiljöverkets författningssamling, AFS: 2019:3). Gravida eller ammande kvinnor får inte sysselsättas i arbete med bly (Arbetsmiljöverkets författningssamling, AFS: 2007:5).

## **Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare exponerade för bly**

I den aktuella litteratursökningen ingick det initialt 805 artiklar. Vi inkluderade inte studier från allmänbefolkningen som var utsatta för blyexponering i omgivningsmiljön, eller blyexponering i prenatalperioden eller barndomen. 24 artiklar var översikter eller kan fungera som bakgrundsinformation för hälsoeffekter på grund av blyexponering. Slutligen valdes 53 studier ut för ytterligare utvärdering.

Totalt 37 artiklar uppfyllde inklusionskriterierna och ingick i den slutliga litteraturoversikten. Samtliga studier omfattade neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesmässig exponering för oorganiskt bly. Studier av arbetstagare som exponerats för organiskt bly inkluderades inte.

De flesta artiklarna var tvärsnittsstudier, men en studie rapporterade resultat från testning före och efter påbörjad exponering (Mantere et al. 1982). I denna studie presterade exponerade arbetstagare och kontroller lika vid den första undersökningen, men vid uppföljning två år senare var de exponerade arbetstagarnas prestationer sämre än kontrollgruppens, särskilt i Block Design testet, Santa Ana koordinationstest och Digit Span testet.



Khalil et al. (2009) rapporterade ett samband mellan kumulativ exponering för bly och försämrad kognitiv förmåga efter utvärdering med tester av spatial förmåga, inlärning och minne, och allmän intelligens särskilt bland arbetstagare > 55 år.

Vid summering av resultaten i tabellen fann man i 15 av 20 studier försämring av fingerfärdighet och manuell hastighet. Testerna som användes i dessa studier var Santa Ana-koordinationstest, Finger Tapping testet, Groved pegboard och Purdue pegboard. Mer positiva än negativa fynd registrerades också för spatial förmåga, verbalt minne och exekutiva funktioner tillsammans med självrapporterade symptom. I de flesta studier var samtliga deltagare män, men båda könen ingick i vissa studier. Resultaten rapporterades dock inte separat för män och kvinnor.

### **Resultat från andra litteraturöversikter**

Meyer-Baron och Seeber (2000) genomförde en metaanalys av 22 studier som omfattade yrkesmässig exponering med blodblyhalter < 70 µg/100 ml (3,4 µmol/L). Tretton tester från 12 studier ingick i analysen och försämrad prestation påvisades för testerna Block design, Logical Memory och Santa Ana; dessa tolkades som "små" effekter. Den försämring av prestation som var relaterad till exponeringen, uppskattades vara jämförbar med de förändringar av prestation som kan förväntas under upp till 20 år av åldrande.

I en efterföljande studie sammanfattade författarna resultaten från två olika metaanalyser med 24 utvalda publikationer (Seeber et al. 2002). Två av sex tester för inlärning och minne visade funktionsnedsättningar; Logical Memory och Visual Reproduction. Fyra av sju tester av uppmärksamhet och visuospatial informationsbearbetning visade nedsättningar (Simple Reaction, Attention Test d2, Block Design Picture Completion), liksom tre av fyra tester för fingerfärdighet och andra motoriska färdigheter (Santa Ana, Grooved Pegboard, och Eye-hand Coordination).

Goodman et al. (2002) genomförde en systematisk genomgång och metaanalys av 22 studier som omfattade exponeringsförhållanden på blodblyhalter < 70 µg/100 ml (3,4 µmol/L). Data extraherades endast för de tester som ingick i minst tre studier, och 22 tester uppfyllde inklusionskriterierna. Två tester (Digit Symbol och d-2 errors) visade signifikanta effekter i alla tre modeller som användes (fasta, viktade slumpmässiga och oviktade slumpmässiga).

I en nyligen genomförd översikt (Mason et al. 2014) pekar författarna på de negativa effekterna av blyexponering på visuospatial förmåga, tillsammans med samtidiga nedsättningar i intelligens, minne, hastighet i informationbearbetning, läsförståelse, och motorik.

## **Slutsatser**

Våra resultat tyder på försämring av fingerfärdighet och manuell tempo efter exponering för bly, vilket är i överensstämmelse med resultaten av Meyer-Baron och Seeber (2000), Seeber et al. (2002) och Mason et al. (2014). Negativa effekter på spatial förmåga rapporterades i alla fyra översikter medan minnesproblem rapporterades av Meyer-Baron och Seeber (2000), Seeber et al. (2002), och Mason et al. (2014). Försämring av kognitiva funktioner kan kvarstå efter avslutad exponering, och kan också orsaka progressiv kognitiv försämring med åldern (Khalil et al. 2009; Mason et al. 2014).

**Tabell 2. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för bly.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/ Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Haenninen H, et al. J Occup Med 1978 <sup>a</sup>	49/24	B;	2-9	-	+	+	+	-	+			+			+
Grandjean P, et al. Scand J Work Environ Health 1978	42/22	B; H; Y;	2 (median)	+	+	+	+	+	+			+			
Mantere P, et al. Neurobehav Toxicol Teratol. 1982 <sup>b</sup>	I: 24/33 II: 16/31	B; Y;	2		+	-	+	-				+			
Baker EL, et al. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1983 <sup>c</sup>	103/61	B; Y;	0.65	+		+		+	+						+
Hogstedt C, et al. Br J Ind Med. 1983	49/27	B; Y;	18	-		-		+	+	-	+	-			+
Baker EL, et al. Br J Ind Med. 1984 <sup>d</sup>	99/61	B; Y;	23.4	+			(+)	+							+
Baker EL, et al. Br J Ind Med. 1985 <sup>e</sup>	106/65; 43/34; 38/19	B; Y;	2	(+)	(+)	-	-	+				+			+
Williamsson AM, et al. Br J Ind Med. 1986	59/59	B;	2.1?		+	+	-	-	-				+		
Ryan CM, et al. Int J Neurosci. 1987 <sup>f</sup>	288/181	B;	NA	-	-		-	-	-			+			
Boey KW, et al. Toxicology. 1988 <sup>g</sup>	49/36	B;	NA	-	-	+	-	-			+	-			
Banks HA, et al. Sci Total Environ. 1988 <sup>g</sup>	13/18/-	B;	NA	+											
Pasternak G, et al. J Toxicol Clin Toxicol. 1989	24/29	B; A; Y;	2.8	-		-	+					+		+	+

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Blod (B), Ben (BO), Hår (H).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknad som År (Y).

Fortsättning **Tabell 2. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för bly.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Stollery BT, et al. Br J Ind Med. 1991	22/22/26/-	B; Y;	10.9/9.7/7.4	-		+	+	+	-		+				
Matsumoto T, et al. Environ Res. 1993 <sup>b</sup>	27-48/-	B;	NA									+			
Maizlish NA, et al. Occup Environ Med. 1995	43+45/-	B; Y;	4			-	-		-		-	-			+
Stollery BT, et al. Neurotoxicol Teratol. 1996	70 (22+22+26)/-	B;	NA								+				
Lindgren KN, et al. Occup Environ Med. 1996	467/-	Y; B;	17.7		-	+	-	+		+		+			
Chia SE, et al. Neurotoxicology 1997	50/97	B; Y;	8.8				+		-			+			-
Osterberg K, et al. Sci Total Environ. 1997	38 (19+19)/-	B; BO; Y;	10 (median)		-		-	-	-						-
Hänninen H, et al. Occup Environ Med. 1998 <sup>i</sup>	54 (28+26)/-	B; Y;	20.5+12.3		+	+	+	+			-	+			(+)
Lucchini R, et al. Neurotoxicology. 2000	66/86	B; Y;	8.1 (median)											+	+
Hwang KY et al. Environ Health Perspect. 2002	212/-	B; Y;	8.8	-		-	-	-	-	+	+	+			
Kumar P, et al. Vet Hum Toxicol. 2002	60/30	B;	NA		+		+		+						
Barth A, et al. Int Arch Occup Environ Health. 2002	47/53	B; Y;	11.7		+	-	+			+	-				
Fiedler N, et al. Am J Ind Med. 2003	40/33	BO; B;	NA			+	-	-	-	-	+	-			-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Blod (B), Ben (BO), Hår (H).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknad som År (Y).

Fortsättning **Tabell 2. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för bly.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Lindgren KN, et al. Arch Environ Health. 2003 <sup>l</sup>	40+40/-	B; Y;	22.2+23.2		-	-		+		-		-			
Schwartz BS, et al. Epidemiology 2005 <sup>k</sup>	576/-	B; BO;	NA			-	-			+	-	+		+	-
Bleeker ML, et al. Occup Environ Med. 2005	256/-	B; Y;	17.1					+							
Chuang HY, et al. Neurotoxicol Teratol. 2005	27/-	B; Y;	10.7	-		+	-	-	+			+			-
Winker R, et al. Int Arch Occup Environ Health 2006 <sup>l</sup>	47+48/-	B; Y;	11.7+10.5		+	-			-	+	-				
Chen SS, et al. J Occup Environ Med. 2005 <sup>m</sup>	33+28/62	B; Y;	6.9+6.3		+	+	+	+			+	+			+
Khalil N, et al. Neuropsychology 2009 <sup>n</sup>	83/51	B; BO; Y;	25	+	+			+		(+)					
Walsh KS, et al. Occup Environ Med. 2010	358/-	B; Y;	17							+					
Seo J, et al. PloS One 2014 <sup>o</sup>	31/34	B; Y;	8.5				+								
Seo J, et al. Neurotoxicology 2015 <sup>o</sup>	43/41	B; Y;	7.9							+					
Ravibaku K, et al. Int J Occup Environ Med 2015	146/-	B; Y;	13.2			+	-				(+)				
Fenga C, et al. J Prev Med Hyg. 2016	40/40	B; Y;	4.3				+			+		+			+
<b>Antal studier med + / -</b>				5+; 8-	10+; 1(+); 5-	11+; 9-	12+; 1(+); 12-	12+; 7-	7+; 9-	8+; 1(+); 4-	11+; 1(+); 9-	15+; 5-	1+;	3+;	10+; 1(+); 4-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Blod (B), Ben (BO), Hår (H).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknad som År (Y).

## Noter

- a. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna (med undantag för neurotism; EPI-C), även om sådana skillnader förekom inom den exponerade gruppen.
- b. Exponerade forskningspersoner och kontroller undersöktes före och två år efter att de påbörjat arbetet.
- c. Kontrollerna var något äldre och högre utbildade än exponerade arbetstagare. Prospektiv studie. Resultat från baslinjen presenteras.
- d. Deltagarna är samma som i studien av Baker et al. 1983. I denna artikel presenteras resultat efter ett år.
- e. Deltagarna är samma som i studien av Baker et al. 1983. I denna artikel presenteras resultat efter två år. Signifikanta exponerings-responssamband påvisas. Utvärdering efter minskad exponering visade förbättring i POMS.
- f. Författarna gjorde en diskriminantanalys för att hitta den bästa kombinationen för detektion av neurotoxiska effekter från blyexponering.
- g. Deltagarna klassificerades som medel (n = 13) och lågt exponerade för bly (n = 18) och testades fyra gånger under ett år och med ytterligare klassificering beroende på förändringar i blodnivåer.
- h. Finger tapping testet utvärderades vid fyra olika tillfällen.
- i. Effekter/utfall studerades i två undergrupper med tidigare hög = 28 eller låg = 26 exponering, samt aktuell låg exponering.
- j. Effekter/utfall studerades i två undergrupper med tidigare hög, och nuvarande hög = 40 och låg = 40 exponering.
- k. Longitudinell studie.
- l. Arbetare med aktuell exponering = 47 och arbetare med tidigare exponering = 48 jämfördes.
- m. De exponerade arbetstagarna delades upp i medel = 33 och låg exponering = 28.
- n. En tidigare kohort som undersöktes på nytt 22 år senare.
- o. Neuropsykologiska tester utfördes under fMRI.

## Referenser

Arbete och hälsa. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVI. Ed. Johan Montelius, Criteria Group for Occupational Standards. National Institute for Working Life, Report 2005:17, Stockholm, Sweden.

Arbetsmiljöverket. Gravida och ammande arbetstagare, föreskrifter. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2007:5.

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Arbetsmiljöverket. Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2019:3.

Baker EL, White RF, Pothier LJ, Berkey CS, Dinse GE, Travers PH, Harley JP, Feldman RG. Occupational lead neurotoxicity: improvement in behavioral effects after reduction of exposure. *Br J Ind Med* 1985;42(8):507-516.

Baker EL, Feldman RG, White RF, Harley JP, Niles CA, Dinse GE, Berkey CS. Occupational lead neurotoxicity: a behavioral and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *Br J Ind Med* 1984;41(3):352-361.

Baker EL, Feldman RG, White RF, Harley JP. The role of occupational lead exposure in the genesis of psychiatric and behavioral disturbances. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983; 303:38-48.

Banks HA, Stollery BT. The longitudinal evaluation of verbal-reasoning in lead workers. *Sci Total Environ* 1988;71(3):469-476.

Barth A, Schaffer AW, Osterode W, Winker R, Konnaris C, Valic E, Wolf C, Rüdiger HW. Reduced cognitive abilities in lead-exposed men. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75(6):394-398.

Bleecker ML, Ford DP, Lindgren KN, Hoese VM, Walsh KS, Vaughan CG. Differential effects of lead exposure on components of verbal memory. *Occup Environ Med* 2005;62(3):181-187.

Boey KW, Jeyaratnam J. A discriminant analysis of neuropsychological effect of low lead exposure. *Toxicology* 1988;49(2-3):309-314.

Chen SS, Chen TJ, Lin CH, Tseng YT, Lai SL. Neurobehavioral changes in Taiwanese lead-exposed workers. *J Occup Environ Med* 2005;47(9):902-908.

Chia SE, Chia HP, Ong CN, Jeyaratnam J. Cumulative blood levels and neurobehavioral test performance. *Neurotoxicology* 1997;18(3):793-803.

Chuang HY, Chao KY, Tsai SY. Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels--a prospective study on lead workers. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27(3):497-504.

Dössing M, Paulev DE. Blood- and air-lead concentrations during five years of occupational exposure: the effectiveness of an occupational hygiene programme and problems due to welding operations. *Ann Occup Hyg* 1983; 27(4):367-372.

EFSA. Scientific opinion on lead in food. *EFSA Journal*. 2010; 884:1570.

European Commission. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) for Lead and its inorganic compounds. SCOEL 2002.

Fiedler N, Weisel C, Lynch R, Kelly-McNeil K, Wedeen R, Jones K, Udasin I, Ohman-Strickland P, Gochfeld M. Cognitive effects of chronic exposure to lead and solvents. *Am J Ind Med* 2003;44(4):413-423. Erratum in: *Am J Ind Med*. 2004;45(4):391.

- Fenga C, Gangemi S, Alibrandi A, Costa C, Micali E. Relationship between lead exposure and mild cognitive impairment. *J Prev Med Hyg* 2016;57(4):E205–E210.
- Gambelunghe A, Sallsten G, Boné Y, Forsgard N, Hedblad B, Nilsson P, Fagerberg B, Engström G, Barregard L. Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population based cohort. *Env Res* 2016; 149: 157-163.
- Goodman M, LaVerda N, Clarke C, Foster ED, Iannuzzi J, Mandel J. Neurobehavioral testing in workers occupationally exposed to lead: systematic review and meta-analysis of publications. *Occup Environ Med* 2002 Apr; 59(4): 217-223.
- Grandjean P, Arnvig E, Beckmann J. Psychological dysfunctions in lead-exposed workers. Relation to biological parameters of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1978;4(4):295–303.
- Harari F, Maxe L, Vahter M. Lithium, boron, cesium and other potentially toxic metals in Swedish well water. IMM-rapport 1/2017, Karolinska Institutet, 2017.
- Hogstedt C, Hane M, Agrell A, Bodin L. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. *Br J Ind Med* 1983;40(1):99–105.
- Hwang KY, Lee BK, Bressler JP, Bolla KI, Stewart WF, Schwartz BS. Protein kinase C activity and the relations between blood lead and neurobehavioral function in lead workers. *Environ Health Perspect* 2002;110(2):133–138.
- Hänninen H, Aitio A, Kovala T, Luukkonen R, Matikainen E, Mannelin T, Erkkilä J, Riihimäki V. Occupational exposure to lead and neuropsychological dysfunction. *Occup Environ Med* 1998;55(3):202–209.
- Haenninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M. Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J Occup Med* 1978; 20(10):683–689.
- Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet. Miljöhälsorapport 2017. Kap 7. Miljöföreningar och kemikalier. Folhälsomyndigheten 2017.
- Julander A, Formal recycling of e-waste leads to increased exposure to toxic metals: An occupational exposure study from Sweden. *Environ Int* 2014; 73:243–751.
- Khalil N, Morrow LA, Needleman H, Talbott EO, Wilson JW, Cauley JA. Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. *Neuropsychology* 2009;23(1):10–19.



Kumar P, Husain SG, Murthy RC, Srivastava SP, Anand M, Ali MM, Seth PK. Neuropsychological studies on lead battery workers. *Vet Hum Toxicol* 2002;44(2):76-78.

Lanpear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R. Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113(7):894-899.

Lindgren KN, Ford DP, Bleecker ML. Pattern of blood lead levels over working lifetime and neuropsychological performance. *Arch Environ Health* 2003;58(6):373-379.

Lindgren KN, Masten VL, Ford DP, Bleecker ML. Relation of cumulative exposure to inorganic lead and neuropsychological test performance. *Occup Environ Med* 1996;53(7):472-477.

Lucchini R, Albini E, Cortesi I, Placidi D, Bergamaschi E, Traversa F, Alessio L. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology* 2000;21(5):805-811.

Maizlish NA, Parra G, Feo O. Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to inorganic lead. *Occup Environ Med* 1995;52(6):408-414.

Mantere P, Hänninen H, Hernberg S. Subclinical neurotoxic effects: two-year follow-up studies with psychological tests methods. *Neurobehav Toxicol* 1982;4(6):725-727.

Mason LH, Harp JP, Han DY. Pb Neurotoxicity: Neuropsychological effects of lead toxicity. *BioMed Research Int* 2014; 2014:840547.

Matsumoto T, Fukaya Y, Yoshitomi S, Arafuka M, Kubo N, Ohno Y. Relations between lead exposure and peripheral neuromuscular functions of lead-exposed workers - results of tapping test. *Environ Res* 1993;61(2):299-307.

Meyer-Baron M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations <70 microg/100 ml. *Arch Toxicol* 2000; 73(10-11):510-518.

Osterberg K, Börjesson J, Gerhardsson L, Schütz A, Skerfving S. A neurobehavioral study of long-term occupational inorganic lead exposure. *Sci Total Environ* 1997;201(1):39-51.

Pasternak G, Becker CE, Lash A, Bowler R, Estrin WJ, Law D. Cross-sectional neurotoxicology study of lead-exposed cohort. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27(1-2):37-51.

Ravibabu K, Barman T, Rajmohan HR. Serum neuron-specific enolase, biogenic amino-acids and neurobehavioral function in lead-exposed workers from lead-acid battery manufacturing process. *Int J Occup Environ Med* 2015;6(1):50-57.

Ryan CM, Morrow L, Parkinson D, Bromet E. Low level lead exposure and neuropsychological functioning in blue collar males. *Int J Neurosci* 1987;36(1-2):29-39.

Schwartz BS, Lee BK, Bandeen-Roche K, Stewart W, Bolla K, Links J, Weaver V, Todd A. Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 2005;16(1):106-113.

Seeber A, Meyer-Baron M, Schäper M. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol* 2002; 76:137.

Seo J, Lee BK, Jin SU, Jang KE, Park JW, Kim YT, Park SJ, Jeong KS, Park J, Kim A, Kim Y, Chang Y. Altered executive function in the lead-exposed brain: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurotoxicology* 2015; 50:1-9.

Seo J, Lee BK, Jin SU, Park JW, Kim YT, Ryeom HK, Lee J, Suh KJ, Kim SH, Park SJ, Jeong KS, Ham JO, Kim Y, Chang Y. Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function. *PLoS One* 2014;9(8): e105308.

Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Eds). *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Academic Press, 2015:911-967.

Skerfving S. Inorganic lead - an update 1991-2004. *Criteria Document for Swedish Occupational Standards*. Arbete och Hälsa 2005:3.

Stollery BT. Reaction time changes in workers exposed to lead. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18(4):477-483.

Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, Lee WR. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 1991;48(11):739-749.

Walsh KS, Celio MA, Vaughan CG, Lindgren KN, Bleecker ML. Executive function modifies the relationship between occupational lead exposure and complex figure test performance. *Occup Environ Med* 2010;67(10):673-678.

Williamsson AM, Teo RK. Neurobehavioral effects of occupational exposure to lead. *Br J Ind Med* 1986;43(6):374-380.

Winker R, Ponocny-Seliger E, Rüdiger HW, Barth A. Lead exposure levels and duration of exposure absence predict neurobehavioral performance. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;79(2):123-127.

### 4.3 Mangan

Mangan (Mn) är den femte vanligast förekommande metallen i den naturliga miljön och omfattar cirka 0,1% av jordskorpan. Det är en silvergrå metall som liknar järn. Mangan (densitet 7,2 – 7,4) förekommer i nästan alla typer av jord. Metalliskt mangan används främst i stålproduktion för att förbättra hårdhet, styvhet och styrka. Mangan används också i bekämpningsmedel mot svamp (maneb/mancozeb). Mangan har också använts som en bränsletillsats för att öka oktannivån i bensin, men denna användning är för närvarande begränsad i omfattning i "den utvecklade världen" (Lucchini et al. 2015).

Mangan är ett viktigt spårämne, men också ett neurotoxiskt ämne (Bast-Pettersen et al. 2004). Den mänskliga kroppen innehåller cirka 12 mg mangan, mestadels i benmassan. Den huvudsakliga källan till mangan hos personer som inte är yrkesmässigt exponerade är kosten. Variationer i manganintaget kan till stor del förklaras av skillnader i kostvanor. De högsta koncentrationerna av mangan förekommer i nötter, spannmål och grönsaker. Intaget är högre hos populationer som har en hög konsumtion av te. Den andel som absorberas från magtarmkanalen är ganska låg (3–5%).

Den mängd mangan som absorberas är beroende av personens järnstatus. Järnbrist ökar upptaget från magtarmkanalen. Det ömsesidiga beroendet mellan järn och mangan kan förklaras av det faktum att järn och mangan absorberas av samma transportsystem. Både mangan i form av  $Mn^{2+}$  och järn i form av  $Fe^{2+}$  binds av serotransferrin och konkurrerar om bindning till detta protein i kroppen (Lucchini et al. 2015). Det har föreslagits att mangan passerar blod-hjärnbarriären via järntransportsystemet. Mangan omsätts snabbt i hjärnan, så tidigare förhöjda nivåer av mangan behöver inte nödvändigtvis finnas kvar i hjärnvävnad som har varit påverkad av mangan. Hos människor med manganförgiftning har skador på nervceller observerats främst i globus pallidus och ofta i striatum och subthalamiska kärnor (Ellingsen et al. 2008).

Hög, långvarig yrkesmässig exponering kan orsaka manganism. I den internationella klassifikationen av sjukdomar (ICD 10) klassificeras manganism som T 57.2. I inledningsskedet av sjukdomen beskrivs symptom som involverar neurologiska och psykiatriska tecken och symptom. I slutskedet, som först beskrevs av Couper (1837), uppträder en allvarlig neurologisk försämring som påverkar främst det motoriska systemet. Manganism utvecklas gradvis, ofta med psykiska symptom och motorisk påverkan som liknar symptom och tecken som observerats vid idiopatisk Parkinsons sjukdom (PD) (Calne et al. 1994).

### **Parkinsons sjukdom och manganism**

Parkinsons sjukdom är en progressiv, degenerativ sjukdom som främst påverkar det motoriska systemet. År 1817, beskrev läkaren James Parkinson fem patienter med "shaking palsy". Sjukdomen bär nu hans namn.

Vid Parkinsons sjukdom anses dessa symptom vara kardinalsymptom: vilotremor, förlångsammade rörelser (bradykinesi), muskelstelhet (rigiditet), och postural instabilitet. Det första tecknet är ofta en vilotremor i händerna som vanligtvis börjar i bara en hand (asymmetri). Parkinsons sjukdom är en relativt vanlig sjukdom som är förknippad med en 1–2% livstidsrisk att utveckla tillståndet (Olanow 2004).

De motoriska symptom som ses vid Parkinsons sjukdom är resultatet av reducerade dopaminnivåer i hjärnans caudatus och putamen, som ett resultat av degeneration av dopaminerga neuroner i substantia nigra pars compacta (SNc). I ett tidigt skede kan de kliniska symptomen vid Parkinsons sjukdom signifikant lindras av behandling med levodopa (L-dopa). Levodopa är substrat för syntesen av dopamin, den neurotransmittor som minskar vid Parkinsons sjukdom (Guilarte 2010).

Till skillnad från de som lider av Parkinsons sjukdom har personer med manganism specifika gång- och balanssvårigheter, rubbningar i talet, och liten eller ingen förbättring på levodopa. Manganinducerad motorisk dysfunktion är inte lateraliserad, och patienter med manganism drabbas av vilotremor i mindre grad.

Det har diskuterats huruvida exponering för mangan kan orsaka Parkinsons sjukdom, men denna teori har nu lämnats (Olanow 2004; Guilarte 2010).

## **Yrkesmässig exponering för mangan**

De största manganfyndigheterna finns i Sydafrika, Kina, Australien, Gabon, Brasilien och Indien. Gruvdriften av manganmalm sker i grunda underjordiska gruvor eller i öppna gropar. Den huvudsakliga industriella användningen av manganmalm är i produktionen av manganjärn (FeMn) och kisel-mangan (SiMn). Norge har utnyttjat sina hydroelektriska resurser för att utveckla en av de viktigaste ferrolegeringsindustrierna i världen. I Norge finns bearbetningsanläggningar i Sauda, Kvinesdal och Porsgrunn.

Svetsare som svetsar i rostfritt stål exponeras för mangan på grund av tillsats av manganlegeringar för att förbättra hårdheten och styrkan i stålet. Exempel på andra yrkesexponeringar är tillverkning av alkaliska batterier, glasproduktion, manganoxid och saltproduktion. För att

skydda arbetstagarna mot negativa neurologiska effekter har SCOEL rekommenderat hygieniska gränsvärden för mangan i luft: 0,2 mg/m<sup>3</sup> (inhalerbar fraktion) och 0,05 mg/m<sup>3</sup> (respirerbar fraktion) (SCOEL 2011).

**Hygieniska gränsvärden (Sverige):** 0,2 mg/m<sup>3</sup> (inhalerbar fraktion) och 0,05 mg/m<sup>3</sup> (respirabel fraktion) (Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) 2018:1.

## Neuropsykologiska effekter hos arbetstagare som exponeras för mangan

Totalt identifierades 603 artiklar i litteratursökningen. Av dessa valdes 109 ut för vidare utvärdering. 40 studier konstaterades uppfylla inkluderingskriterierna och inkluderades i tabellen. Studier som enbart rapporterade symptom, till exempel Sjögren et al. (1990), inkluderades inte. Bland övriga studier som inte inkluderades var sådana där forskningspersonerna var inblandade i en rättsprocess, när detta tydligt angavs i artikeln. Ett exempel på det är studien av Bowler et al. (2003) som omfattar 81 svetsare från olika svetsverkstäder och industrier i Texas. Vi inkluderade inte heller studien av de 43 San Francisco Bay Bridge-svetsarna (Bowler et al. 2007 a). Resultat från personerna i denna studie presenteras också i Bowler et al. 2007 b och Bowler et al. 2011. Vi inkluderade inte heller studier av invånare som bor i samhällen där miljöexponering har inträffat.

I en metaanalys, som omfattade åtta epidemiologiska studier av manganexponerade arbetstagare, var långsammare responstid det mest distinkta fyndet. Hastigheten i att utföra enkla, repetitiva och sekventiella rörelser reducerades, men endast en tremorvariabel påverkades; en mer okoordinerad tremor sågs bland de exponerade arbetarna (Meyer-Baron et al. 2013).

Få epidemiologiska, neuropsykologiska studier av patienter finns tillgängliga. I en studie där patienter som diagnostiserats med manganism undersöktes med ett neuropsykologiskt testbatteri och därefter jämfördes med en grupp patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom, observerades flera skillnader mellan de två grupperna. Patienter med manganism hade svår bradykinesi och balansrubbningar, men endast lite positionstremor. Däremot hade patienter med Parkinsons sjukdom signifikant postural tremor och bradykinesi, men endast smärre balansrubbningar. Patienterna med Parkinsons sjukdom visade lateraliserad nedsättning (en fot eller hand presterade bättre än den andra i olika neurologiskt betingade tester). Det fanns ingen indikation på lateraliserad nedsättning hos manganismpatienter (Ellingsen et al. 2019).

## **Slutsatser**

Vid summering av resultaten i tabell 3 är fingerfärdighet, tremor, och andra motoriska färdigheter tillsammans med hastighet i informationsbearbetning de mest dominerande fynden. Flera studier rapporterar subjektiva symptom. Minnesproblem eller tecken på intellektuell försämrad funktion finns sällan. Resultaten tyder på att personer som utsätts för mangan tenderar att ha problem med motoriska funktioner snarare än kognitiv funktion. Det är i linje med metaanalysen av Meyer-Baron et al. (2013). Det är också i överensstämmelse med resultaten i studien av patienter som diagnostiserats med manganism (Ellingsen et al. 2019), där dessa funktioner, tillsammans med en långsammare reaktionstid och uppmärksamhet/arbetsminne var de drabbade funktionerna.

**Tabell 3. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för mangan.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/ Referenter	Typ av exponerings karaktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Roels H, et al. Am J Ind Med. 1987	141/104	Y; B; U;	7.1	+				+			+		+	+	+
Iregren A. Neurotoxicol Teratol. 1990 <sup>a</sup> Wennberg A, et al. Scand J Work Environ Health. 1991 <sup>a</sup>	30/60		9.9	(+)			(+)			-	+	+			+
Hua MS, et al. J Clin Exp Neuropsychol. 1991	17/19	Y; B; U;	11.9	-	-	-	-	-	-			-			
Roels HA et al. Br J Ind Med. 1992	92/101	Y; A; B; U;	5.3					-			+		+	+	-
Chia SE, et al. Scand J Work Environ Health. 1993	17/17	Y; A; B; U;	7.4				+		+			-	+	+	+
Mergler D, et al. Environ Res. 1994	115? 74/74	Y; A; B; U;	19.4	-			(+)			+	-	+	+	+	+
Lucchini R. et al. Scand J Work Environ Health. 1995 <sup>b</sup>	61/87	Y; B; U;	11.8; - 13.8	+			+	+			-	+	+		
Sjögren B, et al. Occup Environ Med. 1996 <sup>c</sup>	12/13	Y; B; U;	19.5	-			-	-			-	+		+	+
Hochberg F, et al. Neurology. 1996	27/32		>5									+	+	+	
Lucchini R. et al. Environ Res. 1997;	35/37	Y; A; B; U;	14.5										+	+	
Roels HA, et al. Neurotoxicology. 1999 <sup>d</sup>	24/39	Y; A;	13.5 (?)								+		+	+	
Lucchini R, et al. Neurotoxicology. 1999	61/87	A; B; U;	11?				+	+			-		+	+	+
Crump KS, & Rousseau. Neurotoxicology. 1999	213/-	B; U;	>11					-			+		+		

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

Fortsättning **Tabell 3. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för mangan.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/ Referenter	Typ av exponerings karaktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tre-mor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Gibbs et al. Neurotoxicology. 1999	75/ 73	Y; A;	12.7								-	-	-	-	-
Myers JE et al. Neurotoxicology. 2003	509/ 67	Y; A; B; U;	18.2			+	+		(+)		-	+	-		
Bast-Pettersen R. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2004	100/ 100	Y; A; B; U;	20.2	(+)		-	-		-	-	-	-	+	-	-
Yuan H et al. Life Sciences 2006	68/ 42	Y; A; B;	16			-	-		-		-	-		-	+
Bowler et al. Neurotoxicology 2006 <sup>e</sup>	47		17.6-30.1	+	-	+	-	-	+	-		+		+	+
Blond M, Netterstrøm B. Neurotoxicology. 2007	51-53/ 97-106	Y; A; B;	24		(+)	-	-	-	-						
Blond M, et al. Neurotoxicology. 2007	60/ 14	Y; A; B;	24								-	-	-	-	
Bouchard M, et al. Am J Ind Med. 2007 <sup>f</sup> Bouchard M, et al. Neurotoxicology. 2008 <sup>f</sup> Park RM et al. Neurotoxicology. 2014 <sup>f</sup>	77/ 81	Y; A; B; U;	15.3 /14.4			+	-		-	+		(+)	-	+	+
Ellingsen DG, et al. Neurotoxicology. 2008 <sup>g</sup>	96/96	Y; A; B; U;	13.5			+	+					+	+	-	-
Cowan DM et al. Neurotoxicology. 2009	217/ 106	A; B;	-?						-			(+)	-	-	-
Chang Y, et al. Neuroimage. 2010 Chang Y. et al. Neurotoxicology 2013	23-40/ 21-26	Y; A; B;	20.5	-		(+)//+	+	+	+	+		+			
Laohaudomchok W et al. Neurotoxicol. 2011	46/-	A;	>1								+	-		-	+

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).



Fortsättning **Tabell 3. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för mangan.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Summers MJ et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2011 <sup>b</sup>	143	A;	? (CEI)		-	+				+					
Sanchez-Ramos J et al. Int J Environ Res Public Health. 2011 <sup>i</sup>	37/-	Y;	25.6										+		
Wastensson G et al. Int Arch Occup Environ Health. 2012	17/ 19	Y; A;	28.1									+	-	-	
Ellingsen DG et al. Neurotoxicol Teratol. 2014 <sup>i</sup>	137/137	Y; A; B; U;	16.6			+	+				+	+		-	+
Ellingsen DG, et al. Neurotoxicology. 2015	63/65	Y; A; B; U;	19.5			-	-					+	+	+	+
Hassani H et al. Ind Health. 2016 <sup>k</sup>	58/30	Y; A; B; U;	7.0/ 9.2						+	+	+				+
Seo J et al. Neurotoxicol Teratol. 2016 <sup>l</sup>	53/44	Y; A; B;	16.7							+					
van Thriel C et al. Arch Toxicol. 2017	50/28	Y; A; B;	26-27							-	-				
Pesch B et al. Ann Work Expo Health. 2017	990?/-	Y; A; B;	20									+	-	+	
<b>Antal studier med + / -</b>				3+ /2(+)/4-	0+ /1(+) /3-	11+ /1(+) /6-	7+ /10-	2+ /5-	4+ /1(+) /6-	6+ /4-	9+ /10-	14+ /2(+) /7-	12+ /7-	14+ /9-	14+ /5-
<b>Epidemiologisk patientstudie av arbetare som diagnosticerats med manganism:</b>															
Ellingsen et al. Int Arch Occup Environ Health 2019 <sup>m</sup>	34/43	Y; B; U;	23.7			+	+				+	+	+	+	+

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

## Noter

- a. Iregren A. 1990 and Wennberg A, et al. 1991: resultaten publicerades i två olika tidskrifter år 1990 och 1991.
- b. Lucchini R. et al. Scand J Work Environ Health. 1995: kontrollgruppen presterade mycket bättre i ett test av ordförråd, vilket indikerar att kontrollgruppen inte var adekvat som jämförelsegrupp.
- c. Sjögren B, et al. Occup Environ Med. 1996: endast 12 manganexponerade svetsare ingick, nästan en fallstudie.
- d. Roels HA, et al. Neurotoxicology. 1999: Detta är en 8-årig uppföljningsstudie av Roels et al. 1987.
- e. Bowler RM et al. Neurotoxicology 2006: Forskningspersonerna var patienter/hade mentala, medicinska och neurologiska besvär som föranledde remittering för en omfattande utvärdering. Det är oklart om de också var inblandade i en rättsprocess. Det är tveksamt huruvida de borde inkluderas i tabellen.
- f. Bouchard M, et al. Am J Ind Med. 2007; Bouchard M, et al. Neurotoxicology. 2008, och Park RM et al. 2014, är samtliga uppföljningsstudier av Mergler et al. 1994-studien.
- g. Ellingsen DG, et al. Neurotoxicology. 2008 inkluderade också en grupp patienter med manganism. Resultaten presenteras i studien från 2019.
- h. Summers MJ et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2011: i studien beräknas CEI på individuell basis, men ingen information om exponeringår etc ges.
- i. Sanchez-Ramos J et al. Int J Environ Res Public Health. 2011: studien har flera metodologiska svagheter, inklusive självselektion.
- j. Ellingsen DG et al. Neurotoxicol Teratol. 2014: studien omfattar forskningspersoner från studien 2008, men med en större grupp; N = 137 forskningspersoner i varje grupp.
- k. Hassani H et al. Ind Health. 2016: kontrollgruppen var kontorsarbetare, vilket kan innebära att de är mindre lämpliga som referensgrupp.
- l. Seo J et al. Neurotoxicol Teratol. 2016: fyndet av försämrade exekutiva funktioner i den exponerade gruppen är förvirrande, eftersom svetsare hade samma problem med deltestet "Color" som med deltestet "Color of Color Word", vilket tyder på att problemen var att tolka färgerna, och inte någon "Stroop effekt".
- m. Ellingsen et al. Int Arch Occup Environ Health 2019 är en studie av tidigare svetsare som har utvecklat manganism. Deras resultat jämförs med en kontrollgrupp. En grupp patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom ingår också i studien, men presenteras inte här.

## Referenser

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. Int Arch Occup Environ Health 2004 May;77(4):277-287.

- Blond M, Netterstrom B. Neuromotor function in a cohort of Danish steel workers. *Neurotoxicology* 2007 Mar;28(2):336-44.
- Blond M, Netterstrom B, Laursen P. Cognitive function in a cohort of Danish steel workers. *Neurotoxicology* 2007 Mar;28(2):328-335.
- Bouchard M, Mergler D, Baldwin ME, Panisset M. Manganese cumulative exposure and symptoms: a follow-up study of alloy workers. *Neurotoxicology* 2008 Jul;29(4):577-583.
- Bouchard M, Mergler D, Baldwin M, Panisset M, Bowler R, Roels HA. Neurobehavioral functioning after cessation of manganese exposure: a follow-up after 14 years. *Am J Ind Med* 2007 Nov;50(11):831-840.
- Bouchard M, Mergler D, Baldwin M, Panisset M, Roels HA. Neuropsychiatric symptoms and past manganese exposure in a ferro-alloy plant. *Neurotoxicology* 2007 Mar;28(2):290-297.
- Bowler RM, Gocheva V, Harris H, Ngo L, Abdelouahab N, Wilkinson J, Hubbard J, Doty R, Park R, Roels HA. Prospective Study of Neurotoxic Effects in Manganese-exposed Bridge Construction Welders. *Neurotoxicology* 2011 32:596-605.
- Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Booty A, Hartney C, Roels HA. Neuropsychological sequelae of exposure to welding fumes in a group of occupationally exposed men. *Int J Hyg Environ Health* 2003 Oct;206(6):517-529.
- Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA. Manganese exposure: neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology* 2006 May;27(3):315-326.
- Bowler <sup>a</sup> RM, Roels HA, Nakagawa S, Drezgic M, Diamond E, Park R, Koller W, Bowler RP, Mergler D, Bouchard M, Smith D, Gwiazda R, Doty RL. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med* 2007 Mar;64(3):167-177.
- Bowler <sup>b</sup> RM, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA, Park RM, Diamond E, Mergler D, Bouchard M, Bowler RP, Koller W. Sequelae of fume exposure in confined space welding: a neurological and neuropsychological case series. *Neurotoxicology* 2007 Mar;28(2):298-311.
- Calne DB, Chu N-S, Huang C-C, Lu C-S, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 1994; 44:1583-1586.
- Chang Y, Jin SU, Kim Y, Shin KM, Lee HJ, Kim SH, Ahn JH, Park SJ, Jeong KS, Weon YC, Lee H. Decreased brain volumes in manganese-exposed welders. *Neurotoxicology* 2013 Jul; 37:182-189.

Chang Y, Lee JJ, Seo JH, Song HJ, Kim JH, Bae SJ, Ahn JH, Park SJ, Jeong KS, Kwon YJ, Kim SH, Kim Y. Altered working memory process in the manganese-exposed brain. *Neuroimage* 2010 Dec;53(4):1279-1285.

Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J, Tian CS. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993 Aug;19(4):264-270.

Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol* 1837; 1:41-42.

Cowan DM, Zheng W, Zou Y, Shi X, Chen J, Rosenthal FS, Fan Q. Manganese exposure among smelting workers: relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neurobehavioral alterations. *Neurotoxicology* 2009 Nov;30(6):1214-1222.

Crump KS, Rousseau P. Results from eleven years of neurological health surveillance at a manganese oxide and salt producing plant. *Neurotoxicology* 1999 Apr-Jun;20(2-3):273-286.

Ellingsen DG, Chashchin M, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Thomassen Y, Chashchin V. A follow-up study of neurobehavioral functions in welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 2015 Mar; 47:8-16.

Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology*. 2008 Jan;29(1):48-59.

Ellingsen DG, Kusraeva Z, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. The interaction between manganese exposure and alcohol on neurobehavioral outcomes in welders. *Neurotoxicol Teratol* 2014 Jan-Feb; 41:8-15.

Ellingsen DG, Shvartsman G, Bast-Pettersen R, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. Neurobehavioral performance of patients diagnosed with manganism and idiopathic Parkinson disease. *Int Arch Occup Environ Health* 2019 Apr;92(3):383-394.

European Commission. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) for manganese and inorganic manganese compounds. SCOEL 2011.

Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, et al. Focused medical surveillance: A search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 1999; 20:299-314.

Guilarte TR. Manganese and Parkinson's Disease: A Critical Review and New Findings. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1071-1080.

Hassani H, Golbabaie F, Shirkhanloo H, Tehrani-Doust M. Relations of biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects among welders and ferroalloy smelters. *Ind Health* 2016;54(1):79–86.

Hochberg F, Miller G, Valenzuela R, McNelis S, Crump KS, Covington T, Valdivia G, Hochberg B, Trustman JW. Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 1996 Sep;47(3):788–795.

Hua MS, Huang CC. Chronic occupational exposure to manganese and neurobehavioral function. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991 Jul;13(4):495–507.

Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol.* 1990 Nov-Dec;12(6):673–675.

Laohaudomchok W, Lin X, Herrick RF, Fang SC, Cavallari JM, Shrairman R, Landau A, Christiani DC, Weisskopf MG. Neuropsychological effects of low-level manganese exposure in welders. *Neurotoxicology* 2011 Mar;32(2):171–179.

Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S, Alessio L. Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology* 1999 Apr-Jun;20(2–3):287–297.

Lucchini RG, Aschner M, Kim Y, Saric M. Manganese. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Eds.). *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Academic Press, 2015:547–564.

Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D, Apostoli P. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997;73(1–2):175–180. Erratum in: *Environ Res* 1997 Nov;75(2):187.

Lucchini R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A, Alessio L. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1995 Apr;21(2):143–149.

Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Bélanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A, Martin L. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res.* 1994 Feb;64(2):151–180.

Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, Lucchini R, Albini E, Bast-Petersen R, et al. The neurobehavioral impact of manganese – results and challenges obtained by a meta-analysis of individual participant data. *Neurotoxicology* 2013; 36:1–9.

Myers JE, Thompson ML, Ramushu S, Young T, Jeebhay MF, London L, Esswein E, Renton K, Spies A, Bouille A, Naik I, Iregren A, Rees DJ. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 2003 Dec;24(6):885–894.

Olanow CW. Manganese-induced manganism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004 Mar; 1012:209–223.

Park RM, Bouchard MF, Baldwin M, Bowler R, Mergler D. Respiratory manganese particle size, time-course and neurobehavioral outcomes in workers at a manganese alloy production plant. *Neurotoxicology* 2014 Dec; 45:276–284.

Pesch B, Casjens S, Weiss T, Kendzia B, Arendt M, Eisele L, Behrens T, Ulrich N, Pundt N, Marr A, Robens S, Van Thriel C, Van Gelder R, Aschner M, Moebus S, Dragano N, Brüning T, Jöckel KH. Occupational Exposure to Manganese and Fine Motor Skills in Elderly Men: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Work Expo Health* 2017 Nov 10;61(9):1118–1131.

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992 Jan;49(1):25–34.

Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanescu D. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 1987;11(3):307–327. Erratum in: *Am J Ind Med* 1987;12(1):119–20.

Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, Robert A, Lison D. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 1999 Apr-Jun;20(2–3):255–271.

Sanchez-Ramos J, Reimer D, Zesiewicz T, Sullivan K, Nausieda PA. Quantitative analysis of tremors in welders. *Int J Environ Res Public Health* 2011 May;8(5):1478–1490.

Seo J, Chang Y, Jang KE, Park JW, Kim YT, Park SJ, Jeong KS, Kim A, Kim SH, Kim Y. Altered executive function in the welders: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurotoxicol Teratol* 2016 Jul-Aug; 56:26–34.

Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br J Ind Med* 1990 Oct;47(10):704–707.

Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 1996 Jan;53(1):32–40.

Summers MJ, Summers JJ, White TF, Hannan GJ. The effect of occupational exposure to manganese dust and fume on neuropsychological functioning in Australian smelter workers. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011 Jul;33(6):692-703.

van Thriel C, Quetscher C, Pesch B, Lotz A, Lehnert M, Casjens S, Weiss T, Van Gelder R, Plitzke K, Brüning T, Beste C; WELDOX II Study Group. Are multitasking abilities impaired in welders exposed to manganese? Translating cognitive neuroscience to neurotoxicology. *Arch Toxicol* 2017 Aug;91(8):2865-2877.

Wastensson G, Sallsten G, Bast-Pettersen R, Barregard L. Neuromotor function in ship welders after cessation of manganese exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 Aug;85(6):703-713.

Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M, Johansson L. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health*. 1991 Aug;17(4):255-262.

Yuan H, He S, He M, Niu Q, Wang L, Wang S. A comprehensive study on neurobehavior, neurotransmitters and lymphocyte subsets alteration of Chinese manganese welding workers. *Life Sci* 2006 Feb 16;78(12):1324-1328.

## 4.4 Oorganiskt kvicksilver

### Allmänt om kvicksilver

Kvicksilver (Hg) är ett metalliskt grundämne som finns i luft, vatten och jord. Det förekommer i tre olika former som har olika egenskaper, användning och toxicitet; metalliskt kvicksilver som är mycket flyktigt och finns i form av en vätska eller ånga ( $\text{Hg}^0$ ) vid rumstemperatur, oorganiska och organiska kvicksilverföreningar. En avsevärd mängd har släppts ut i omgivningsmiljön genom mänsklig verksamhet. Kvicksilver kan inte brytas ned utan ansamlas i mark, i vatten och i levande organismer. I förorenade områden omvandlas oorganiskt kvicksilver genom mikrobiell aktivitet till organiskt kvicksilver (metylkvicksilver) som ackumuleras i livsmedelskedjan (fisk) (Berlin et al. 2015). Metylkvicksilver är neurotoxiskt, och foster och små barn är extra känsliga. Den huvudsakliga källan till exponering för oorganiskt kvicksilver hos allmänbefolkningen är genom inandning av kvicksilverånga från amalgamfyllningar, i de fall sådana finns (Berlin et al. 2015).

### Upptag, omsättning och biologisk mätning

Oorganiskt kvicksilver tas lätt upp genom inandning och förs sedan vidare ut i blodet, upptaget är omkring 80% (WHO 2003). Kvicksilverångan oxideras till tvåvärt kvicksilver ( $\text{Hg}^{2+}$ ) i de röda blodkropparna och andra vävnader genom den så kallade väteperoxid – katalasvägen (Clarkson & Magos, 2006). Tvåvärt kvicksilver kan inte passera till hjärnan, men kvicksilverånga som är upplöst i blodet kan passera blodhjärnbarriären före oxidation, och därmed ta sig in i hjärnan. Efter att ha passerat in i hjärnan, oxideras kvicksilverångan till  $\text{Hg}^{2+}$ , som antas vara det verksamma ämnet, och som utövar sin toxiska verkan genom att fästa vid tiolgrupper, som finns i de flesta proteiner (Clarkson & Magos, 2006). Även om lite är känt om det exakta mönstret av kvicksilverdistribution i det centrala nervsystemet hos människor (Clarkson & Magos, 2006), tyder omfattningen av, och variationen i neuropsykologisk påverkan efter kvicksilverexponering, på att de flesta strukturer i centrala nervsystemet påverkas. Efter exponering utsöndras det mesta av kvicksilvret i hjärnan med en kort halveringstid, men en liten del kan ha en halveringstid på flera år (Clarkson & Magos, 2006). Utsöndring sker via urin och avföring, med en halveringstid i helkropp på cirka 60 dagar (Clarkson & Magos, 2006).

Exponering för kvicksilver återspeglas i blod och urin. Kvicksilver i blod reflekterar både organiskt kvicksilver (från fisk) och oorganiskt kvicksilver (till exempel från amalgam) och förväntas vara 0,3–3,5  $\mu\text{g Hg/L}$  blod hos allmänbefolkningen i Sverige (Sällsten och Barregård 2014). Urinprov anses vara den bästa indikatorn på kroppsbördan vid långvarig exponering för oorganiskt kvicksilver (WHO 2003). Kvicksilverkoncentrationen i urin kan påverkas av graden av utspädning i urinen; därför är det normalt korrigerat för kreatinin och uttrycks som  $\mu\text{g/g}$  kreatinin ( $\mu\text{g/gC}$ ) (WHO 2003). Halterna av kvicksilver i urin förväntas vara 0,5–3  $\mu\text{g/gC}$  hos allmänbefolkningen i Sverige (Sällsten och Barregård 2014).



## Hälsoeffekter

Exponering för kvicksilverånga kan orsaka negativa effekter i många organ. Det centrala nervsystemet och njurarna anses vara de kritiska organen hos människor (Berlin et al. 2015). Hög exponering för oorganiskt kvicksilver kan ge njurskador (det tidigaste tecknet är lågmolekylär proteinuri). De tidigaste symptomen och tecken på kvicksilverförgiftning inkluderar ett så kallat neurasteniskt syndrom, med ospecifika symptom som svaghet, trötthet, och anorexi som kallas micromercurialism. Syndromet kan uppträda vid yrkesmässig exponering för kvicksilverkoncentrationer i luft på  $> 0,1 \text{ mg/m}^3$  (Berlin et al. 2015). Micromercurialism har inte rapporterats vid koncentrationer  $< 0,01 \text{ mg/m}^3$ . Ett typiskt tecken vid höga exponeringsnivåer är en finvågig tremor avbruten av grova skakningar, som inledningsvis involverar händerna (Berlin et al. 2015). Tremorn är av intentionskaraktär (accentueras vid riktade rörelser), men blir postural i mer allvarliga fall (Clarkson & Magos, 2006). I slutstadiet kan erethism, som kännetecknas av svåra beteende- och personlighetsförändringar, ökad retbarhet, minnesförlust, sömnlöshet och depression, inträda (Berlin et al. 2015).

## Exponering för kvicksilver i arbetsmiljön

Kvicksilver har använts av mänskligheten sedan urminnes tider för sådana ändamål som beredning av rött bläck och i medicinska tillämpningar (Goldwater 1972). Yrkesmässig användning av kvicksilver vid spegeltillverkning i Venedig beskrevs av Ramazzini i hans klassiska monografi "Yrkessjukdomar" (Ramazzini 1713/1964). I modern tid har yrkesmässig exponering förekommit i kvicksilvergruvor och vid tillverkning av termometrar, lampor till lysrör och batterier samt inom tandvården. I bland annat Västsverige har kvicksilver använts inom kloralkaliindustrin vid tillverkningen av klor och lut. Den biologiska övervakningen av kvicksilverexponering under 40 år i den svenska kloralkaliindustrin har visat betydligt minskad exponering över tid, på grund av förebyggande åtgärder (Sällsten et al. 1990).

Nuförtiden har nästan all användning av oorganiskt kvicksilver för industriella och odontologiska ändamål upphört i Sverige sedan ett allmänt förbud antogs i lag år 2009. Exponering för oorganiskt kvicksilver kan dock förekomma i återvinningsindustrin, hos arbetstagare som är involverade i insamling, transport och återvinning av elektriska och elektroniska produkter (EEE) (Julander et al. 2014).

## Gränsvärden

Inandning av kvicksilverånga är den vanligaste exponeringsvägen för kvicksilver från källor i arbetsmiljön (WHO, 2003). Aktuell exponering återspeglas i blod och urin. Prov på kvicksilver i blod är mest användbart vid kortvarig exponering på högre nivåer (WHO 2003), och reflekterar både organiskt och oorganiskt kvicksilver. Urinprov anses dock vara den bästa

indikatorn på kroppsbördan vid långvarig exponering för oorganiskt kvicksilver (WHO 2003). SCOEL (2007) har rekommenderat 10 µg Hg/L i blod och 30 µg Hg/g kreatinin i urin som biologiska gränsvärden baserat på neurologiskt betingad toxicitet påvisad vid 35 µg Hg/g kreatinin i urin. Resultat från en metaanalys av Meyer-Baron et al. (2002) tyder dock på att negativa effekter kan uppträda redan vid 20 – 30 µg Hg/g kreatinin i urin.

#### **Hygieniska och biologiska gränsvärden**

Det hygieniska gränsvärdet i luft är 0,02 mg/m<sup>3</sup> (Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) 2018:1). Arbetstagare som är exponerade för oorganiskt kvicksilver omfattas av ett övervakningssystem som inbegriper periodiska läkarundersökningar, biologisk exponeringskontroll av halten av kvicksilver i blod, och regler som föreskriver att de måste avbryta arbetet vid höga kvicksilverhalter i blodet. Gränsvärdet för kvicksilver i blod är 50 nmol/L (10 µg Hg/L).

## **Neuropsykologiska effekter hos kvicksilverexponerade arbetstagare**

Totalt 710 artiklar noterades i den första sökningen. 115 studier handlade inte om kvicksilver och exkluderades, och 140 artiklar valdes ut för vidare utvärdering. Fem studier rapporterade endast symptom och ingick därför inte. Totalt uppfyllde 37 dokument inklusionskriterierna och inkluderades i tabell 4. Alla studier var gjorda på grupper av arbetstagare med yrkesmässig exponering för oorganiskt kvicksilver. Artiklarna av Kishi et al. från 1993 respektive 1994 visade sig vara dubletter. Sex studier rapporterade resultat från neuropsykologiska tester efter avslutad exponering (Albers et al. 1988; Kishi et al. 1993; 1994; Mathiesen et al. 1999; Letz et al. 2000; Bast-Pettersen et al. 2005).

När resultaten från tabellerna summeras ses en tydlig tendens till fler positiva än negativa fynd av påverkan på tremor och fingerfärdighet/manuell hastighet. För de andra neuropsykologiska domänerna fanns det antingen färre positiva än negativa fynd, eller lika många positiva som negativa fynd, dock med undantag för spatiala förmågor.

13 av 20 studier rapporterade ökad tremor eller förändringar i tremorparametrar, som bedömts med håll-tremormetrar eller accelerometrar, eller både och. 13 av 21 studier rapporterade nedsättning i fingerfärdighet och manuell hastighet bland exponerade arbetstagare i olika tester såsom Finger Tapping, Grooved pegboard-testet, och Santa Ana eller liknande pegboardtester. Bland andra motoriska färdigheter sågs sämre prestation hos exponerade arbetstagare i olika tester av hand-öga-koordination, Catsys koordinationstest och SWAY.

## Resultat från andra litteraturoversikter

I en metaanalys av Meyer-Baron et al. (2002), fann man sämre motorisk förmåga i Finger Tapping, Grooved Pegboard och Purdue Pegboard bland de exponerade personerna jämfört med kontrollgrupperna. Vissa effekter sågs också i tester på uppmärksamhet, visuellt minne och spatial förmåga. I en efterföljande metaanalys påvisades en mer uttalad försämring av motorisk prestation jämfört med andra domäner såsom minne och uppmärksamhet (Meyer-Baron et al. (2004). Rohling et al. (2006) utförde en metaanalys av 36 studier och fann att den största effekten av kvicksilverexponering var på psykomotoriska färdigheter. Tester för tremor ingick dock inte i dessa metaanalyser.

I en nyligen genomförd systematisk genomgång av Field et al. (2017) rapporterades resultat från 45 studier som inkluderade fysikalisk undersökning, neuropsykologiska och neurofysiologiska tester på arbetstagare som hade pågående exponering för kvicksilver. I denna studie påvisades dos-responssamband (ju högre halt, desto större effekt) för tremor (starkast för postural tremor) och motorisk funktion avseende tester av fingerfärdighet och motorisk hastighet. Ingen av dessa effekter kunde påvisas vid fysikalisk undersökning vid kvicksilvernivåer < 200 µg/L i urin, eller vid användning av neuropsykologiska tester på kvicksilvernivåer < 20 µg/L i urin.

## Slutsatser

Våra fynd tyder på att oorganiskt kvicksilver främst påverkar manuell skicklighet och andra motoriska färdigheter, vilket är i överensstämmelse med metaanalyserna av Meyer-Baron et al. (2002 och 2004), Rohling et al. (2006), och Field et al. (2017). Tremor är ett av de tidigaste tecknen på kvicksilverförgiftning och vårt fynd är i linje med en översikt av Fields et al. (2017). Effekter på andra neuropsykologiska domäner, såsom uppmärksamhet och visuellt minne, kunde inte påvisas i vår granskning, bortsett från en effekt på spatial förmåga vilket överensstämmer med resultaten i översikten av Meyer-Baron et al. (2002).

Tabell 4. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för kvicksilver.

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Langolf GD, et al. Am Ind Hyg Assoc J. 1978	79/51	U;	NA		(+)							+	+		
Williamsson AM, et al. IAOEH. 1982	12/12	U;	NA			-	+	-			-		+		
Fawer RF et al. Br J Ind Med 1983	26/25	A; U; B; Y;	15.3										+		
Smith et al. Br J Ind Med. 1983	28/26/60/-	U;	NA				+								
Piivkivi L et al. Scand J Work Environ Health. 1984	36/36	Y; U; B; Y;	16.9	(+)	-		-		-			+#			
Roels H et al. Am J Ind Med. 1985 <sup>a</sup>	131+54/162	Y; B; U; Y;	4.8+7			-	-				-		+		
Verberk et al. Am Ind Hyg Assoc J. 1986*	21/-	U; Y;	0.5–19										+		
Albers JW et al. Ann Neurology 1988 <sup>b</sup>	247/255	U;	NA										+		
Piiviki L, et al. Scand J Work Environ Health. 1989 <sup>c</sup>	60/60	B; U; Y;	14		-	-		-	-			+			+
Roels H, et al. Environ Research. 1989 <sup>d</sup>	54/48	B; U; Y;	7.7										+	+	
Soleo L, et al. Br J Ind Med. 1990	8+20/22	Y; A; U;	10.3+12.4			-	+		-		-	-			
Chapman LJ, et al. Br J Ind Med. 1990	18/18	U; Y;	5.3										+		
Ngim CH. et al. Br J Ind Med. 1992	98/54	Y; A; B;	5.5	-	+	+	+		+			+			
Langworth S, et al. Br J Ind Med. 1992	89/75	U; B; Y;	13.5			-	-				-	-	-		+

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknat som År (Y).

Fortsättning **Tabell 4. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för kvicksilver.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Liang YX et al. Environ Research. 1993	88/70	Y; A; U;	10.4	+	+	-	+	-	-			+			
Kishi R et al. Environ Research. 1993 <sup>b</sup> Kishi R et al. Occup Environ Med 1994 <sup>b</sup>	76/76	Y; A; U;	15.5		+	+	+				+	+		+	
Echeverria D. et al. Neurotoxicol Teratol 1995.	19/20	U; Y;	25	+		-	-			-	-	-			+
Ritchie KA et al. Occup Environ Med 1995.	39/40	U;	NA	+	+	+	+	+	-		+				-
Netterström B, et al. Neurotoxicol Teratol 1996	7+7/15	U;	NA										+	+	
Gunther W, et al. Neurotoxicology 1996	14-21+34-50/37-43	U; Y;	11.8+12.7				-	-	-		-	+			-
Bittner NH, et al. Neurotoxicol Teratol 1998*	230/-	U;	NA				-					-	+		
Echeverria D et al. FASEB J 1998	34+17/-	U;	NA			-			+	+		+	-		+
Mathiesen T, et al. Scand J Work Environ Health 1999 <sup>b</sup>	75/52	Y; U;	7.9	-		-	-	-	+	-	-	+	-		
Haut MW, et al. Appl Neuropsychol 1999 <sup>e</sup>	13/13	A; B;	2-4 veckor	+	+	+	-	+	-	+		+		-	
Biernat H, et al. Neurotoxicology 1999.	63/17	U;	NA										+		

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknat som År (Y).

Fortsättning **Tabell 4. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesexponering för kvicksilver.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Letz R, et al. Neurotoxicology 2000 <sup>b</sup>	104/101	Y; U;	4.8	-		-		-		-			(+)	+	
Powell TJ, et al. Brain injury 2000 <sup>b</sup>	15/15	Y; U;	2.5	-	-	+	+	-	-	-		+			-
Frumkin H, et al. Am J Ind Med 2001 <sup>b</sup>	147/132	U;	NA		+	-	-	+		-	-	+	+	-	+
Ellingsen DG, et al. Neurotoxicology 2001	47/47	Y; U;	13.3	-		+	-		+			-	-		
Bast-Petersen R, et al. Neurotoxicology 2005 <sup>b,f</sup>	49/49	Y; U; B;	13.1	-		-	-		-	-		-	-		-
Iwata T, et al. Int Arch Occup Environ Health 2007	27/52	U;	NA										+	+	
Wastensson G, et al. Neurotox teratol 2006	43/22	Y; U;	15										-		-
Wastensson G, et al. Neurotoxicology 2008	43/22	Y; U;	15									-		-	
Zachi EC, et al. Dementia Neuropsychol 2008 <sup>b,g</sup>	13/-	Y;	7.4	-	-		+	-	-	+		-			
Al-Batanony MA, et al. Int J Occup Environ Med 2013	138/151	A; U;	NA	+		+	+		+						
Milioni AL, et al. Neurotoxicology 2017	31/20	Y;	11				+		+	-					
Antal studier med + / -				5+;1(+);6-	7+;1(+);4-	7+;12-	11+;12-	3+8-	6+10-	3+7-	2+8-	11+8-	13+; 1(+); 6-	5+;3-	5+;5-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B), Urin (U).  
Exponeringstid (rapporterad som månader i några studier), men beräknat som År (Y).

## Noter

- a. Roels H et al. Am J Ind Med. 1985. Effekter på handtremor spektrum som registrerats med en accelerometer påvisades hos Hg-exponerade manliga arbetstagare, men inte hos de kvinnliga arbetstagarna.
- b. Studier av arbetstagare med tidigare Hg-exponering (efter avslutad exponering).
- c. Piiviki et al. Scand J Work Environ Health. 1989. Exponerade arbetstagare rapporterade betydligt mer minnes- och sömnstörningar än kontrollerna, men presterade bättre på ett öga-hand-koordinationstest. Stress som orsakats av skiftarbete ansågs vara en möjlig bidragande faktor för övriga ökade subjektiva symptom.
- d. Roels H et al. Environ Research. 1989. Effekter påvisades på håltremormetern, men inga statistiskt signifikanta förändringar i tremor mätt med en accelerometer.
- e. Kontrollgruppen rekryterades via annonser från en liknande befolkningsgrupp.
- f. Prestationen i Digit Symbol-testet förbättrades efter avslutad exponering hos de forskningspersoner som hade de högsta koncentrationerna av B-Hg.
- g. Zachi EC, et al. Dementia Neuropsychol 2008. Patienter som diagnostiserats med micromercurialism och undersökts 18 månader tidigare. Resultatet vid förnyad undersökning jämfördes med resultatet vid baslinjen. Tidigare arbetare presterade bättre på Wisconsin-testet, vilket indikerar förbättring av exekutiva funktioner, men de presterade betydligt sämre i ett test på omedelbar uppmärksamhet (Digit span).

## Referenser

Albers JW, Kallenbach LR, Fine LJ, Langolf GD, Wolfe RA, Donofrio PD, Alessi AG, Stolp-Smith KA, Bromberg MB. Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol* 1988; 24:651–659.

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Arbetsmiljöverket. Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2019:3.

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Efskind J, Jordskogen R, Thomassen Y. A neurobehavioral study of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2005; 26:427–437.

Berlin M, Zalyps RK, Fowler BA. Mercury. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Eds.). *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Academic Press, 2015:1013–1075.

Biernat H, Ellias SA, Wermuth L, Cleary D, de Oliveira Santos EC, Jørgensen PJ, Feldman RG, Grandjean P. Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor. *Neurotoxicology* 1999; 20:945–952.

- Bittner AC Jr, Echeverria D, Woods JS, Aposhian HV, Naleway C, Martin MD, Mahurin RK, Heyer NJ, Cianciola M. Behavioral effects of low-level exposure to Hg<sup>0</sup> among dental professionals: A cross-study evaluation of psychomotor tests. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20:429–439.
- Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Dodson VN, Reddan WG, Matthews CG. Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J Ind Med* 1990; 47:838–843.
- Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:609–662.
- Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner AC Jr, Mahurin RK, Cianciola M. Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg<sup>0</sup>: New distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB J* 1998; 12:971–980.
- Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, Naleway CA, Woods JS, Bittner AC Jr. Behavioral effects of low-level exposure to Hg<sup>0</sup> among dentists. *Neurotox Teratol* 1995; 17:161–168.
- Ellingsen DG, Bast-Pettersen R, Efskind J, Thomassen Y. Neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology* 2001; 22:249–258.
- European Commission. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. SCOEL 2007.
- Fawer RF, De Ribaupierre Y, Guillemin MP, Berode M, Lob M. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br J Ind Med* 1983; 40:204–208.
- Fields CA. Mercury-induced motor and sensory neurotoxicity: systematic review of workers currently exposed to mercury vapor. *Crit Rev Toxicol* 2017; 47(10):811–844.
- Frumkin H, Letz R, Williams PL, Gerr F, Pierce M, Sanders A, Elon L, Manning CC, Woods JS, Hertzberg VS, Mueller P, Taylor BB. Health effects of long-term mercury exposure among chloralkali plant workers. *Am J Ind Med* 2001; 39:1–18.
- Goldwater LJ. *Mercury: A History of Quicksilver*. Baltimore (MD): York Press; 1972.
- Günther W, Sietman B, Seeber A. Repeated neurobehavioral investigations in workers exposed to mercury in a chloralkali plant. *Neurotoxicology* 1996; 17:605–614.



- Haut MW, Morrow LA, Pool D, Callahan TS, Haut JS, Franzen MD. Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Appl neuropsychology* 1999;6(4):193-200.
- Iwata T, Sakamoto M, Feng M, Feng X, Yoshida M, Liu X-J, Dakeishi M, Li P, Qiu G, Jiang H, Nakamura M, Murata K. Effects of mercury vapor exposure on neuromotor function in Chinese miners and smelters. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80:382-387.
- Julander A, Lundgren L, Skare L, Grandér M, Palm B, Vahter M, Lidén C. Formal recycling of e-waste leads to increased exposure to toxic metals: an occupational exposure study from Sweden. *Environ Int* 2014; 73:243-251.
- Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, Satoh H, Satoh T, Ono A, Moriwaka F, Tashiro K, Takahata N, Sasatani H, Shirakashi H, Kamada T, Nakagawa K. Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapour. *Occup Environ Med* 1994; 51:35-41.
- Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, Satoh H, Satoh T, Ono A, Moriwaka F, Tashiro K, Takahata N, Sasatani H, Shirakashi H, Kamada T, Nakagawa K. Subjective symptoms and neurobehavioral performances of ex-mercury miners at an average of 18 years after the cessation of chronic exposure to mercury vapor. *Environ Res* 1993; 62:289-302.
- Langolf GD, Chaffin DB, Henderson R, Whittle HP. Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular function. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39:976-984.
- Langworth S, Almkvist O, Söderman E, Wikström BO. Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system. *Br J Ind Med* 1992; 49:545-555.
- Letz R, Gerr F, Cragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 2000; 21:459-474.
- Liang YX, Sun RK, Sun Y, Chen ZQ, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ Res* 1993; 60:320-327.
- Mathiesen T, Ellingsen DG, Kjuus H. Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25:342-350.
- Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioral results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol* 2002; 76:127-136.

- Meyer-Baron M, Schaeper M, Van Thriel C, Seeber A. Neurobehavioral test results and exposure to inorganic mercury: In search of dose-response relations. *Arch Toxicol* 2004; 78:207-211.
- Netterstrøm B, Guldager B, Heebøll J. Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor. *Neurotox Teratol.* 1996; 18:505-509.
- Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 1992; 49:782-790.
- Piikivi L, Hänninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15:69-74.
- Piikivi L, Hänninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10:35-41.
- Powell TJ. Chronic neurobehavioral effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Inj* 2000; 14:797-814.
- Ramazzini B. *Disease of Workers.* 1713. Reprint (Wright WC, transl). New York: Hafner Publishing Co; 1964.
- Ritchie KA, Macdonald EB, Hammersley R, O'Neil JM, McGowan DA, Dale IM, Wesnes K. A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons. *Occ Environ Med* 1995; 52:813-817.
- Roels H, Gennart JP, Lauwerys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A. Surveillance of workers exposed to mercury vapor: Validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *Am J Ind Med* 1985; 7:45-71.
- Roels H, Abdeladim S, Braun M, Malchaire J, Lauwerys R. Detection of hand tremor in workers exposed to mercury vapor: A comparative study of three methods. *Environ Res* 1989; 49:152-165.
- Rohling ML, Demakis GJ. A meta-analysis of the neuropsychological effects of occupational exposure to mercury. *Clin Neuropsychol.* 2006 Feb; 20(1):108-132.
- Smith PJ, Langolf GD, Goldberg J. Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory. *Br J Ind Med* 1983; 40:413-419.
- Soleo L, Urbano ML, Petrera V, Ambrosi L. Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance, *Br J Ind Med* 1990;47:105-109.

Sällsten G, Barregård L. Tungmetaller förtjänar fortsatt vaksamhet. *Läkartidningen* 2014 Apr 2-8;111(14):616-618. Review.

Sällsten G, Barregård L, Järholm B. Mercury in the Swedish chloralkali industry - An evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg* 1990; 34:205-214.

Verberk MM, Sallé HJ, Kempler CH. Tremor in workers with low exposure to metallic mercury. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47:559-562.

Wastensson G, Lamoureux D, Sällsten G, Beuter A, Barregård L. Quantitative assessment of neuromotor function in workers with current low exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2008; 29:596-604.

Wastensson G, Lamoureux D, Sällsten G, Beuter A, Barregård L. Quantitative tremor assessment in workers with current low exposure to mercury vapor. *Neurotox Teratol* 2006; 28:681-93.

Williamson AM, Teo RKC, Sanderson J. Occupational mercury exposure and its consequences for behaviour. *Int Arch Environ Health* 1982; 50:273-286.

World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document 50. Elemental Mercury and Inorganic Mercury Compounds: Human Health Aspects. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.

Zachi EC, Taub A, Faria MAM, Ventura DF. Neuropsychological alterations in mercury intoxication persist several years after exposure. *Dementia & neuropsychologia* 2008;2(2):91-95.

## 4.5 Kolmonoxid

### Allmänt om kolmonoxid

Kolmonoxid (CO) är en färglös och luktfri gas. Den förekommer i atmosfären på grund av utsläpp från naturliga källor eller produceras av mänsklig verksamhet såsom ofullständig förbränning av kol och kolföreningar, till exempel i bensinmotorer när det inte finns tillräckligt med syre för att koldioxid (CO<sub>2</sub>) ska bildas. Kolmonoxid är en viktig industrigas som används vid tillverkningen av kemiska intermediärer, det vill säga ämnen som används i kemiska processer för att ombildas till ett annat ämne. De viktigaste exponeringskällorna utanför arbetsplatser är bilavgaser och tobaksrök (Stockmann-Juvala 2012).

### Uptag, omsättning och biologisk mätning

Efter inandning diffunderar kolmonoxid från alveolerna i lungorna till blodet och de röda blodkropparna. Mekanismen för kolmonoxidförgiftning innebär att kolmonoxid, som binder starkare än syre till hemoglobin (Hb), tränger bort syre från hemoglobinmolekylerna, bildar karboxyhemoglobin (COHb), och framkallar därigenom syrebrist i olika organ, en sekvens som beskrevs på 1800-talet av Claude Bernard (Bernard 1865). COHb uttrycks vanligen i procent av total Hb.

Kolmonoxid bildas även naturligt i kroppen i samband olika metaboliska processer, och fungerar som en signalsubstans, men denna produktion ger enbart ett innehåll av karboxyhemoglobin (COHb) på 0,4–0,7%. Icke-rökare har vanligtvis COHb-nivåer upp till 2%, medan rökare kan ha COHb-nivåer upp till 5%. Nivåer över 9% indikerar exogen kolmonoxidexponering, även bland rökare (Hampson 2018).

### Hälsoeffekter

Akuta effekter relaterade till kolmonoxidexponering täcker ett brett spektrum av symptom, såsom andfåddhet under kraftig ansträngning, och vidgning av ytliga blodkärl vid nivåer på 10%, till mer allvarliga symptom som huvudvärk, yrsel, påverkat omdöme och dimsyn vid COHb 30%. COHb-nivåer på 50–60% är ofta dödliga (Stockmann-Juvala 2012). Behandling av kolmonoxidförgiftning inkluderar avlägsnande från platsen för exponering, och tillförsel av extra syre, och i allvarliga fall hyperbar oxygenbehandling (HBO).

Lägre koncentrationer (5–10%) kan vara skadligt för personer med ischemisk hjärtsjukdom (Klaassen 1995). Inga hälsoeffekter har observerats vid nivåer under 2% (Costa et al. 1995). Ett foster löper högre risk än en frisk vuxen på grund av ökad affinitet till CO-hemoglobin (Stockmann-Juvala 2012), och det är därför viktigt att gravida kvinnor inte utsätts för höga halter av kolmonoxid.

## Exponering för kolmonoxid i arbetsmiljön

Exponering för kolmonoxid är vanligt inom många yrkesområden, inklusive de som är förknippade med fordonsavgaser. På arbetsplatser sker hög kolmonoxidexponering främst inom stålproduktion och andra processer under vilka kolföreningar värms upp och förgasas.

Kolmonoxid finns normalt i låga halter i svetsrök (Sjögren 2013). När det gäller gassvetsning, kan kolmonoxidhalterna dock vara höga, särskilt i trånga utrymmen till exempel vid arbete med fjärrvärmerör, något som har orsakat dödsfall (Antonsson et al. 2013). Även med MAG-svetsning (Metal Aktiv Gas) där koldioxid används som en skyddsgas, finns det risk för att utsättas för höga halter av kolmonoxid. Vid denna typ av svetsning har COHb-nivån i blodet uppmätts till 20% (de Kretser et al. 1964). Vid svetsning med propangas ökar risken att utsättas för höga halter kolmonoxid ytterligare. Vid luftbågsmejsling med kolelektrod kan lufthalten av kolmonoxid nå nivåer på 100 ppm, vilket är högre än det hygieniska gränsvärdet.

## Gränsvärden

Ett korttidsgränsvärde (KGV) (15 min) på 100 ppm (117 mg/m<sup>3</sup>) har fastställts för att begränsa ackumulering av COHb (se nedan). Förändringar i CNS-aktiviteten börjar öka vid 5% COHb, vilket indikerar att ett gränsvärde inte bör producera en COHb-koncentration > 4%, vilket motsvarar ungefär 30 ppm (35 mg/m<sup>3</sup>) (SCOEL 1995).

### Hygienska gränsvärden

Nivågränsvärdet (NGV) för kolmonoxid är 20 ppm (23 mg/m<sup>3</sup>) och korttidsgränsvärdet (KGV) är 100 ppm (117 mg/m<sup>3</sup>) (Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) 2018:1).

## Neuropsykologiska effekter efter exponering för kolmonoxid

I den aktuella litteratursökningen identifierades totalt 575 artiklar initialt. Av dessa valdes 54 studier ut för ytterligare utvärdering. Endast 7 artiklar uppfyllde inklusionskriterierna och ingick i den slutliga litteraturöversikten. Av de studier som ingår, omfattar 5 studier neuropsykologiska effekter hos patienter efter akut kolmonoxidförgiftning jämfört med en kontrollgrupp (Rottman et al. 1995; Descamps et al. 2002; Chen et al. 2013, Pages et al. 2014; Yang et al. 2015), och en studie jämförde neuropsykologisk prestationsförmåga mellan patienter med akut och fördröjd kolmonoxidförgiftning (Yeh et al. 2014). Studien av Amitai et al. (1998) var en experimentell studie.

Rottman et al. (1995) utförde tester före och efter behandling med hyperbar oxygenbehandling (HBO), och gjorde jämförelser med en kontrollgrupp. Båda grupperna förbättrade sin prestation när de testades om.

I studien av Deschamps et al. (2003), jämfördes patienter som saknade andra riskfaktorer för kognitiv svikt och som behandlats för kolmonoxidförgiftning en månad tidigare med matchade kontroller. Patienterna presterade likvärdigt i tester (eller ännu bättre i vissa tester) av arbetsminne och uppmärksamhet, långtidsminne och inläring, processhastighet och reaktionstid än kontrollgruppen.

Chen et al. (2013) genomförde magnetisk resonanstomografi (MRT) och neuropsykologiska tester på 11 patienter med fördröjd encefalopati, 11 patienter med akut kolmonoxidförgiftning och 15 kontroller. Exponerade personer presterade sämre på tester som bedömde spatial förmåga, snabbhet i informationsbearbetning och exekutiva funktioner.

Pages et al. (2014) undersökte patienter med kolmonoxidförgiftning efter en naturkatastrof (storm) och rapporterade nedsättningar i tester som bedömde processhastighet, verbalt episodiskt minne, arbetsminne och exekutiva funktioner jämfört med matchade kontroller. Patienterna hade inte högre poäng än kontrollerna i frågeformuläret om kognitiva symptom, men det hade de däremot på två deltester (depression och PTSD) i MINI (mini-International neuropsykiatrisk intervju) (Sheehan et al. 1998).

Yang et al. (2015) jämförde kognitiv förmåga hos patienter efter kolmonoxidförgiftning med en kontrollgrupp och fann sämre prestation i samtliga domäner som bedömdes (uppmärksamhet, minne, exekutiva funktioner). Efter 6 månader hade de flesta kognitiva funktioner förbättrats avsevärt, med undantag för ett test som bedömde exekutiva funktioner (Wisconsin Card Sorting Test).

Yeh et al. (2014) jämförde prestation hos patienter med akut och fördröjd kolmonoxidförgiftning efter en, respektive sex månader. Patienterna med fördröjt syndrom presterade sämre på tester av psykomotorisk hastighet, spatial förmåga, språk, verbal- och arbetsminne, och exekutiva funktioner än de med akut förgiftning efter en månad, och visade större förbättring efter sex månader. Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975) och Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) (McCurry et al. 1999) användes som indikatorer för allmän kognitiv funktion.

Artikeln av Amitai et al. (1998) rapporterar en experimentell studie som undersöker effekterna av akut lågnivåexponering för kolmonoxid på friska frivilliga som exponerats för kolmonoxid under 1,5-2,5 timmar (medelvärde CO  $61 \pm 24$  ppm) jämfört med en kontrollgrupp. Neuropsykologisk bedömning efter exponering avslöjade lägre poäng för den exponerade gruppen i tester som mäter exekutiva funktioner, uppmärksamhet/arbetsminne, processhastighet, långtidsminne och spatial förmåga.

### **Resultat från andra litteraturöversikter**

Watt et al. (2018) utförde en metaanalys som inkluderade studier mellan åren 1995 och 2016, för att undersöka skillnader i neuropsykologisk funktion hos patienter med kolmonoxidförgiftning jämfört med friska kontroller. Data från alla studier slogs samman för att fastställa skillnader i standardmedelvärde med hjälp av en slump-effektmodell. I allmänhet presterade friska kontroller betydligt bättre än kolmonoxidförgiftade deltagare i domäner gällande delad uppmärksamhet, omedelbart minne och processhastighet. Prestationer för domänerna vidmakthållande av uppmärksamhet, korttidsminne, visuospatial förmåga och arbetsminne förbättrades avsevärt över tid efter den initiala exponeringen.

### **Slutsatser**

När tabellen summeras verkar kolmonoxidförgiftning kunna påverka olika neuropsykologiska domäner, även om vissa skillnader ses för uppmärksamhet/arbetsminne och processhastighet, där vi ser mer positiva än negativa resultat. Tester för spatial förmåga och visuellt minne användes i tre studier, alla med positiva fynd. Emellertid ingick få studier i tabellen, och ingen av dem tillämpade tester på motoriska färdigheter. Våra resultat gällande uppmärksamhet/arbetsminne och processhastighet stöds av resultaten i den senaste metaanalysen av Watt et al. (2018).

**Tabell 5. Neuropsykologiska effekter relaterade till yrkesmässig exponering för kolmonoxid.**

Epidemiologiska patientstudier	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Exponeringstid	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Rottman SJ, et al. Prehosp Dis Med. 1995 <sup>a</sup>	35/20	B;		-	-	-	-			-				
Deschamps D, et al. Occup Environ Med. 2003 <sup>b</sup>	32/32	B;				-#	-#	-#		-	-#			
Pages B, et al. BMC Neurol. 2014 <sup>c</sup>	38/38	B;		-		+	+	+		+				-
Yeh ZT, et al. Appl Neuropsychol Adult. 2014 <sup>d</sup>	11+14/-	B;			+	+	+	+	+	+				+
Chen HL, et al. BMC Neurology 2013 <sup>e</sup>	11+11/15	B;			+	+				+				
Yang et al. Psychiatry Res. 2015 <sup>f</sup>	21/31	B;					+	+	+	+				
Experimentell studie														
Amitai y, et al. Arch Neurol. 1998 <sup>g</sup>	45/47	A; B;	1.5–2.5 timmar		+	+	+	-	+	-				
<b>Antal studier med + / -</b>				2-	3+;1-	4+; 2-	4+; 2-	3+; 2-	3+;	4+; 3-	1-			1+; 1-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05 +$
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10 (+)$
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10 -$

Typ av exponeringskaraktärisering: Luft (A), Blod (B).



## Noter

- a. De exponerade forskningspersonerna testades före och efter HBO-behandling.
- b. De exponerade forskningspersonerna var patienter som undersöktes en månad efter akut kolmonoxidförgiftning.
- c. De exponerade forskningspersonerna var patienter som undersöktes 51 dagar efter akut kolmonoxidförgiftning.
- d. De exponerade forskningspersonerna var patienter med akut (ANS) (n = 11) och fördröjd kolmonoxidförgiftning (DNS) (n = 14) som undersöktes 1 månad respektive 6 månader efter behandling.
- e. De exponerade forskningspersonerna var patienter med akut (ANS) (n = 11) och fördröjd kolmonoxidförgiftning (DNS) (n = 11) samt 15 kontroller som undersöktes efter 25 månader.
- f. De exponerade forskningspersonerna var patienter som undersöktes efter akut kolmonoxidförgiftning och 6 månader senare.
- g. Experimentell studie.

## Referenser

- Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan\_Katzav V, Wexler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 1998;55(6):845-848.
- Antonsson AB, Christensson B, Berge J, Sjögren B. Fatal carbon monoxide intoxication after acetylene gas welding of pipes. *Ann Occup Hyg* 2013; 57:662-666.
- Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.
- ATSDR. Toxicological profile for carbon monoxide. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia 2012:1-347.
- Bernard C. An Introduction to the Study of Experimental Medicine. New York: Dover; 1957 (translated by H.C. Greene, originally published in 1865) pp. 159-162.
- Chen HL, Chen PC, Lu CH, Hsu NW, Chou KH, Lin CP, Wu RW, Li SH, Cheng YF, Lin WC. Structural and cognitive deficits in chronic carbon monoxide intoxication: a voxel-based morphometry study. *BMC Neurol* 2013 Oct 1; 13:129.
- Costa DL, Amdur MO. Air pollution. I: Casarett & Doull's Toxicology, 5 uppl. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 857-882.

De Kretser AJ, Evans WD, Waldron HA. Carbon monoxide hazard in the CO<sub>2</sub> arc-welding process. *Ann Occup Hyg* 1964; 7: 253–259.

Deschamps D, Géraud C, Julien H, Baud FJ, Dally S. Memory one month after acute carbon monoxide intoxication: a prospective study. *Occup Environ Med* 2003;60(3):212–216.

European Commission. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon monoxide. SCOEL 1995.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12:189–198.

Hampson NB. Carboxyhemoglobin: a primer for clinicians. *Undersea Hyperb Med* 2018;45(2):166–171.

Klaassen CD. Nonmetallic environmental toxicants. I: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9 uppl. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1673–1696.

McCurry SM, Edland SD, Teri L, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, Larson EB. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): Data from a cohort of 2524 cognitively intact elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999;14: 882–888.

Pages B, Planton M, Byus S, Lemeste B, Birmes P, Barbeau EJ, Maziero S, Cordier L, Cabot C, Puel M, Genstal M, Chollet F, Paiente J. Neuropsychological outcome after carbon monoxide exposure following a storm: a case-control study. *BMC Neurol* 2014; 14:153.

Rottman SJ, Kaser-Boyd N, Cannis T, Alexander J. Low-level carbon-monoxide poisoning: Inability of neuropsychological testing to identify patients who benefit from hyperbaric oxygen therapy. *Prehosp Disaster Med* 1995 Oct-Dec;10(4):276–282.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:22–33.

Sjögren B. Hälsoeffekter av gaser och partiklar bildade vid svetsning, kunskapssammanställning. Arbetsmiljöverket, Rapport 2013:5.

Stockmann-Juvala H. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide. *Arbete och Hälsa* 2012;46(7):1-78. Göteborgs Universitet.

Watt S, Prado CE, Crowe SF. Immediate and delayed neuropsychological effects of carbon monoxide poisoning: A meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2018;24(4):405-415.

Yang KC, Wang SJ, Hsieh WC, Lirng JF, Yang CC, Deng JF, Lin CL, Chou YH. Longitudinal changes in the dopamine transporter and cognition in suicide attempters with charcoal burning. *Psychiatry Res* 2015 Feb 28;231(2):160-167.

Yeh ZT, Tsai CF, Yip PK, Lo CY, Peng SM, Chen SY, Kung LY. Neuropsychological performance in patients with carbon monoxide poisoning. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21(4):278-287.

## 4.6 Organiska lösningsmedel

Termen "organiska lösningsmedel" används för att klassificera kemiska föreningar eller blandningar som används för att "extrahera, lösa upp eller suspendera" icke-vattenlösliga material såsom fetter, oljor, lipider, cellulosaderivat, vaxer, plaster och polymerer. De flesta av dessa lösningsmedel är flyktiga vätskor vid rumstemperatur, och många av dem passerar lätt genom intakt hud. De är lipofila med en affinitet för nervvävnad, är lösliga i blod och passerar snabbt genom membranen i lungan (Bast-Pettersen 2009). Termen "lösningsmedel" omfattar organiska kemikalier som skiljer sig mycket i struktur och många vanliga lösningsmedel används som blandningar.

De huvudsakliga exponeringsvägarna är inandning och hudkontakt. Efter absorption kan lösningsmedlet utändas oförändrat, biotransformeras och sedan utsöndras eller ansamlas i fettrika vävnader såsom hjärnan, myelin, och fett (White och Proctor 1997). Exponeringsdosen beror på flera faktorer till exempel luftkoncentration, löslighet och varaktigheten av exponeringen. Arbetstagare som utsätts för lösningsmedel arbetar som målare, golvläggare, tryckare, industristädare eller med färg- eller limtillverkning till exempel. På grund av förbättrade arbetsförhållanden är exponeringsnivåerna mycket lägre i dag än på 1980-talet. I Norge uppskattas exponeringsnivåerna vara ungefär 10 gånger högre 1986 än 2007, baserat på analyser från mer än 11 000 prover av blandade lösningsmedel (Bast-Pettersen 2009).

Till skillnad från flera av de andra ämnena som beskrivs i denna rapport råder enighet om en diagnos som är förknippad med exponering för lösningsmedel (van Valen et al. 2012). Långvarig/höggradig exponering kan leda till kronisk lösningsmedelsinducerad encefalopati (CSE), ett tillstånd som utvecklas långsamt. Termen CSE används ofta synonymt med kronisk toxisk encefalopati (KTE). Termer som organiskt lösningsmedelsyndrom eller kroniskt målarsyndrom har också ofta använts för detta tillstånd. CSE kännetecknas av symptom som irritabilitet, trötthet, huvudvärk, sömnstörningar, affektlabilitet, brist på initiativförmåga och koncentrations- och minnesproblem (Bast-Pettersen, 2009; van Valen et al. 2012).

Neuropsykologiska tester har spelat en central roll för att studera de negativa effekterna hos människor som utsätts för neurotoxiska substanser i arbetet (Anger 1990; 2014). De nordiska länderna var bland de första att studera effekterna av lösningsmedel avseende intellektuell funktion såsom minne och koncentration (Spurgeon 2006). År 1976 blev Danmark det första landet som officiellt erkände sjukdomen och började ge ersättning till drabbade arbetstagare (Spurgeon 2006). Ett system för ekonomisk kompensation har nu etablerats i flera länder till förmån för anställda som diagnostiserats med CSE.

En "gold standard" för diagnostik av CSE sattes på 1980-talet vid två konsensusmöten om kriterier för diagnosen CSE.

Vid ett möte i Köpenhamn (WHO 1985) enades man om följande klassificering:

Typ I: Organiskt affektivt syndrom

Typ II: Mild kronisk toxisk encefalopati

Typ III: Svår kronisk toxisk encefalopati

Vid "Raleigh (North Carolina) konsensusmöte" (Cranmer & Golberg 1986) enades man om följande klassificering:

Typ 1: Endast symptom

Typ 2A: Påtaglig förändring av personlighet eller humör

Typ 2B: Brister i intellektuella funktioner

Typ 3: Demens

I klinisk praxis har diagnosen CSE använts synonymt med WHO typ II- eller Raleigh-kriterierna typ 2 B.

WHO och Raleigh-kriterierna ger endast grova riktlinjer för att klassificera svårighetsgraden av kognitiv svikt hos CSE-patienter. År 2012 offentliggjorde en europeisk arbetsgrupp ett konsensusdokument om den neuropsykologiska bedömningen av CSE (van Valen et al. 2012). Baserat på en litteraturoversikt fann författarna att de vanligaste observerade neuropsykologiska försämringarna hos CSE-patienter är inom domänerna uppmärksamhet, särskilt hastighet i informationsbearbetning, minne och motorisk prestation. Påverkan på minnesfunktionerna innebär främst det omedelbara återkallandet av minnen.

Konsensusgruppen tittade också på svårighetsgraden av kognitiv svikt och rekommenderade en poängsättning baserat på effektstorlek/försämringspoäng för varje testvariabel.

Användningen av percentiler avser fördelningen av testresultat i en population av samma ålder, kön och utbildning. Konsensusgruppen rekommenderade att testresultat lägre än den 16:e percentilen och högre eller lika med den 5:e percentilen kodades som anses vara måttligt nedsatt, medan testresultat lägre än 5:e percentilen kodas som nedsatt (van Valen et al. 2012). Testresultat < 16:e percentilen motsvarar normaldistributede testresultat under  $-1$  SD/ $-1$  z-score/T40/eller den nedre halvan av stanine 3. Testresultat < 5:e percentilen motsvarar normaldistributede testresultat under  $< -1,65$  SD/ $-1,65$  z-score/T32 eller stanine 1. Det är viktigt att vara

medveten om denna konsensus när det gäller svårighetsgraden av försämring, då det inom vissa områden av medicin krävs en försämring av  $< 2,0 \text{ SD} < 2,0$  z-poäng för att diagnostiseras som en funktionsnedsättning.

Konsensusgruppen tog också hänsyn till de problem som involverar differentialdiagnostik. "Viktiga tillstånd som påverkar kognition bör identifieras och behandlas, om möjligt, innan en neuropsykologisk undersökning äger rum. Exempel på vanliga behandlingsbara orsaker är sömnstörningar, svår depression, ångestsyndrom, drogmissbruk och överdriven användning av CNS-påverkande medicinering. (...) I närvaro av allvarliga irreversibla sjukdomar som påverkar kognition kan CSE inte identifieras eller uteslutas. (...) man bör ta hänsyn till möjligheten till kombinerad etiologi. (...) CSE och ett annat patologiskt tillstånd kan samexistera, och i allmänhet kan neuropsykologisk bedömning ensamt inte fastställa vilket tillstånd som huvudsakligen bidrar till den neuropsykologiska funktionsnedsättningen" (van Valen et al. 2012).

En fråga som har varit mycket omtvistad gäller den mängd exponering som krävs för att producera detekterbara neurologiskt betingade effekter. Flera länder använder 10 års daglig heltidsexponering som en grov riktlinje. Med hög exponering kan exponeringstiden vara kortare.

I en studie av finska patienter med diagnosen CSE hade de diagnostiserade personerna i genomsnitt 28,4 år av exponering för lösningsmedel. Men när exponeringen beräknades i yrkeshygieniska år (OELY) var värdet 10,5 år, med de lägsta OELY 4 år. Ett yrkeshygieniskt år motsvarar åtta timmar om dagen i ett år med exponering för lösningsmedel på nivån för det yrkeshygieniska gränsvärdet i Finland, som fastställdes 1981 och som motsvarar American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

I klinisk praxis är sex eller fler hygieniska effektår vanligtvis nödvändiga för diagnosen CSE vid finska Arbetshälsoinstitutet, förutsatt att alla andra diagnostiska kriterier uppfylls (Keski-Säntti et al. 2010). I en norsk studie av CSE-patienter sågs de största skillnaderna mellan exponerade och referenter för den undergrupp av patienter som hade exponerats mellan 16 och 23 år (Bast-Pettersen 2009). Studien omfattade patienter som diagnostiserades före 1990. Detta är viktigt att tänka på, eftersom exponeringsnivåerna, som tidigare nämnts, åtminstone i de nordiska länderna numera är mycket lägre än tidigare.

## **Neuropsykologiska effekter hos lösningsmedelsexponerade arbetstagare**

Det finns inga konsistenta fynd när resultaten summeras i tabell 6. Till skillnad från de andra ämnena som beskrivs i denna rapport, är de studier som presenteras i tabellen baserade på en tidigare litteraturstudie av lösningsmedel (Bast-Pettersen et al. 2013). I vår översikt ingår dock även studier av diagnostiserade CSE-patienter. Artiklarna har utvärderats på nytt eftersom de bedömningskriterier som används i den aktuella översikten är något olika och omfattar fler kategorier än studien av Bast-Pettersen et al. (2013).

Tabellen visar att när det gäller studier av exponerade arbetstagare, finns det för nästan varje funktion som studeras lika många positiva som negativa fynd. Detta gäller för hastighet av informationsbearbetning, spatiala funktioner, visuellt minne, reaktionstid, manuell fingerfärdighet och andra motoriska färdigheter. Det kunde påvisas en liten tendens till försämring av exekutiva funktioner, med fem positiva och tre negativa studier. Enbart en minoritet av studierna rapporterade positiva resultat på tester av uppmärksamhet/arbetsminne eller verbalt minne.

När man studerar de fem studierna av patienter med CSE, som kan betraktas som slutpunkten i samband med exponering för lösningsmedel, observerades försämrad uppmärksamhet/arbetsminne och hastighet för informationsbearbetning (med ett undantag) i de studier där sådana tester ingick. Resultaten av patientstudierna är i överensstämmelse med resultaten från den europeiska konsensusgruppen (van Valen 2012).

**Tabell 6. Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för organiska lösningsmedel.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av lösningsmedel	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tre-mor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Elofsson SA et al. Scand J Work Envir Health 1980	80/80+80	Blandade lösningsmedel	CEI	-	+	+			+		+	+			+
Iregren A. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1982 <sup>a</sup>	34/34	Toluen Tryckare	16.3	-	-	-	-				+				
Anshelm Olson B et al. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1982	47/47	Blandade lösningsmedel Målarbranschen	4.4/24.1			+			+		+				+
Cherry N et al. Br J Ind Med. 1985 study A; Painters study B; Rubber	44/44 52/52	Blandade lösningsmedel Toluen	11.7 ?	+	+	+	+	+	+	+		+			
Ørbaek et al. Scand.J.Work Environ.Health. 1985	50/50	Blandade lösningsmedel Målarbranschen	>10/CEI	-	-	+		-	-					-	
Ekberg K. et al. Br J Ind Med 1986	25/25	Toluen, aceton, bensen, etylacetat	27+9	-	+	-			+			+			+
Mikkelsen S et al. Acta Neurol. Scand.Suppl. 1988	85/85	Blandade lösningsmedel	32.5	-	-	+	-	+	-	-				+	+
Lash AA et al. Br.J.Ind.Med. 1991	25/21	Metylenklorid	29.6		-	-	+#	-	-		-	-		-	
Fallas C et al. Br J Ind Med 1992	60/60	Styren	6.5			-	-		-		+	-		+	
Chia et al. Neurotoxicology. 1993	19/26	Blandade lösningsmedel	3.4			+	+		+			+			
Colvin et al., Environ.Res. 1993	43/24	Blandade lösningsmedel Färgfabrik	?/CEI			-	-	-	+		+	-		+	-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

# Den exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, därför räknas den signifikanta skillnaden som "-"

Typ av exponeringskaraktärisering: Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

CEI: Kumulativt Exponeringsindex; vanligen baserad på yrkesanamnes, yrkestitel och antal anställningsår.

OEL: Hygieniska effektår; Exponeringsdosen har beräknats relaterat till det hygieniska gränsvärdet.



Fortsättning **Tabell 6. Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för organiska lösningsmedel.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/Referenter	Typ av lösningsmedel	Antal år med exponering	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Daniell et al., Br.J. Ind.Med. 1993	43/31/39	Blandade lösningsmedel	CEI			(+)	-	-	(+)		-	-		-	-
Jegaden D et al. Int.Arch. Occup.Environ.Health. 1993	30/30	Styren	CEI				-				+				
Bolla, K I et al. Am.J.Ind. Med. 1995	144/52	Blandade lösningsmedel	15	+	+	+			+	+		+			(+)
Escalona E et al. AM J Ind Med 1995	67/82	Blandade lösningsmedel	7			+	-		-		+	+		-	+
Lundberg et al. Scand.J.Work Environ. Health. 1995	135/71	Blandade lösningsmedel	? CEI		+	+	+	-	(+)	(+)	-	-			+
Tsai SY et al. Neurotoxicology and Teratology 1996	41/45	Styren Glasfiberarmering	8.4	-		-	-	-	-		+	-		+	-
Daniell WE et al. Occup. Environ.Med. 1999	63+15/123	Blandade lösningsmedel	37/31	-	+	-	-	+	+	+	-	+			+
Viaene MK et al. Occup. Environ.Med. 2001 <sup>b</sup>	27+90/64	Styren Båtfabrik (laminering)	CEI			+	(+)	(+)		+	-			(+)	
Deschamps D et al. Int Arch Occup Environ Health 2001	72/61	Toluen	19.9	+#		-	-			-	-				+
Böckelmann et al. Disabil. Rehabil.2004;	84/85	Blandade lösningsmedel Billackerare	16/ 13	+	-	+	+				+				+
Chouaniere, D. et al. Am.J.Ind.Med 2002	39 +89 /-	Toluen (Tryckare)	14/ CEI	-		-	+	-	-		-				-
Dick F et al. QJM. 2002;	78/42	Blandade lösningsmedel	?/ OEL			+		+	+	+	(+)		(+)	+	+

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

# Den exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, därför räknas den signifikanta skillnaden som "- "

Typ av exponeringskaraktärisering: Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

CEI: Kumulativt Exponeringsindex; vanligen baserad på yrkesanamnes, yrkestitel och antal anställningsår.

OEL: Hygieniska effektår; Exponeringsdosen har beräknats relaterat till det hygieniska gränsvärdet.

Fortsättning **Tabell 6. Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för organiska lösningsmedel.**

Epidemiologiska studier av exponerade arbetstagare	N Expo/ Referenter	Typ av lösningsmedel	Antal år med exponering	Verbal förståelse/ akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/ Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/ arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/ manuell hastighet	Tremor	Andra motoriska färdigheter	Symptom
Seeber A et al. Int.Arch. Occup.Environ.Health. 2009	29/101/83	Styren Båtfabrik (laminering)	6.4/ 5.8/ 6.3			-	-		+		-	+	-	(+)	-
Nordling Nilson et al. Neurotoxicol.Teratol. 2010;	12/19	Toluen F.d. tryckare	34.8	-	-	(+)	-	+	-	-					(+)
Godderis L et al. Neurotox Res 2010 A: Exposed workers	144/ 53	Blandade lösningsmedel / kloroform	4.9			-	+				+			-	
Dick FD et al. Occup Environ Med 2010 <sup>c</sup>	124 /212	Blandade lösningsmedel	5.1+ 1.9			+		-		+					
Antal epidemiologiska studier av exponerade arbetare med +/ / -				4+ 10-	6+ 7-	13+ 2(+) 12-	5+ 1(+) 13-	5+ 1(+) 9-	10+ 2(+) 9-	5+ 1(+) 3-	11+ 1(+) 9-	8+ 7-	1(+) 1-	5+ 2(+) 5-	11+ 2(+) 5-
Epidemiologiska patientstudier av arbetare som diagnosticerats med KTE <sup>d</sup>															
Ellingsen DG et al. Int.J.Occup.Environ.Health. 1997	42/-	Blandade lösningsmedel	22.5/10.0	-	-	-	+			+		-			
Österberg K et al. Am J Ind Med.2000	26+31 /57	Blandade lösningsmedel	>5/ CEI	-	+	+		+			+	+			+
Akila R et al. J Clin Exp Neuropsychology, 2006	11/11	Blandade lösningsmedel	12.2				+		+						
Bast-Pettersen R Neurotoxicology 2009	48/144	Blandade lösningsmedel	21.0			+	+		-	+		+			+
Godderis L et al. Neurotox Res 2010 B: CSE-Patients	33/ 53	Blandade lösningsmedel	23.8			+	+				+			+	
Antal epidemiologiska patientstudier med +/ / -				0+ /2-	1+ /1-	3+ /1-	4+ /0-	1+ /0-	1+ /1-	2+ /0-	2+ /0-	2+ /1-	- /0-	1+ /0-	2+ /0-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

# Den exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, därför räknas den signifikanta skillnaden som "- "

Typ av exponeringskaraktärisering: Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

CEI: Kumulativt Exponeringsindex; vanligen baserad på yrkesanamnes, yrkestitel och antal anställningsår.

OEL: Hygieniska effektår; Exponeringsdosen har beräknats relaterat till det hygieniska gränsvärdet.

## Noter

- a. Iregren A. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1982 omfatter også en gruppe med spraymålere som er eksponerte for blandinger av løsningsmedel. Resultatene presenteres dock også i Elofsson SA et al. Scand J Work Envir Health 1980, og derfor presenteres endast resultatene frå toluengruppen (rotogravyrskrivare) her.
- b. Viaene MK et al. Occup. Environ. Med. 2001 delade opp den eksponerte gruppen i en gruppe med aktuell eksponering N = 27 og en gruppe med tidligere eksponerte N = 90.
- c. Dick FD et al. Occup Environ Med 2010. Dette er en studie av tidligere lågdoseeksponerte forskningspersoner.
- d. Eftersom samtlige pasienter hadde symptom, indikerer kategoriseringen "Symptom" for pasientene at et spesifikt symptomspørsmål også ble brukt.

## Referanser

Akila R, Muller K, Kaukiainen A, Sainio M. Memory performance profile in occupational chronic solvent. J Clin Exp Neuropsychol 2006;28[8]:1307-1326.

Anger WK. Worksite behavioural research - results, sensitive methods, test batteries and the transition from laboratory data to human health. Neurotoxicology 1990;11(4) 629-720.

Anger WK. Reconsideration of the WHO NCTB strategy and test selection. Neurotoxicology 2014; 45:224-231.

Anshelm-Olson B. Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint industry. Neurobehav Toxicol Teratol 1982;4[6]:703-708.

Bast-Pettersen R. Nevropsykologers rolle i arbeidsmedisinske vurderinger. Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2008; 45:1174-1179.

Bast-Pettersen R. The neuropsychological diagnosis of chronic solvent induced (CSE)--a reanalysis of neuropsychological test results in a group of CSE patients diagnosed 20 years ago, based on comparisons with matched controls. Neurotoxicology 2009;30[6]:1195-1201.

Bast-Pettersen, Grahnstedt SG; Andorsen GS, Bleie KJ, Conradi HS, Gulbrandsen M, Holthe T, Olsen RKF, Røysted W, Sundal E, Sørstrand P, Troland K, Ulvestad B, Kjuus H. Nevropsykologiske effekter etter eksponering for løsemidler. En litteraturstudie med vekt på sammenheng mellom eksponering og effekt. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt 2013; Volum 14 STAMI-rapport (Nr.1).

Böckelmann I, Pfister EA, Peters B, Duchstein S. Psychological effects of occupational exposure to organic solvent mixtures on printers. Disabil Rehabil 2004;26[13]: 798-807.

Bolla KI, Schwartz BS, Stewart W, Rignani J, Agnew J, Ford DP. Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to a mixture of organic and inorganic lead and in workers exposed to solvents. *Am J Ind Med* 1995;27[2]:231-246.

Cherry N, Hutchins H, Pace T, Waldron HA. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene. *Br J Ind Med* 1985;42[5]:291-300.

Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neurotoxicology* 1993;14[1]:51-56.

Chouaniere D, Wild P, Fontana JM, Hery M, Fournier M, Baudin V, Subra I, Rousselle D, Toamain JP, Saurin S, Ardio, MR. Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 2002;41[2]:77-88.

Colvin M, Myers J, Nell V, Rees D, Cronje R. A cross-sectional survey of neurobehavioral effects of chronic solvent exposure on workers in a paint manufacturing plant. *Environ Res* 1993;63[1]: 122-132.

Cranmer JM & Golberg L (eds.). Human aspects of of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. *Neurotoxicology* 1986; 7:45-56.

Daniell W, Stebbins A, O'Donnell J, Horstman SW, Rosenstock L. Neuropsychological performance and solvent exposure among car body repair shop workers. *Br J Ind Med* 1993;50[4]:368-377.

Daniell WE, Claypoole KH, Checkoway H, Smith-Weller T, Dager SR, Townes BD, Rosenstock L. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. *Occup Environ Med* 1999;56[2]:93-105.

Deschamps D, Geraud C, Dally S. Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74[4]: 285-288.

Dick FD, Bourne VJ, Semple SE, Fox HC, Miller BG, Deary IJ, Whalley LJ. Solvent exposure and cognitive ability at age 67: a follow-up study of the 1947 Scottish Mental Survey. *Occup Environ Med* 2010;67(6):401-407.

Dick F, Semple S, Osborne A, Soutar A, Seaton A, Cherrie JW, Walker LG, Haites N. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological. *QJM* 2002;95[6]:379-387.

Ekberg K, Barregard L, Hagberg S, Sallsten G. Chronic and acute effects of solvents on central nervous system. *Br J Ind Med* 1986;43[2]:101-106.

Ellingsen DG, Lorentzen P, Langård S. A neuropsychological study of patients exposed to organic solvents. *Int J Occup Environ Health* 1997;3[3]:177-183.

Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T, Iregren A, Isaksson A, Johnsson I, Knave B, Lydahl E, Mindus P, Persson HE, Philipson B, Steby M, Struwe G, Soderman E, Wennberg A, Widen L. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed care and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1980;6[4]:239-273.

Escalona E, Yanes L, Feo O, Maizlish N. Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to organic solvent mixtures. *Am J Ind Med* 1995;27[1]:15-27.

Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med* 1992 Oct;49(10):679-682.

Godderis L, Maertens N, de Gelder V, De Lamper A, De Ruyck K, Vernimmen M, Bulterys S, Moens G, Thierens H, Viaene MK. Genetic susceptibility in solvent induced neurobehavioral effects. *Neurotox Res* 2010;17[3]:268-278.

Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4[6]:695-701.

Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin, P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64[7]:527-531.

Keski-Säntti P, Kaukiainen A, Hyvärinen HK, Sainio M. Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995-2007: incidence and exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83:703-712.

Lash AA, Becker CE, So Y, Shore M. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br J Ind Med* 1991;48[6]:418-426.

Lundberg I, Michelsen H, Nise G, Hogstedt C, Hogberg M, Alfredsson L, Almkvist O, Gustavsson A, Hagman M, Herlofson J, Hindmarsh T, Wennberg A. Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 Suppl 1:1-44:1-44.

Mikkelsen S, Jorgensen M, Browne E, and Gyldensted C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. *Acta Neurol Scan Suppl* 1988; 118:1-143.

Nordling Nilson L, Karlson B, Nise G, Malmberg B, and Orbaek P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers – a 20-year follow-up. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32[6]:620–626.

Orbaek P, Risberg J, Rosen I, Haeger-Aronsen, B, Hagstadius S, Hjortsberg U, Regnell G, Rehnstrom S, Svensson K, and Welinder H. Effects of long-term exposure to solvents in the paint industry. A cross-sectional epidemiologic study with clinical and laboratory. *Scand J Work Environ Health* 1985;11 Suppl 2:1–28:1–28.

Osterberg K, Orbaek P, Karlson B, Bergendorf U, Seger L. A comparison of neuropsychological tests for the assessment of chronic toxic encephalopathy. *Am J Ind Med* 2000 Dec;38(6):666–680.

Seeber A, Bruckner T, and Triebig G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82[8]:969–984.

Spurgeon A. Watching paint dry: Organic solvent syndrome in late-twentieth-century Britain. *Medical History* 2006; 50:167–188.

Tsai SY, Chen JD. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level styrene. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18[4]: 463–469.

van Valen E, van Thriel C, Akila R, Nordling Nilson L, Bast-Pettersen R, Sainio M, van Dijk F, van der Laan G, Verberk M, Wekking E. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *Neurotoxicology* 2012; 33:710–726.

Viaene MK, Pauwels W, Veulemans H, Roels HA, and Masschelein R. Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup Environ Med* 2001;58[2]:103–112.

White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997; 349:1239–1243

World Health Organization. Organic solvents and the central nervous system. Chapter 3; Assessment of neurological and psychological deficits. Copenhagen: WHO, 1985.

## 4.7 Vätesulfid

### Allmänt om vätesulfid

Vätesulfid ( $H_2S$ ) är en vanlig exponering i avloppsvatten och avloppsreningsverk, olje- och gasraffinaderier, massa- och pappersbruksindustrin, jordbruk, fiskeindustrin och överallt där bakteriella processer involverade i sönderfall av växt- och animaliskt protein äger rum. Vätesulfid kan också förekomma i utomhusmiljöer, i svavelkällor, våtmarker och träsk, och där organiska föreningar som innehåller svavel genomgår förruttning vid anaeroba (syrefattiga) förhållanden (Guidotti 1996). Det är en färglös gas som luktar ruttna ägg i låga koncentrationer (över 0,13 ppm), men som skadar eller paralyserar luktsinnet vid koncentrationer över 100 ppm (Svendsen 2001). Gasen är lättantändlig och explosiv när den förekommer i högre koncentrationer i luft.

### Upptag och omsättning

Vätesulfid är inte särskilt lösligt i vatten och eftersom vattenlöslighet är avgörande för hur djupt en gas tränger ner i lungorna, passerar vätesulfid effektivt genom luftvägarna, och tas upp av de små blodkärl som omger lungblåsorerna och transporteras vidare ut i hela kroppen (Klaassen et al. 1996). Det påverkar kapaciteten hos de röda blodkropparnas hemoglobin att transportera syre till kroppens celler, och mer direkt med cellernas kapacitet att använda intracellulärt syre i energiproduktion (cellulär hypoxi) (Birgersson et al. 1987).

Under de senaste decennierna har vätesulfid beskrivits i litteraturen som en neurotransmittor, det vill säga en molekyl som förmedlar en nervsignal på kemisk väg från en nervcell till en annan i nervsystemet, och är nödvändig för optimal funktion i nervsystemet (Kimura 2010; 2015; Nagpure et al. 2015). Den bidrar till regleringen av blodtryck och inflammation, och spelar en möjlig skyddande roll gällande neurodegenerativa, och cerebrala ischemiska sjukdomar (Reed et al. 2014).

### Hälsoeffekter

Vätesulfid är ett välkänt neurotoxiskt ämne, och när man går in i områden där den finns i högre koncentrationer (> 500 ppm), kan exponeringen leda till plötslig medvetslöshet eller så kallade "knockdowns". Plötsliga utsläpp av oförutsägbart höga koncentrationer i specifika arbetssituationer kan också orsaka "knockdowns". Eftersom det kan innebära minskad tillgång till syre i andningsluften temporärt, innebär det en skaderisk för de kroppsorgan som är särskilt känsliga för syrebrist, till exempel det centrala nervsystemet (Guidotti 2010).

Upprepad exponering för lägre koncentrationer av vätesulfid (5–10 ppm) verkar också kunna resultera i kroniska subjektiva symptom såsom trötthet, huvudvärk, dåligt minne och koncentrationssvårigheter (Tvedt et al. 1991). Arten och förloppet av symptomutvecklingen och resultatet

av vätesulfidexponering, oavsett om den härrör från akut eller längre tids exponering, beskrivs i en omfattande litteratur av fall- och patientstudier. Vissa fallrapporter beskriver övergående förbättring, men därefter en försämring av symptomen, följt av långsam förbättring därefter (Tvedt et al. 1991).

### **Exponering för vätesulfid i arbetsmiljön**

I de fall vätesulfid förekommer i trånga utrymmen såsom slutna rum eller tankar, kan det tränga undan andningsluften nära marken eller golvet eftersom den har en högre densitet och därmed är lite tyngre än luft (Rumbeiha et al. 2016). Vid enstaka exponering kan nivåer över 1000 ppm vätesulfid orsaka andningsstillestånd och död (Svendsen 2001). Vätesulfid är faktiskt den näst vanligaste orsaken till dödlig exponering på grund av inandning av gas i arbetet efter kolmonoxid (Guidotti 2010). Att identifiera och mäta kritiska aspekter av vätesulfidexponering är utmanande på grund av den oförutsägbara och plötsliga förekomsten av episoder med toppexponering. Exponeringstoppar, koncentration, och exponeringstid kan alla vara av betydelse för att fastställa svårighetsgraden av en hälsorisk. Det är komplicerat att göra enhetliga uppskattningar av dos-respons för vätesulfidtoxicitet på grund av de många olika skademekanismerna, till exempel via påverkan av hemoglobin, intracellulära effekter och hypoxi i trånga utrymmen, och dessutom en möjlig faciliterande funktion av endogent genererad, eller kanske mycket låg dos vätesulfidexponering. I arbetsmiljöer förekommer vätesulfid oftast tillsammans med andra exponeringar som också har potentiellt negativa hälsoeffekter (till exempel endotoxiner/bakterier, CS<sub>2</sub>) (Lee et al. 2007), vilket ytterligare komplicerar försök att fastställa ett isolerat dos-effektsamband för H<sub>2</sub>S, baserat enbart på studier av yrkesexponerade.

### **Gränsvärden**

Korttidsgränsvärdet (KGV) är satt med syftet att förhindra akuta toxiska effekter såsom ögonirritation, medvetlöshet, och kvarstående neurologisk påverkan (SCOEL 2007). Dessutom rekommenderas starkt att all exponering för snabbt stigande höga maximala koncentrationer undviks.

#### **Hygieniska gränsvärden**

Nivågränsvärdet (NGV) för vätesulfid är 5 ppm (7 mg/m<sup>3</sup>) och korttidsgränsvärdet (KGV) är 10 ppm (14 mg/m<sup>3</sup>) (Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) 2018:1).



## Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för vätesulfid

I denna översikt av neuropsykologiska studier av grupper relaterade till vätesulfidexponering, identifierades 348 artiklar i den initiala sökningen. 166 artiklar handlade inte om vätesulfid och exkluderades. Elva artiklar var översiktsartiklar eller bedömdes kunna användas som bakgrundsinformation för hälsoeffekter på grund av vätesulfidexponering, och 24 studier valdes ut för ytterligare utvärdering för eventuellt införande i den slutliga litteraturoversikten. Av dessa var N = 15 fallstudier eller mindre serier av fall. Endast N = 9 artiklar/studier, listade i tabell 7 \*, uppfyllde de slutgiltiga inklusionskriterierna.

Neuropsykologisk testning har använts för att bedöma och kvantifiera kognitiva eller sensoriska/motoriska problem efter yrkesmässig exponering för vätesulfid och vid lägre exponeringsnivåer hos allmänheten. Vi fann endast två studier av yrkesexponerade (de Fruyt et al. 1998; Farahat och Kishk 2010) som täckte effekter på nervsystemet och tillämpade neuropsykologiska metoder, båda har exponering som sitt kriterium för inkludering. I båda studierna av yrkesexponerade ingick möjliga samexponeringar, till exempel endotoxiner eller CS<sub>2</sub>.

Vi inkluderade därför också en experimentell vätesulfidstudie (Fiedler et al. 2008), där friska frivilliga utsattes för kontrollerad vätesulfidexponering i låg dos, utan exponeringstoppar eller samexponeringar.

Studierna från omgivningsmiljön (Inserra et al. 2004; Reed et al. 2014) inkluderades eftersom möjliga hälsoeffekter från lågdos vätesulfidexponering har varit en källa till oro bland arbetare som kommer i kontakt med avloppsvatten i reningsverk, eller som arbetar med avloppsnätet. Sådana studier kan, om de är rent exponeringsbaserade, i bästa fall belysa både negativa och möjliga positiva/faciliterande effekter från omgivande lågdosnivå av vätesulfidexponering utan risk för medvetlöshet. Studierna är dock föremål för bias på grund av frivillig inklusion, trots exponeringsbaserad inklusion av deltagarna. Varken Inserra et al. (2004) eller Fiedler et al. (2008) fann några negativa effekter på neuropsykologiska funktioner som kunde hänföras till vätesulfidexponering i den nära omgivningsmiljön eller i en exponeringskammare. Tvärtom observerade Fiedler en liten förbättring i testprestation när det gäller hastighet/perceptuell organisation, manuell motorisk skicklighet, och SWAY (balans) (Fiedler et al. 2008). I dessa studier tenderade den exponerade gruppen att prestera bättre i Digit Symbol, Finger Tapping, reaktionstid, och i SWAY-testet med ögonen öppna eller stängda, och i sensorisk funktion, jämfört med kontrollgrupperna. Några resultat i dessa studier kan vara i överensstämmelse med en hypotes (i behov av ytterligare studier) om att låg exponering för vätesulfid faktiskt kan ha en faciliterande effekt på CNS-relaterade prestationer

(Reed et al. 2014), åtminstone när det gäller kortvarig exponering i exponeringsintervallet 0,5–5 ppm (Fiedler et al. 2008), 0–64 ppb (0–0,064 ppm) (Reed et al. 2014), eller nära 0,09 ppm (Inserra et al. 2004).

Kilburn-studierna (Kilburn 1997; 2003; Kilburn et al. 1995; 2010) citeras ofta, trots den allvarliga kritik de har fått (Guidotti 2010), framför allt på grund av deras mycket tvivelaktiga validitet, som beror på inklusion baserat på symptom, och inklusion av deltagare som är involverade i rättsprocesser. Dessutom har man tolkat akuta reaktioner som tecken på hög exponering, och inkluderat dessa i exponeringsbedömningarna, även om några mätningar inte har gjorts. Vissa studier (Kilburn 1997; 2003) tillämpade enbart varaktigheten av vätesulfidexponeringen, snarare än mätningar av vätesulfid, eller inkluderade mycket få mätningar (Kilburn et al. 2010), eller tog inte tillräcklig hänsyn till exponeringsmönstren, till exempel olika nivåer av exponeringstoppar eller om patienterna faktiskt exponerades för de uppmätta exponeringsnivåerna. I dessa studier ses överlag ett ökat antal symptom men detta kan vara sig tillskrivas vätesulfidexponering eller annan samtidig exponering (endotoxiner, CS<sub>2</sub>), eftersom upplägget av studierna endast omfattade patienter.

Fallstudierna av Tvedt et al. (1991) tar hänsyn till förloppet eller utvecklingen av symptomen efter exponeringsepisoder och innehåller också en översikt av relevant litteratur som beskriver skadeförlopp och utveckling. De många fallstudierna och fallserierna tyder på att symptom från centrala nervsystemet ofta uppträder efter akuta exponeringstillbud, och att sådana symptom under vissa förhållanden kan vara kvar över tid/år efter exponering, det vill säga att det förelegat en längre tids exponering på grund av akut medvetlöshet.

Sammanfattningsvis förblir svaret på frågan huruvida effekter på nervsystemet kvarstår efter lågdosexponering av vätesulfid ofullständigt utredd. Detta på grund av de få gruppstudier som identifierats och som ingår i denna översikt, och på grund av deras inneboende brister relaterat till både urvalet i studierna, där rekrytering är baserad på tydliga symptom, och på patientgrupper eller personer som är involverade i tvister som käranden i rättegångar. Gruppstudierna, särskilt studierna av yrkesexponerade, är främst designade som tvärsnittsstudier, varav vissa även inkluderar kontroll/referensgrupper eller differentiering av exponering. Vi har inte identifierat några studier med prospektiv studiedesign bland studierna på grupper om H<sub>2</sub>S-hälsoeffekter, vilket ger möjlighet att studera eventuellt orsakssamband.

### **Resultat från andra litteraturöversikter**

Studier med beskrivning av symptom och neuropsykologiska undersökningar har sammanfattats i några nyare översikter (Lewis och Copley 2015; Lim et al. 2016). Resultaten från studierna har varit svåra att tolka, eftersom studierna av hälsoeffekter rörande yrkesexponering ofta är

fallstudier eller huvudsakligen baserade på (uppenbara) självrapporterade symptom (Kilburn 1997; 2003; Kilburn et al. 1995; 2010). Våra resultat är i överensstämmelse med Lewis och Copley (2015), som i sin översikt hade inkluderat samtliga neuropsykologiska studier som vi fann i vår aktuella sökning. Denna nästan kompletta överlappning av inkluderade neuropsykologiska studier bekräftar representativiteten i vår sökstrategi år 2019. I vår sökstrategi ingick även den experimentella Fiedler-studien (Fiedler et al. 2008).

Observationer från olika studier indikerar att särskilt låga koncentrationer av H<sub>2</sub>S kan ha dosberoende, skyddande effekter mot degeneration i centrala nervsystemet genom olika mekanismer, som kan vara anti-inflammatoriska, antioxidanta, eller antiapoptotiska (Zhang och Bian 2014; Kida och Ichinose 2015). Några epidemiologiska studier har indikerat bättre prestation i neuropsykologiska tester hos vätesulfidexponerade grupper (Lewis och Copley 2015; Lim et al. 2016).

Det är således fortfarande oklart om långvarig exponering för låga koncentrationer av vätesulfid utgör en risk för negativ påverkan på centrala nervsystemet, och huruvida upplevda symptom i första hand är kontextberoende, eller om och när vätesulfidexponering i låg dos kan ha skyddande effekter på centrala nervsystemet, isolerat eller i kombination med andra substanser i arbetsmiljön.

### **Slutsatser**

Det finns ett flertal fallstudier som ger information om arten och förloppet vid allvarliga skadefall i samband med exponering för vätesulfid, i synnerhet när medvetlöshet följt av hypoxi har förelegat.

Frågan om ifall yrkesmässig exponering under lång tid för låga doser av vätesulfid, utan exponeringstoppar, kan orsaka effekter på centrala nervsystemet förblir olöst. Det beror främst på att de få befintliga studierna på grupper har uppenbara brister i urval, exponering, karaktärisering av exponering och studiedesign. Prospektiva studier med lågdosexponering saknas.

Studierna av allmänbefolkningen med lågdosexponering från omgivningsmiljön, och experimentell studiedesign är intressanta i detta sammanhang, eftersom neuropsykologiska testprofiler visar att resultatet på vissa tester är marginellt bättre bland de exponerade än hos kontrollgruppen. Förutom metodologiska förklaringar kan litteraturen om vätesulfid som en neurotransmittor vara av värde för att förstå dessa observationer.

I första hand bör den oförutsägbara karaktären av exponering för vätesulfid i arbetsmiljön, tillsammans med dess akuttoxiska och potentiellt fatala konsekvenser innebära att så långt som möjligt minimera och förhindra yrkesmässig exponering för vätesulfid.

Den aktuella översikten kan anses vara ett komplement till den senaste översiktsartikeln av Lewis och Copley (2015). De inkluderar också studier som rapporterar symptom från centrala nervsystemet och har inte begränsat sin undersökning till neuropsykologiska studier. Å andra sidan ger denna översikt en fördjupning av de neuropsykologiska testresultaten.

\* Jämfört med tabellerna för de andra ämnena togs en "tremor"-kolumn bort, eftersom inga studier inkluderade testning av tremor i testbatterierna. "Andra motoriska färdigheter" hänvisar till SWAY-testet och gripstyrka. Som tillägg har Kilburn tagit med mätningar av blinkreflexen som inte påverkas av vätesulfid, i sina studier (Kilburn et al., 1995; 2010; Kilburn, 1997). En "sensorisk funktion"-kolumn har lagts till vilken syftar på "Lanthony D15 Desaturated Color vision test, Perimetric Visual field testing, Visual acuity, Hearing tests, Auditory Evoked Response samt Vibro-tactile Threshold Tests" som användes i flera studier. "Symptom"-kolumnen avser undersökningar av symptom som gjorts utifrån syftet med den aktuella studien, eller POMS.

**Tabell 7. Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för vätesulfid.**

Epidemiologiska studier av olika exponerade grupper	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Exponeringstid	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Andra motoriska färdigheter	Sensorisk funktion	Symptom
Kilburn KH, Warshaw RH. Toxicol Indust Health 1995 <sup>a</sup>	35/32	Y; A(s)(a); C; E(m)	> 5 år	-	-	+	-	+	+	+	+	(+)	+	+	+
Kilburn KH. South Med J 1997 <sup>b</sup>	16/353	Y; A(pr & sa); O; C; E(m)	Från minuter till 22 år	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
De Fruyt F, et al. Int J Occup Environ Health. 1998 <sup>c</sup>	120/67	A(s,p)(a,r); E(m);	Arbete i viskos rayonullfabrik >1 år		+	-	-	-	-			+	+		
Kilburn KH. South Med J 2003 <sup>d</sup>	19/202	Y;C;	20min – 9 år	+	+	+		+		+	+	+	+	+	+
Inserra SG, et al. Environ Res 2004 <sup>e</sup>	171/164	Y; A(s)(r);	Bofast >2 år	-		-	#-	+			-	+		#-	-
Fiedler N, et al. Environ Health Perspect 2008 <sup>f</sup>	74 x 3 sessioner	Y;A(s)(r); E(h)	2 tim x 3			#-		+			+	#-	#-	-	-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

# Den exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, därför räknas den signifikanta skillnaden som "- "

Typ av exponeringskaraktärisering: Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

Prover från omgivningsmiljö: Luft: A; Stationär (s) eller personburen (p) mätstrategi. Tidsvägt medelvärde (a) eller realtids (r) mätning, inklusive toppexponeringar.

Biologiska exponeringsmarkörer: Urin: U. Hälsomässiga indikationer på exponering: Lukt av H<sub>2</sub>S (O). Medvetlöshet/symptom (C). Exponeringskaraktärisering (E): Primärt H<sub>2</sub>S (h); Samexponering (m), till exempel koldisulfid (CS<sub>2</sub>), flyktiga organiska föreningar (VOC), endotoxiner, bakterier.

Fortsättning **Tabell 7. Neuropsykologiska effekter relaterade till exponering för vätesulfid.**

Epidemiologiska studier av olika exponerade grupper	N Expo/Referenter	Typ av exponeringskaraktärisering	Exponeringstid	Verbal förståelse/akademisk skicklighet	Spatiala förmågor/Perceptuell funktion	Snabbhet i informationsbearbetning	Uppmärksamhet/arbetsminne	Verbalt minne	Visuellt minne	Exekutiva funktioner	Reaktions-tid	Fingerfärdighet/manuell hastighet	Andra motoriska färdigheter	Sensorisk funktion	Symptom
<b>Farahat SA, Kishk NA Toxicol Indust Health 2010<sup>a</sup></b>	33/30	Y;A(s)(a);U;C;E(m)	Arbete med avlopps nätet >5år. Medel 17.9 (6.68) år. Range 5-27 år.	+		+	+	+	+	+	+			+	+
<b>Kilburn KH, Thrasher JD, Gray MR. Toxicol Indust Health 2010<sup>b</sup></b>	49/42	Y;A;O;C;	Kommunivånare bofasta > 4 år. Anställda vid avloppsreningsverk 4-24 år.	+	+	+		+		+	+	+	+	-	+
<b>Reed BR, et al. Neurotoxicol Teratol 2014<sup>i</sup></b>	1637 vuxna personer	Y;A(s)(a);E(h) Ambient H <sub>2</sub> S	Kommunivånare bofasta > 3 år	-		#-	-	#-	-		#-	-			-
<b>Antal studier med +/-</b>				4+ 3-	4+ 1-	5+ 4- 2#	1+ 4- 1#	7+ 2- 1#	2+ 2-	5+	6+ 2-1#	5+ 1(+) 2- 1#	5+ 1- 1#	4+ 3- 1#	5+ 3-

Skillnader mellan grupper i neuropsykologisk prestation/eller skillnader relaterade till exponeringsparametrar:

- stor/statistiskt signifikant olika (röd):  $p < 0,05$  +
- tendens/nära signifikant skillnad (blå):  $p 0,05 - 0,10$  (+)
- ingen skillnad (grön):  $p > 0,10$  -

# Den exponerade gruppen presterade bättre än kontrollgruppen, därför räknas den signifikanta skillnaden som "- "

Typ av exponeringskaraktärisering: Exponeringstid (rapporterad som timmar i några studier), men beräknat som År (Y).

Prover från omgivningsmiljö: Luft: A; Stationär (s) eller personburen (p) mätstrategi. Tidsvägt medelvärde (a) eller realtids (r) mätning, inklusive toppexponeringar.

Biologiska exponeringsmarkörer: Urin: U. Hälsomässiga indikationer på exponering: Lukt av H<sub>2</sub>S (O). Medvetlöshet/symptom (C). Exponeringskaraktärisering (E): Primärt H<sub>2</sub>S (h); Samexponering (m), till exempel koldisulfid (CS<sub>2</sub>), flyktiga organiska föreningar (VOC), endotoxiner, bakterier.

## Noter

- a. Kilburn KH, Warshaw RH. 1995: De exponerade forskningspersonerna var kändarna i rättsprocesser, och inkluderade på grund av uppenbara symptom. Mätningarna är stationära och registrerar genomsnittliga värden; vi vet inte i vilken utsträckning deltagarna utsattes för H<sub>2</sub>S, oavsett gällande allmän exponering eller exponeringstopp. 22 grannar med en H<sub>2</sub>S-exponeringsnivå utomhus på 0.01-0.1ppm, och 13 arbetare med en exponeringsnivå på 0.0-8.8 ppm ingick i studien.
- b. Kilburn KH. 1997: Forskningspersoner var patienter som remitterats, 12 av 16 var kändarna. Tre grupper med olika exponeringsnivåer: "Minut-gruppen" (N=5): 328-10.000 ppm toppexponeringar, "Tim-gruppen" (N=6): 1-50 ppm, och "Års-gruppen" (N=5): 11-22 års exponering.
- c. De Fruyt F. 1998: Studie av yrkesexponerade arbetare på en viskos rayonullfabrik. Arbetsrelaterad studie. Forskningspersonerna delades upp i måttligt (N = 66) och högt (N = 54) exponerade, respektive. Kombinerad CS<sub>2</sub> och H<sub>2</sub>S-exponering förelåg, där effekterna från respektive ämne inte kunde åtskiljas statistiskt. Inkludering av forskningspersoner baserades på > 1-års exponering och luftprovtagning. Författarna anser CS<sub>2</sub> vara den viktigaste substansen för toxiska effekter. Exponeringen var av föga betydelse då det gällde att förklara neuropsykologiska skillnader mellan grupper.
- d. Kilburn KH. 2003: Forskningspersonerna var en fallserie på 19 patienter, som jämfördes med kontroller, och 16 patienter är beskrivna i Kilburn KH (1997).
- e. Inserra SG. 2004: Studie från omgivningsmiljön med exponeringsbaserad inkludering. Enbart "Match-to-Sample" testet och gripstyrka var marginellt nedsatta. De blygsamma resultaten relaterade till Match-to-sample och handdynamometern var inte associerade med exponeringsstatus i en regressionsmodell. H<sub>2</sub>S-exponeringen var estimerad till >0.09 ppm.
- f. Fiedler N. 2008: Experimentell exponeringsstudie, med tre olika exponeringsnivåer: 0.05, 0.5, 5 ppm H<sub>2</sub>S. Den högsta exponeringen (5 ppm) avser den tillåtna exponeringsnivån för arbetstagare som förväntas exponeras 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka, under ett 40-årigt arbetsliv. Inga toppexponeringar i denna studie.
- g. Farahat SA & Kishk NA. 2010: Studien har också publicerats i Egyptian J Occup Med. 2009;33(2):253-70. Studie av yrkesexponerade, exponeringsbaserad inkludering. 33 H<sub>2</sub>S-exponerade avloppsnetarbetare utan någon historia av medvetlöshet. Genomsnittlig H<sub>2</sub>S exponeringsnivå: 9,4 ppm inuti brunnsöppningen, 4,8 ppm 0,5 - 1 m från öppningen. U-Thiosulfate användes som en biomarkör för H<sub>2</sub>S-exponering. Kontroller (N = 30): administrativ personal matchade för ålder, utbildning och socioekonomisk status.
- h. Kilburn KH, Thrasher JD, Gray MR. 2010: Studie från omgivningsmiljön. Symptombaserad inkludering och exponeringsuppskattning. Kändarna i den exponerade gruppen. Exponeringsnivåer: Anställda vid avloppsreningsverk: 2-74 ppm H<sub>2</sub>S, en 480 ppm exponeringstopp, 4-24 års anställningstid. Kommuninvånare: bofasta >4 år.
- i. Reed BR, et al. 2014: Studie från omgivningsmiljön, exponeringsbaserad inkludering. 1637 vuxna; män: N=656, kvinnor: N=981. Ålder: 18-65 år. Exponering av H<sub>2</sub>S i omgivningsmiljön från geotermiska källor 0 - 64 ppb, enstaka 1000 ppb (1 ppm). H<sub>2</sub>S exponeringsnivåer i fyra undergrupper (Q1-4): Q1: 0-10 ppb, Q2: 11-20 ppb, Q3: 21-30 ppb, Q4: 31-64 ppb.

## Referenser

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Birgersson B, Sterner O, Zimerson E. Kjemisk helsefare. Toksikologi i kjemisk perspektiv. Yrkeslitteratur as Oslo, 1987.

De Fruyt F, Thiery E, Bacquer DD, Vanhoorne M. Neuropsychological Effects of Occupational Exposures to Carbon Disulfide and Hydrogen Sulfide. *Int J Occup Environ Health* 1998;4(3):139-46.

European Commission. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Hydrogen Sulphide. SCOEL 2007.

Farahat SA, Kishk NA. Cognitive functions changes among Egyptian sewage network workers. *Toxicol Indust Health* 2010;26(4):229-38. DOI:10.1177/0748233710364966

Fiedler N, Kipen H, Ohman-Strickland P, Zhang J, Weisel C, Laumbach R, Kelly-McNeil K, Olejeme K, Lioy P. Sensory and Cognitive Effects of Acute Exposure to Hydrogen Sulfide. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):78-85.

Guidotti TL. Hydrogen sulfide. *Occup Med* 1996; 46:367-71.

Guidotti TL. Hydrogen sulfide: advances in understanding human toxicity. *Int J Toxicol* 2010;29(6):569-581.

Inserra SG, Phifer BL, Anger WK, Lewin M, Hilsdon R, White MC. Neurobehavioral evaluation for a community with chronic exposure to hydrogen sulfide gas. *Environ Res* 2004;95(1):53-61.

Kida K and Ichinose F. Hydrogen sulfide and neuroinflammation. In: *Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of Hydrogen Sulfide*. Springer, 2015; p.181-189.

Kilburn KH. Exposure to reduced sulfur gases impairs neurobehavioral function. *South Med J* 1997;90(10):997-1006.

Kilburn KH. Effects of Hydrogen Sulfide on Neurobehavioral Function. *South Med J* 2003;96(7):639-46.

Kilburn KH, Thrasher JD, Gray MR. Low-level hydrogen sulfide and central nervous system dysfunction. *Toxicol Indust Health* 2010;26(7):387-405.

Kilburn KH, Warshaw RH. Hydrogen sulfide and reduced-sulfur gases adversely affect neurophysiological functions. *Toxicol Indust Health* 1995;11(2): 185-97.



Kimura H. Hydrogen sulfide: from brain to gut. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(9):1111-23.

Kimura H. Signaling of hydrogen sulfide and polysulfides. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(5):347-9.

Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons, 5th Ed. 1996 McGraw-Hill, New York.

Lee AL, Thorne PS, Reynolds SJ, O'Shaughnessy PT. Monitoring Risks in Association With Exposure Levels Among Wastewater Treatment Plant Workers. *J Occup Environ Med* 2007; 49:1234-48.

Lewis RJ and Copley GB. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: a review of the epidemiological evidence. *Critical reviews in toxicology* 2015;45(2): p. 93-123.

Lim E, Mbowe O, Lee AS, Davis J. Effect of environmental exposure to hydrogen sulfide on central nervous system and respiratory function: a systematic review of human studies. *Intern J Occup Environ Health* 2016;22(1): 80-90.

Nagpure BV, Bian JS. Brain, Learning, and Memory: Role of H<sub>2</sub>S in Neurodegenerative Diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 230:193-215.

Reed BR, Crane J, Garrett N, Woods DL, Bates MN. Chronic ambient hydrogen sulfide exposure and cognitive function. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 42:68-76.

Rumbeiha W, Whitley E, Anantharam P, Kim, D-S, Kanthasamy A. Acute hydrogen sulfide-induced neuropathology and neurological sequela: challenges for translational neuroprotective research. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1378:5-16.

Svendsen K. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 127. Hydrogen Sulphide. *Arbete och Hälsa*, Arbetslivsinstitutet, Stockholm 2001.

Tvedt B, Skyberg K, Aaserud O, Hobbestad A, Mathiesen t. Brain damage caused by hydrogen sulfide: a follow up study of six patients. *Am J Indust Med* 1991;20(1):91-101.

Zhang X and Bian J-S. Hydrogen sulfide: a neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system. *ACS Chem. Neurosci.*2014; 5: 876-883.

## 5. Kemiska ämnens påverkan på neuropsykologiska domäner

I det här kapitlet redovisas en sammanställning av hur exponering av neurotoxiska ämnen i arbetslivet kan påverka hjärnans kognitiva funktioner, enligt den forskningsöversikt vi har genomfört. Kapitlet redogör för effekterna av kemisk exponering på neuropsykologiska domäner.

**Språkliga funktioner** är centrala inslag i en persons allmänna intelligens och testas ofta för att se till att de grupper som studeras är väl matchade, och i många studier gör man en justering för denna funktion. I studierna av aluminium och lösningsmedel, och i viss mån även bly, var de flesta fynden negativa, medan det fanns ungefär lika många positiva som negativa fynd för de övriga exponeringarna. På liknande sätt som för spatial förmåga/perceptuell organisation är denna funktion en central faktor för en persons intelligens, och skillnader mellan grupper i denna funktion kan tyda på att grupperna inte är väl matchade gällande intellektuell förmåga.

**Spatiala förmågor/perceptuell funktion**, en effekt på denna funktion rapporterades i tio av sexton studier gällande blyexponerade, och i åtta av tretton av kvicksilverstudierna, medan någon sådan effekt inte sågs för aluminium eller mangan. Även i kolmonoxidstudierna rapporterades en effekt i de tre studier där tester av denna funktion var inkluderad. Eftersom denna funktion är en central faktor i en persons intelligens är det möjligt att en påvisad skillnad mellan olika grupper i denna funktion beror på att de inte var väl matchade avseende intellektuell förmåga.

**Snabbhet i informationsbearbetning** innebär förmågan att utföra enkla repetitiva kognitiva uppgifter snabbt och med flyt, eller med andra ord den tid det tar för en person att utföra en mental uppgift. För de flesta exponeringarna var de positiva testresultaten fler än de negativa. Medan en metaanalys av aluminiumexponerade arbetstagare av Meyer-Baron et al. (2007) fann en betydande effekt på hastigheten i informationsbearbetning, var denna funktion endast signifikant påverkad i sju av de tretton inkluderade aluminiumstudierna i denna rapport. Bland forskningspersoner som exponerats för mangan och kolmonoxid var det emellertid fler studier som rapporterade en effekt på denna funktion.

**Uppmärksamhet/arbetsminne**, förmågan att bibehålla information för temporär lagring, vanligtvis från några få sekunder till några minuter,

kan lätt uppskattas med flera test som kräver en relativt liten ansträngning. Flera studier inkluderade tester för uppmärksamhet/arbetsminne, men ingen tydlig tendens observerades. Beträffande metallerna rapporterade ungefär hälften av studierna minst ett testresultat där denna funktion var påverkad. Dock rapporterade de flesta av kolmonoxidstudierna problem med dessa funktioner, och samma fynd sågs i studierna av patienter med lösningsmedelsinducerad encefalopati.

**Det verbala minnet** bedömdes i ett begränsat antal studier, förmodligen eftersom dessa tester tenderar att vara tidskrävande. I majoriteten av studierna av bly påvisades positiva fynd, medan det för aluminium och lösningsmedel observerades fler negativa än positiva fynd.

**Visuellt minne.** För visuellt minne fanns ingen tydlig effekt; i de flesta studierna fanns det lika många positiva som negativa fynd, med en tendens till fler negativa fynd i studierna av kvicksilver.

**Exekutiva funktioner** bedömdes i ett begränsat antal studier. I de studier där sådana tester användes, tenderade positiva resultat/fynd att vara fler än de negativa med ett undantag; någon effekt på exekutiva funktioner sågs inte i kvicksilverstudierna.

**Reaktionstid.** Det visades ingen påverkan i åtta av elva studier av kvicksilverexponering, där det ingick tester av reaktionstid. För de övriga exponeringarna fanns det ungefär lika många negativa som positiva fynd.

**Fingerfärdighet / manuell hastighet.** Tester för fingerfärdighet/manuell hastighet har tillämpats i ett antal studier. För tre av de fyra metallerna; bly, mangan och kvicksilver, rapporterades nedsatt prestation i fingerfärdighet/manuell hastighet i en majoritet av studierna. Det var inte fallet för aluminium eller lösningsmedel, där det fanns en tendens till övervägande negativa fynd.

**Tremor.** Tremor rapporterades i en majoritet av studierna av mangan och kvicksilver. Enbart en studie av bly hade inkluderat ett tremortest, med positivt fynd. I två av sju studier av aluminium angavs positiva fynd, medan det inte rapporterades några effekter på tremor i de två lösningsmedelsstudierna, där tester för tremor tillämpades.

**Andra motoriska färdigheter.** När det gäller andra motoriska färdigheter, såsom gripstyrka eller hand-öga-koordination, var antalet positiva fynd fler än de negativa i studierna av mangan och bly, men någon tydlig tendens konstaterades inte för de övriga exponeringarna.

**Symptom.** I det av WHO framtagna screeningbatteriet (WHO NCTB) ingår ett frågeformulär om symptom. I de studier där ett sådant frågeformulär ingick var de positiva resultaten fler än de negativa, med undantag av kolmonoxidstudierna.

## 6. Aspekter på validitet

### Urvalet av studier

Vi använde de tidigare nämnda kriterierna för inklusion; studien måste inkludera minst ett test som kan klassificeras som ett neuropsykologiskt test, och den exponerade gruppen måste inkludera fler än 10 försökspersoner.

Den exponerade gruppen måste jämföras med antingen en kontrollgrupp, publicerade normer, skillnader relaterat till exponeringsparametrar, eller – i vissa studier – demografiska "fakta" såsom demensdiagnos. Studier av försökspersoner som var involverade i rättsprocesser var – med några undantag – exkluderade.

Andra kriterier för inklusion, såsom svarsfrekvens etcetera, tillämpades inte. Den nuvarande studien representerar mer av en "State-of-the-Art-Review" än en "kritisk granskning" (Grant and Booth, 2009), eller med andra ord: man beskriver nuvarande kunskap, utan att göra en kritisk värdering av denna. Därför accepterade vi om en studie var publicerad i en vetenskaplig tidskrift som använder kollegial granskning (peer review), eftersom detta antyder en viss nivå av kvalitet.

### Valet av kontrollgrupp(er)

I studier som använder kontrollgrupper är valet av kontrollgrupp mycket viktigt. Neuropsykologiska tester är inte enbart känsliga för hjärnans patologi; i de flesta av testerna är också prestation starkt relaterad till ålder och utbildning, och för vissa tester finns det också könsberoende skillnader (Heaton et al. 2004). Små skillnader i faktorer som inte har samband med exponeringen kan därför resultera i "fynd" som orsakas av skillnader mellan de grupper som studeras. Ett av de vanligaste problemen när man väljer kontrollgrupp är att hitta grupper som är likartade i utbildningsnivå, yrke eller socioekonomisk status. Även små skillnader i kognitiv kapacitet kan ha stora effekter på resultaten. Om försökspersonerna i kontrollgruppen har längre utbildning och presterar bättre på tester för intellektuell funktion än exponerade försökspersoner, ökar sannolikheten för att de exponerade personerna felaktigt klassificeras med funktionsnedsättningar. Liknande felklassificeringar kan inträffa om grupperna skiljer sig åt när det gäller ålder. Eftersom flera kognitiva funktioner försämras med stigande ålder är åldersmatchning viktigt.

### Användning av normativa data som ersättning för en referensgrupp

Användning av normativa data kan leda till liknande problem som en olämplig referensgrupp. Heaton et al. (2004) visade att om normerna inte är specifika avseende ålder och utbildning, kommer sensitiviteten hos testerna – förmågan att upptäcka skador – att vara bäst när personerna

är äldre eller har lägre utbildning. Å andra sidan kommer specificiteten att vara sämre för äldre eller personer med lägre utbildning. De kommer oftare att klassificeras som "hjärnskadade" trots att de är friska. Motsatsen gäller för yngre och välutbildade personer. De kan felaktigt klassificeras som "normala", det vill säga att de inte har en cerebral påverkan även när de har diagnostiserats som hjärnskadade (Heaton et al. 1991). Gade et al. (1988) illustrerade detta problem när de reanalyserade testresultaten för en grupp CSE-patienter som hade diagnostiserats på grundval av jämförelser med normativa data. När patienterna jämfördes med referenter i stället för med normativa data försvann bevisen på funktionsnedsättning (Gade et al. 1988).

### **Motiverande aspekter på neuropsykologisk undersökning**

En neuropsykologisk undersökning bygger på antagandet att patienten gör sitt bästa. En patient, som till exempel testas för att bedöma om han ska tillåtas att behålla sitt körkort, kommer att vara mycket motiverad att prestera sitt bästa. Men om den neuropsykologiska undersökningen görs i samband med en ansökan om ekonomisk ersättning, kan patienten befara att ett bra testresultat kan minska chanserna att få ersättning (Bast-Pettersen 2008). Detta kan öka risken för att patienten inte anstränger sig maximalt, han kunde ha presterat bättre om han verkligen ansträngt sig, och prestationen kan därför vara "suboptimal".

Betydelsen av motiverande aspekter har förknippats med begreppet "cognitive malingering" (Greve et al. 2006), eller suboptimal prestation (Van Hout et al. 2003). Malingering kan definieras som en avsiktlig överdrift, eller fabricering av sjukdom eller funktionshinder som motiveras av externa incitament. Greve et al. (2006) uppskattade att indikationer på malingerad kognitiv dysfunktion fanns från 30% till över 45% bland försökspersonerna med ett identifierbart finansiellt incitament. Van Hout et al. (2003) rapporterade att 46% av en grupp av lösningsmedelsexponerade patienter misslyckades med ett av två tester för malingering, men endast 18,6% misslyckades på båda testerna.

### **Olika sätt att kategorisera tester**

Det finns flera sätt att kategorisera tester. Även om det är ganska uppenbart vad några av testerna mäter, är detta inte fallet för många andra.

Vissa tester kan klassificeras som tester för minnesfunktion, men även som tester för uppmärksamhet/arbetsminne. Ett exempel på detta är deltestet Digit Span i WAIS, som ofta kategoriseras som ett minnestest i äldre litteratur, men som vi kategoriserar som ett test på uppmärksamhet/arbetsminne i den nuvarande studien. Digit Span baklänges är i vissa studier även klassificerad som ett test på exekutiva funktioner.

Mer komplicerad är användningen av termen exekutiva funktioner, som är tänkt att testa frontallobens funktion och täcka sådana aspekter som beslutsfattande, att följa och justera planer, och distraktibilitet. Som tidigare nämnts, är centrala aspekter viljeyttring, planering, målinriktat beteende och effektiv prestation (Strauss et al. 2006). Vissa tester betraktas som "typiska" tester av denna funktion, såsom Wisconsin Card sortering test (Strauss et al. 2006). Stroop-testet är ett annat exempel på ett test tänkt att mäta exekutiva funktioner. Men när man har lagt upp stora studier av exponerade personer, är det oftast inte dessa tester som har valts, främst på grund av tidsbrist. Ofta väljs Trail Making Test B som ett mått på denna funktion. I den nuvarande studien kategoriserade vi Trail Making Test B som ett test på exekutiva funktioner. Detta är i enlighet med den klassificering som används i den professionella manualen för normer för ett utökad Halstead-Reitan batteri (Heaton et al. 2004) och i enlighet med flera andra studier inom området neurotoxikologi, till exempel studien av Meyer-Baron et al. (2013). Andra studier har kategoriserat Trail Making Test B som ett test av "kognitiv hastighet, visuell skanning" (Bast-Pettersen et al. 2004) eller som ett test på "uppmärksamhet/snabbhet i informationsbearbetning" (van Valen et al. 2012), eller "komplex uppmärksamhet" (van Valen et al. 2018).

I en studie av Stroop testet, gjordes en jämförelse mellan Stroop testet och andra tester, inklusive Trail Making Test B (Bast-Pettersen 2006). Korrelationen mellan Stroop Color/Word och Trail Making Test B var ganska hög (0,62), vilket indikerar att 38 procent av variansen var gemensam för de två testerna. Detta är en indikation på att dessa två tester i hög grad mäter samma typ av funktion. Korrelationen var dock också hög mellan Stroop Color/Word och WAIS Digit symbol (0,61) och mellan Stroop Color/Word och Trail Making Test A (0,55). Den högsta korrelationen (0,71) observerades mellan Trail Making Test B och WAIS Digit symbol, ett test kategoriserat som ett test för snabbhet i informationsbearbetning. Skillnaden mellan tester för snabbhet i informationsbearbetning och exekutiva funktioner är förmodligen inte lika tydlig som deras uppdelning i separata kategorier kan indikera.

Kategorisering av Trail Making Test B som ett test för exekutiva funktioner kan ge intrycket att studien har en högre kvalitet och har tillämpat mer avancerade neuropsykologiska metoder än vad det faktiskt gör.

Ett annat problem är bedömningen av tremor. Medan accelerometrar som CATSYS TREMOR definitivt är tester för tremor, är Kløve-Mathews Static Steadiness Test/Nine Hole Steadiness Test något av en korsning mellan ett tremortest och ett test för hand-öga-koordination (Bast-Pettersen och Ellingsen 2005). Andra tester, som Eurythmokinesimeter (EKM) (Wastensson et al. 2008) som mäter precision (öga-hand-koordination) och tempo, kategoriseras i den aktuella studien som andra motoriska färdigheter.

Eftersom det är viktigt att de grupper som studeras är likartade när det gäller kognitiva funktioner används ofta verbal/akademisk kompetens som ett sätt att se till att grupperna blir tillräckligt lika. Men om en exponering leder till försämring i denna funktion, finns det en risk att detta kommer att förbli oupptäckt, till exempel om jämförelserna mellan exponerade och oexponerade grupper justeras för nivå av verbal akademisk kompetens tillsammans med ålder etcetera.

### **Val av testmetoder**

Vid planeringen av en epidemiologisk studie är urvalet av tester viktigt, eftersom du inte kan finna det som du inte har undersökt. Det kan hävdas att forskarna misslyckats med att hitta en skillnad mellan grupper i icke-positiva studier, på grund av ett icke-optimalt urval av tester. Det kan vara fallet för vissa icke-positiva studier, men eftersom det är i de flesta forskares intresse att avslöja möjliga effekter, kommer de därför tendera att välja tester som är kända för att vara känsliga nog att upptäcka även små effekter.

### **Symptomfrågeformulär**

Eftersom den aktuella översikten är en studie av neuropsykologiska funktioner, var beslutet att utesluta studier där symptomfrågeformulär var det enda måttet på kognitiv funktion som användes baserat på det faktum att ett symptomfrågeformulär inte är ett neuropsykologiskt test. Självrapporterade föreställningar av kognitiva förmågor i en kontext av yrkes- och omgivningsmiljö kan endast anses vara pålitliga i begränsad omfattning. Detta illustrerades i en studie där mer än 400 män i manuella yrken besvarade ett neuropsykiatriskt frågeformulär (Q 16) innan det testades med ett neuropsykologiskt testbatteri (Bast-Pettersen 2006). Med ett undantag var ingen av de frågor som rör minnesfunktion prediktiva för resultatet i minnestesten. Inget av minnestesterna visade sämre resultat för deltagare som svarade "Ja" på den enkla minnesfrågan "Har du dåligt minne?" eller frågan "Har dina släktingar sagt att du har dåligt minne?" (Bast-Pettersen 2006). Emellertid predicerade en fråga om koncentrationsproblem till en viss grad prestation i tester för uppmärksamhet, snabbhet och reaktionstid (Bast-Pettersen 2006).

## Referenser

- Bast-Pettersen R. Self-reported conceptions of memory and concentration compared with neuropsychological test performance in manual workers. *Scand J Work Environ Health Suppl* 2006;(2):41-46.
- Bast-Pettersen R. Hugdahls Stroop Test anvendt på mannlige industriarbeidere. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2006; 43:1023-1028.
- Bast-Pettersen R. Nevropsykologers rolle i arbeidsmedisinske vurderinger. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2008; 45:1174-1179.
- Bast-Pettersen R, Ellingsen DG. The Kløve-Matthews static steadiness test compared with the DPD TREMOR - Comparison of a fine motor control task with measures of tremor in smokers and manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 2005; 26:331-342.
- Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:277-287.
- Gade A, Mortensen EL, Bruhn P. "Chronic painter's syndrome". A reanalysis of psychological test data in a group of diagnosed cases, based on comparisons with matched controls. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:293-306.
- Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal*. 2009; 26:91-108.
- Greve KW, Bianchini KJ, Black FW, Heinly MT, Love JM, Swift DA, Ciota M. Classification accuracy of the Test of Memory Malingering in persons. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21[5], 439-448.
- Heaton RK, Grant I, Matthews CG. (1991). *Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery*. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, Grant I. (2004). *Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults*. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Meyer-Baron M, Schaeper M, Knapp G, Lucchini R, Zoni S, Bast-Pettersen R, et al. The neurobehavioral impact of manganese: Results and challenges obtained by a meta-analysis of individual participant data. *Neurotoxicology* 2013; 36:1-9.



Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3rd ed.). New York, NY, US: Oxford University Press; 2006.

van Hout MS, Schmand B, Wekking EM, Hageman G, Deelman BG. Suboptimal performance on neuropsychological tests in patients with. *NeuroToxicology*. 2003;24[4-5], 547-551.

van Valen E, van Thriel C, Akila R, Nordling Nilson L, Bast-Pettersen R, Sainio M, van Dijk F, van der Laan G, Verberk M, Wekking E. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *NeuroToxicology* 2012; 33:710-726

van Valen E, Wekking E, van Hout M, van der Laan G, Hageman G, van Dijk F, de Boer A, Sprangers M. *Int Arch Occup Environ Health* 2018; 91: 843-858. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1328-1>

Wastensson G, Lamoureaux D, Sällsten G, Beuter A, Barregård L. Quantitative assessment of neuromotor function in workers with current low exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2008; 29:596-604.

## 7 Förebyggande åtgärder

Flera av de neurotoxiska ämnen som ingår i denna översikt har studerats under lång tid och har välkända effekter. Överlag har användningen av neurotoxiska ämnen såsom oorganiskt kvicksilver, bly och lösningsmedel minskat kraftigt i svenskt arbetsliv och ersatts av mindre giftiga ämnen. Dessutom har exponeringsnivåerna minskat avsevärt på grund av bättre arbetsförhållanden (Sällsten et al. 1990; Bast-Pettersen 2009). När nya ämnen introduceras i arbetslivet, till exempel som en ersättning för dessa, är det dock nödvändigt att vara uppmärksam på eventuella neurotoxiska effekter.

I Sverige arbetar cirka 35 000 personer heltid som svetsare, och svetsning ingår också som en av flera arbetsuppgifter för flera andra yrkesgrupper. Svetsare representerar den yrkesgrupp som har störst exponering för mangan (Lucchini et al. 2015).

Med en framväxande och pågående samhällsomvandling mot en mer ekologiskt hållbar ekonomi som betonar återvinning, kan yrkesmässig exponering för ämnen som vätesulfid bli allt vanligare i industrier med anknytning till sådan verksamhet framöver. Arbetstagare som deltar i insamling, transport och återvinning av elektriska och elektroniska produkter (EEE) kan utsättas för neurotoxiska metaller som bly och kvicksilver (Julander et al. 2014).

### **Systematiskt arbetsmiljöarbete**

Systematiskt arbetsmiljöarbete avser arbetsgivarnas insatser för att regelbundet utreda, genomföra och följa upp aktiviteter på ett sådant sätt att hälsoproblem och olyckor förhindras, och en tillfredsställande arbetsmiljö uppnås (Arbetsmiljöverket (AFS): 2001:1).

De centrala aktiviteterna är:

- undersökning av verksamheten
- bedömning av de risker som framkommit vid denna undersökning
- åtgärder för att minska sådana risker
- kontroll av att åtgärderna faktiskt har bidragit till en bättre arbetsmiljö

### **Riskbedömning**

Vid hantering av kemiska risker krävs ofta särskilda metoder för riskanalys. Först måste man överväga om riskerna kan elimineras eller minskas "vid källan". Om en risk inte kan undvikas helt är det viktigt att de anställda skyddas på andra sätt, till exempel genom utbildning, stöd och vägledning, eller med personlig skyddsutrustning.

Riskbedömning bör alltid resultera i förslag till åtgärder för att eliminera eller minska riskerna. Yrkeshygieniska och andra mätningar kan behövas som en del i riskbedömningsprocessen. Företagshälsovården kan ge avgörande stöd när kompetensen är otillräcklig eller saknas i arbetsgivarens egen verksamhet.

### **Information/utbildning**

Arbetsgivaren är skyldig att se till att arbetstagarna har fått tillräcklig information om det korrekta sättet att hantera produkter som innehåller neurotoxiska substanser, om de risker som finns och hur dessa risker bäst undviks. Arbetsgivaren bör dessutom förse arbetstagarna med instruktioner om hur man minimerar exponeringen, och om korrekt användning av personlig skyddsutrustning. Kompletterande skriftlig information, såsom säkerhetsdatablad, bör finnas lätt tillgängliga på arbetsplatsen.

### **Övervakning av exponering**

Hygieniska gränsvärden baseras på vetenskaplig dokumentation som omfattar alla negativa effekter, inklusive effekter på centrala nervsystemet, och revideras fortlöpande inför nya forskningsrön. Övervakningen av de hygieniska förhållandena på arbetsplatsen kan utföras genom att mäta halterna av aluminium, bly och mangan i damm, oorganiskt kvicksilver och olika lösningsmedel i luft, och jämföra dessa med aktuella hygieniska gränsvärden (Arbetsmiljöverket, AFS 2018:1). Inga kliniskt påvisbara effekter hos enskilda individer kan förväntas vid exponering för dessa ämnen under normala arbetsförhållanden, men subtila effekter på gruppnivå kan förekomma även vid exponeringsnivåer nära det hygieniska gränsvärdet under lång tids exponering. Det är av den anledningen viktigt att hålla exponeringsnivåerna från dessa potentiellt neurotoxiska ämnen så låga som möjligt.

Kortvarig hög exponering för vissa ämnen (vätesulfid och kolmonoxid) kan orsaka mycket allvarliga effekter. Exponering för högre koncentrationer (> 500 ppm) av vätesulfid kan leda till plötslig medvetslöshet om man går in i sådana områden. Att identifiera risker och agera, till exempel genom att undvika ensamarbete, är det första steget. Mätutrustning på fasta platser kan indikera allmänna exponeringsnivåer, såsom 8-timmars tidsvägt medelvärde (TWA), men behöver inte nödvändigtvis fånga toppexponeringar med kort varaktighet, eller den ackumulerade exponeringen för olika individer. Anpassad, direktvisande mätutrustning som bärs av arbetstagarna kan identifiera både individuell lågdos-exponering och toppexponeringar. Förfinade jobb-exponeringsmatriser (JEM) med individualiserade exponeringsindex som kombinerar koncentration, exponeringstopp, varaktighet, och arbetsuppgifter kan också vara informativa (Austigard et al. 2018).

## **Personlig skyddsutrustning**

Användning av personlig skyddsutrustning kan minska exponeringen avsevärt (Keer et al. 2018). Den huvudsakliga exponeringsvägen för de flesta av dessa ämnen är inandning, men exponering via huden kan också vara viktig. Personlig skyddsutrustning ska vara individuellt anpassad. Före val av skyddsutrustning ska arbetsgivaren analysera och bedöma riskerna vid arbetet och vilka egenskaper den personliga skyddsutrustningen ska ha för att skydda mot dessa risker. Arbetsgivarna är skyldiga att informera de anställda om de typer av risker som deras personliga skyddsutrustning är avsedd att skydda mot (Arbetsmiljöverket, AFS 2001:3).

## **Biomarkörer**

Biologisk övervakning av arbetstagarna gör det möjligt att kartlägga exponeringen på individnivå. Koncentrationen av bly i blod (B-Pb) är den mest använda biomarkören för blyexponering. Blodprov är användbart för att upptäcka kortvarig hög exponering för oorganiskt kvicksilver, medan urinprov anses vara den bästa indikatorn vid långvarig exponering (WHO 2003). Arbetstagare som exponeras för bly och oorganiskt kvicksilver omfattas av ett övervakningssystem som innebär periodiska kontroller av koncentrationer av bly och oorganiskt kvicksilver i blodet, och regler som innebär att arbetstagarna inte får fortsätta sitt arbete vid höga blodnivåer (Arbetsmiljöverket, AFS 2019:3).

## **Frågeformulär**

Symptomfrågeformulär kan under vissa omständigheter vara användbara för screening av grupper av arbetstagare som riskerar att utveckla negativa effekter på hjärnans funktioner efter exponering för neurotoxiska substanser. Självrapporterad uppfattning om kognitiva förmågor, till exempel genom screening i företagshälsovården, kan dock endast i begränsad utsträckning anses vara tillförlitlig (se kapitel 6). För närvarande finns det inga tillgängliga screeningverktyg som tillåter mycket tidig upptäckt av kognitiv nedsättning på individuell basis.

## **Medicinska kontroller**

Arbetstagare som exponeras för bly och kvicksilver omfattas av ett övervakningssystem vilket förutom periodiska blodprovskontroller även innebär regelbundna läkarundersökningar. Dess huvudsakliga syfte är att identifiera individer med sjukdomar eller andra tillstånd som gör dem särskilt känsliga och kan förvärras av exponering. Dessutom bör läkaren i samband med dessa besök informera dem om risker och ge råd om hur man minimerar exponeringen, till exempel genom noggrann handhygien för att undvika hand-till-munöverföring av bly i samband med snus och födointag.

### **Gravida eller ammande kvinnor**

Det växande fostret och småbarn är särskilt känsliga för neurotoxiska ämnen. Gravida eller ammande kvinnor får inte sysselsättas i arbete med bly enligt Arbetsmiljöverkets författning "Gravida och ammande arbetstagare" (Arbetsmiljöverket, AFS 2007:5). En riskbedömning måste alltid göras när gravida eller ammande kvinnor löper risk att utsättas för något slags neurotoxiska substanser.

### **Några avslutande kommentarer**

Hygieniska och biologiska gränsvärden gäller för både kvinnor och män (förutom bly i blod där gränsen är lägre för fertila kvinnor med tanke på de eventuella riskerna för fostret). De flesta av studierna i denna översikt är från den industriella miljön och har antingen gjorts enbart på män, eller så har resultaten inte rapporterats separat för kvinnor och män, förmodligen eftersom kvinnorna i studierna var för få.

Befolkningen har blivit friskare och vi förväntas arbeta högre upp i åldrarna i ett arbetsliv där kognitiva och emotionella krav ständigt ökar. Som framgår av den här översikten, kan negativa effekter på kognitiva funktioner till följd av tidigare höga exponeringsnivåer för neurotoxiska substanser kvarstå efter avslutad exponering, och förvärras när vi åldras. Vissa studier som undersökt de långsiktiga effekterna av neurotoxiska ämnen relaterade till åldrande har sett indikationer på att det även kan finnas en interaktionseffekt.

Givet samma exponeringsnivåer kan vissa individer i den arbetande befolkningen vara särskilt mottagliga för vissa exponeringar på grund av exempelvis genetisk variation. I förebyggande syfte är det viktigt att de yrkeshygieniska gränsvärdena fastställs med en marginal som skyddar alla arbetstagare, även de som kan vara särskilt känsliga, och sträva efter så låga exponeringsnivåer som möjligt på arbetsplatserna.

## Referenser

Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2018:1.

Arbetsmiljöverket. Användning av personlig skyddsutrustning. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om användning av personlig skyddsutrustning samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2001.3.

Arbetsmiljöverket. Systematiskt arbetsmiljöarbete. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om systematiskt arbetsmiljöarbete och allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS): 2001.1.

Austigard ÅD, Svendsen K, Heldal KK. Hydrogen sulphide exposure in wastewater treatment. *J Occup Med Toxicol* 2018;13:p10

Bast-Pettersen, R. The neuropsychological diagnosis of chronic solvent induced (CSE)--a reanalysis of neuropsychological test results in a group of CSE patients diagnosed 20 years ago, based on comparisons with matched controls. *Neurotoxicology*. 2009;30[6], 1195–1201.

Julander A, Lundgren L, Skare L, Grandér M, Palm B, Vahter M, Lidén C. Formal recycling of e-waste leads to increased exposure to toxic metals: an occupational exposure study from Sweden. *Environ Int* 2014; 73:243–51.

Keer S, McLean, Glass b; Douwes J. Effects of personal protective equipment use and good workplace hygiene on symptoms of neurotoxicity in solvent-exposed vehicle spray painters. *Annals of Work Exposures and Health*. 2018; 62(3): 307–20.

Lucchini RG, Aschner M, Kim Y, Saric M. Manganese. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (Eds). *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Academic Press, 2015:547–564. ISBN: 9780444594532.

Sällsten G, Barrgård L, Järvholm B. Mercury in the Swedish chloralkali industry - an evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg*. 1990;34(2):205–14.

[av.se](https://av.se)

Vår vision: Alla vill och kan skapa en bra arbetsmiljö

