

NR 2013;47(4)

Systematiska kunskapsöversikter;
5. Arbetsmiljöexponeringar och
stroke – en kritisk granskning
av evidens för samband
mellan exponeringar i
arbetsmiljön och stroke.

Kristina Jakobsson och Per Gustavsson

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-45-9

ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Arbete och Hälsa

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

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

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

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

Arbete och Hälsa

Chefredaktör:
Kjell Torén, Göteborg

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

Redaktionsassistent:
Cina Holmer, Göteborg

© Göteborgs universitet & författare 2013
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-45-9
ISSN 0346-7821
<http://www.amm.se/aoh>
Tryckt hos Kompendiet, Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Gunnar Ahlborg, Göteborg
Kristina Alexanderson, Stockholm
Berit Bakke, Oslo
Lars Barregård, Göteborg
Jens Peter Bonde, Köpenhamn
Jörgen Eklund, Linköping
Mats Hagberg, Göteborg
Kari Heldal, Oslo
Kristina Jakobsson, Lund
Malin Josephson, Uppsala
Bengt Järholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Ann Kryger, Köpenhamn
Carola Lidén, Stockholm
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn
Catarina Nordander, Lund
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
Gerd Sällsten, Göteborg
Ewa Wikström, Göteborg
Eva Vingård, Uppsala

Innehållsförteckning

Förord

1. Orsaker till sjukdom	1
<i>Bengt Järholm</i>	
2. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke	13
<i>Kristina Jakobsson och Per Gustavsson</i>	
3. Redaktörernas slutord	64
<i>Kjell Torén, Maria Albin och Bengt Järholm</i>	
4. Appendix 1. Söksträng vid initial litteratursökning	67

Förord

Denna systematiska kunskapssammanställning utgör en fortsättning av de tidigare kunskapssammanställningarna i serien Arbete och Hälsa. De tidigare kunskapssammanställningarna hade sin bakgrund i hur man fastställer samband i arbetsskadeförsäkringen. I mitten av 1970-talet kom det en ny arbetsskadeförsäkring med ett generellt arbetsskadebegrepp. I tidigare försäkringar hade man haft en lista att gå efter. Det generella arbetsskadebegreppet fick en grupp ortopedier, yrkesmedicinare och två läkare från LO att diskutera en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Efter detta har flera systematiska kunskapssammanställningar publicerats (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001, Westerholm 2008, Torén 2010, Torén 2012, Lundberg 2013, Knutsson 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla sammanställningar samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Göteborgs Universitet är nu huvudansvarig för ett flerårigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Projektet har finansiellt stöd av AFA försäkring, Forte och Västra Götalandsregionen. Syftet är att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten får ske inom berörda myndigheter och försäkringsbolag. Dessa systematiska kunskapssammanställningar kommer att genomföras av experter inom respektive området. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området.

Forskarna Kristina Jakobsson och Per Gustavsson vid Lunds universitet och Karolinska Institutet har genomfört denna kunskapssammanställning om arbetets betydelse för uppkomst av stroke. Externa referenter har varit professor Annika Rosengren, Göteborg och professor Anders Knutsson, Sundsvall. Vi är tack-samma för de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört detta arbete.

Göteborg, Lund och Umeå september 2013

Kjell Torén
Maria Albin
Bengt Järholm

Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbom Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetsskadeförsäkringen. *Läkartidningen* 1981;78:2765-2767.
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. *Arbete och Hälsa* 2001;12.
- Torén K, Albin M, Järholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Torén K, Albin M, Järholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. *Arbete och Hälsa* 2012;46(2).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. Psykisk arbetsskada. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1.
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? *Arbete och Hälsa* 2013;47(1).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetets och arbete. *Arbete och Hälsa* 2013;47(3).

1. Orsaker till sjukdom

Bengt Järholm

Samband mellan en viss faktor och förekomst av en sjukdom brukar kallas kausalt, om faktorn påverkar uppkomsten av sjukdomen. I dagligt tal säger man ofta att sjukdomen orsakas av faktorn ifråga. Det finns inga generella vetenskapliga regler eller naturlagar som säger hur man ska avgöra om ett samband är kausalt. Hur begreppet tolkas och tillämpas skiljer mellan olika vetenskapsområden. Bland forskare finns ganska skilda uppfattningar hur orsaksbegreppet ska analyseras och tillämpas. Området har också varit föremål för mycket diskussion inom filosofin (för en allmän översikt se (1)). Vetenskapligt kan man aldrig vara fullständigt säker på att en faktor är kausal. I praktiken tvingas människor dagligen att förhålla sig till orsaker av olika slag. Inom medicinen har vissa metoder kommit att bli normer när man ska avgöra om en behandling ”orsakar” bättre hälsa eller lindring, s.k. evidensbaserad medicin (se vidare nedan). När det gäller uppkomst av sjukdom ställer man olika krav på kausalitet i olika sammanhang. När nya kemikalier ska introduceras i samhället finns förespråkare för ”försiktighetsprincipen” vilket innebär att en faktor ska betraktas som ”riskfylld” innan motsatsen bevisats. REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) som tillämpas av EU innehåller inslag av försiktighetsprincipen. I den kliniska vardagen talas ibland om orsaken till sjukdom i betydelsen av vilket organ som är skadat och ger upphov till symptomen, t ex att smärta har psykiska orsaker eller orsakas av degenerativa förändringar.

När det ska bedömas om arbetsskadeersättning ska utgå kräver man ofta en större säkerhet om ”orsaken”. Kriterierna för hur ”kausal orsak” ska tolkas kan variera mellan olika länder och olika tidsperioder (t ex har kriterierna ändrats i Sverige flera gånger, senast 1993 och 2002).

Ex: Det finns studier som indikerar att exponering för organiska lösningsmedel ökar risken för MS, men det finns också studier som inte finner några sådana samband. När man tar ställning till om organiska lösningsmedel ska användas i en viss situation kan denna kunskap räcka för att man väljer att avstå från organiska lösningsmedel. Om en person drabbas av MS och utsatts för organiska lösningsmedel är det inte säkert att han får arbetsskadeersättning eftersom den ”dömande” instansen kan mena att bevisningen är för svag. En åklagare skulle idag inte heller åtala en arbetsgivare för att genom uppsåt skadat en anställd som utsatts för organiska lösningsmedel och sedan drabbats av MS. Beviskraven för straff i sådana sammanhang är stränga.

Vid utvärdering medicinsk vård används ofta idag begreppet ”evidensbaserad medicin” (EBM) och med det menas vanligen ”bästa tillgänglig bevis”. Störst genomslag har EBM fått vid utvärdering av läkemedel och vissa andra behandlingar. Vid EBM ingår en systematisk genomgång av litteraturen och den bedöms enligt vissa normer. Mest känd är Cochrane-metoden (se t ex www.cochrane.org) och det har också kommit fram rekommendationer hur man ska tolka litteraturen, t ex GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) (2). Mest värdefulla anses kontrollerade randomiserade studier vara och särskilt när det finns många sådana. Utvärderingen tar också hänsyn till bl. a hur starka och konsistenta sambanden är. Fördelen med dessa och liknande metoder är att processen för utvärdering blir överblickbar och någorlunda möjlig att återupprepa. Trots detta måste man vara medveten om att olika bedömare kan komma till olika resultat även om man har samma underlag (3).

Vid bedömning av om en faktor kan orsaka cancer används inte bara studier på människa utan också studier på djur och celler liksom mekanistiska modeller. International Agency for Research on Cancer, IARC, som gör de mest auktoritativa bedömningarna på området, väger samman alla dessa typer av information på ett standardiserat sätt för att klassificera ett ämnes cancerframkallande effekt på människa.

Alla bedömningar innehåller ett inslag av subjektivitet. Det har t ex visats att översikter om läkemedel är mera positiva till det studerade läkemedlet om författarna har bindningar till läkemedelsindustri (4, 5). Detta gäller trots att översikterna är publicerade i välrenommerade tidskrifter där oberoende bedömare granskat översikten. Författare till översikter ska därför lämna en redovisning av eventuella ekonomiska och andra intressen som kan vara av betydelse för deras ”opartiskhet”.

Här redogörs kortfattat för hur orsakssamband mellan sjukdom och exponeringar kan studeras. Perspektivet är i första hand tillämpning inom ersättningar för arbetsskador. I dessa sammanhang kan sambanden delas upp i en kvalitativ och en kvantitativ del.

- I den kvalitativa delen gäller det att avgöra om faktorn överhuvudtaget kan anses orsaka sjukdomen ifråga
- I den kvantitativa delen gäller det att avgöra hur stor är risken att drabbas av sjukdomen vid en viss exponering

Kan faktorn orsaka sjukdomen?

När det gäller uppkomst av sjukdomar går det av uppenbara skäl vanligen inte att genomföra kontrollerade (=experimentella) studier på människa utan slutsatser måste baseras på andra typer av undersökningar. Skulle endast randomi-

serade experimentella undersökningar på människa accepteras som bevis skulle man inte acceptera att tobaksrökning kan orsaka lungcancer och kronisk obstruktiv lungsjukdom eller att asbestexponering orsakar mesoteliom. I många fall är det djurstudier och basala mekanistiska studier som tillför kunskap.

Bevisvärdet av olika undersökningar blir beroende av studiernas kvalitet men också på hur många studier det finns och vilka mekanistiska teorier som gäller (6-8). Som exempel där mekanistiska teorier spelar roll för uppkomst för sjukdom kan nämnas svaga elektromagnetiska fält och cancer respektive etylenoxid och cancer. Det som mekanistiskt ansetts tala emot ett samband mellan elektromagnetiska fält och cancer är att de energimängder som överförs är svaga och inte förmår skapa mutationer. För etylenoxid gäller det motsatta – här finns övertygande mekanistisk kunskap om att etylenoxid kemiskt kan påverka DNA även om de epidemiologiska bevisen är begränsade (9). I båda fallen finns i bakgrunden den mekanistiska förståelsen att cancerutveckling är kopplad till påverkan på cellens regleringssystem och att en central funktion av regleringen finns i arvsmassan.

Till sjukdomar kan man oftast finna flera faktorer som kan kallas "orsaker", men det finns fortfarande många sjukdomar där man inte känner några faktorer som ökar risken att insjukna. En dansk vetenskapsfilosof. menar att utplockandet av "orsaken" är i den slutliga analysen resultatet av ett val, som speglar intressen hos den person som gör valet (10). Detta behöver inte innebära att den som framför en viss faktor som "orsak" till en sjukdom saknar integritet; vill man förebygga en sjukdom framhåller man t ex faktorer som är möjliga att förebygga (t ex hellre miljöfaktorer än genetiska faktorer), vill förstå varför en sjukdom är vanligare i vissa familjer framhålls ofta genetiska faktorer.

UV-strålning framhålls t ex som en orsak till malignt melanom när man ska försöka minska förekomsten av maligna melanom i befolkningen. Ska man försöka förklara varför denna sjukdom är vanligare i vissa familjer där dysplastiska naevi ofta förekommer, används en genetisk förklaring.

I medicinska sammanhang har i perioder enfaktorförklaringar till uppkomst av sjukdom varit framträdande. Kochs postulat tillkom då man skulle förklara uppkomst av infektionssjukdomar. Det kräver att mikroorganismen alltid kan påvisas vid sjukdomen, att mikroorganismen ej finns vid andra sjukdomar och att den mikroorganism som kan isoleras från de sjuka kan framkalla sjukdom hos ett mottagligt djur. Detta resonemang kan fungera när man vill studera samband mellan en mikroorganism och sjukdom. Modellen blir ganska "enögd" och fungerar inte när man t ex ska förklara varför bara vissa smittade drabbas av sjukdom.

Frågan om orsaker har länge diskuterats av filosofer, t ex av Hume, Popper och Kuhn. Popper menade bl. a att man aldrig kan bevisa ett samband, bara motbevisa det. Kuhn är mest känd för att beskriva vetenskapen i paradigmer (ung allmänt

accepterade uppfattningar) som varierar över tid och där stora genombrott beskrivs som paradigmskiften.

Det har också framhållits att de beslut som följer av att man bedömer att det finns ett orsakssamband eller ej kan ha betydelse för om man anser att det finns ett samband eller ej (11). Det har framhållits att man redan på något svaga bevis för ett samband mellan tobaksrökning och lungcancer borde ha vidtagit åtgärder för att minska rökningen. Man menade att det knappast kunde ha inneburit någon risk att avstå från att röka, medan data tydde på att rökning skulle kunna utgöra en allvarlig hälsofara (12, 13). Det fanns dock forskare som ifrågasatte detta resonemang (14). De menade att man underskattade rökningens positiva sidor, att personlighetsfaktorer skulle kunna förklara en stor del av de samband man såg mellan tobaksrökning och hjärtsjukdom och cancer (d.v.s. man har tagit otillräcklig hänsyn till confounding) och att åtgärder mot tobaksrökning var en inskränkning av den personliga integriteten.

Hill har formulerat 9 kriterier för att bedöma om ett samband är kausalt vilka ofta citeras (11). Bland dessa finns styrkan av sambandet dvs är den relativa risken hög talar det för ett samband. Ett annat kriterium var specificiteten. Att t. ex. mesoteliom i stort sett endast förekommer i samband med asbestexponering och är en ganska ovanlig tumörsjukdom menade han talar för ett kausalt samband. Hill är i sin artikel kritisk mot att statistisk testning fått ersätta tankemässiga överväganden om en faktor orsakar en viss sjukdom. Han framhöll också att en tillämpning av hans kriterier inte ger något enkelt svar på om det råder ett kausalsamband utan bör ses som ett systematiskt sätt att ställa kritiska frågor när man ska göra en sambandsbedömning.

Rothman indelade orsaker i nödvändiga och tillräckliga (15). Tobaksrökning är t ex varken en tillräcklig eller nödvändig orsak för uppkomst av lungcancer eftersom inte alla som röker får lungcancer och även personer som inte röker får lungcancer. Det är sällan möjligt att helt klargöra vad som utgör tillräcklig orsak(er) till en sjukdom, d.v.s. vad som behövs för att en sjukdom med säkerhet ska uppträda. I vissa fall kan vi identifiera nödvändiga orsaker. Förekomst av tuberkelbakterier är en nödvändig (men inte tillräcklig) faktor för att orsaka tbc.

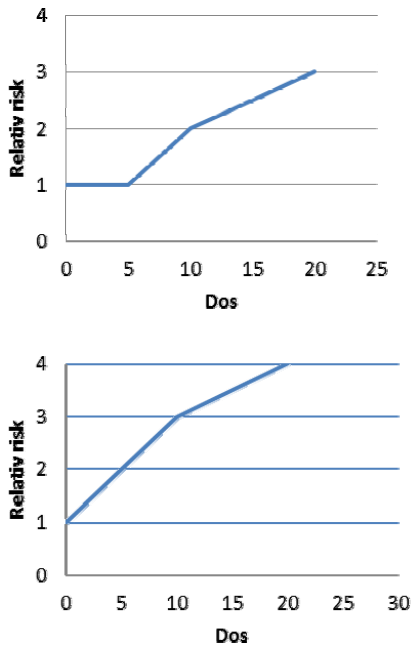
Uppkomst av fetma som i sina svårare former betecknas som sjukdom följer idag ofta sociala mönster där fetma är vanligare hos utsatta människor som lever under sämre sociala förhållanden. Dessa sammanhang betonas ofta av socialmedicinskt inriktade forskare. I tider eller områden där det råder brist på mat är däremot fetma ett tecken på hög social status. Bland personer med god tillgång på mat och goda sociala förhållanden kan ibland genetiska faktorer vara betydelsefulla för vilka som drabbas av fetma och forskar med ett intresse för genetik betonas ofta dessa. Vissa forskare betonas istället fetma som en del av "livsstilen" och intresserar sig för hur den kan påverkas osv. Diabetes är en vanlig komplikation till fetma. I samhällen där fetma är vanligt betonas detta samband medan i sam-

hällen där fetma är sällsynt fokuseras forskning och åtgärder mot andra faktorer av betydelse för diabetes.

Uppdelning på orsaker till sjukdomar i miljöbetingade och genetiska är inte sann eftersom sjukdomar alltid beror på både genetiska och miljöbetingade faktorer (1). Detta kan illustreras med den sjukdom/skada som uppträder hos de personer som saknar förmåga att bryta ner fenylalanin, en aminosyra som ingår i vissa födoämnen. Dessa individer utvecklar därför en hjärnskada om de intar detta ämne (15). Sjukdomen betecknas ofta som orsakad av genetiska faktorer. Fenylalanin är en vanlig komponent i vår kost. Om människan däremot levde i en miljö där fenylalanin vanligen ej förekom i födan utan endast i en enstaka kommersiell produkt skulle orsaken till sjukdomen inte beskrivas i genetiska termer utan som en miljöorsakad sjukdom beroende på intaget av fenylalanin.

Hur stor är risken?

För vissa faktorer och sjukdomar krävs en minsta dos för att en sjukdom eller skada ska uppträda. T ex utsätts vi alla för en låg halt av kvarts eftersom det finns naturligt i sand och i berggrunden. Silikos drabbar endast människor som har en hög exponering för kvarts. Den dos som krävs för att personen ska drabbas brukar i sådana sammanhang kallas tröskeldos. Exakt var gränsen går mellan ingen risk och en liten risk är inte känd, men storleksordningen kan uppskattas. Andra exempel på tröskeldoser är den nivå av ett irriterande ämne som krävs för att en person ska känna irritation i ögon eller svalg osv. I andra sammanhang finns vetenskaplig enighet om att det inte går att fastställa någon tröskeldos, något som t ex gäller i flertalet fall vid uppkomst av cancer. Dessa båda modeller illustreras i figur 1.



Figur 1. Den vänstra figuren illustrerar ett samband där det finns en tröskeldos och det högra ett exempel där det saknas tröskeldos. (Relativa risken för en person som inte utsätts för faktorn är 1.)

I allmänhet är det mycket svårt att via experiment eller epidemiologiska studier avgöra om det finns en tröskeldos utan vanligen kommer kunskapen från mekanistiska teorier. Då man ska studera dos-respons samband har studier av människor störst värde efter som det är svårt att överföra resultat från djurförsök till människor. Det innebär att epidemiologiska studier är den viktigaste källan till dos-respons samband när det gäller kroniska sjukdomar.

Vid mätning av förekomsten av sjukdomar förekommer olika mått

Incidensrat (IR)¹ = antal insjuknade personer per antal personer och tidsenhet
(t ex antal fall per 1000 personer och år)

¹ Ordet "rat" är en direkt översättning av engelskans "rate" som betyder hastighet/fart. Det bör noga skiljas från engelskans "ratio" som betyder "kvot" och som ofta förekommer i epidemiologiska sammanhang. ("rate ratio" är alltså kvoten mellan två rater och används ofta för att skatta den relativa risken)

Ex. År 2009 insjuknade i Sverige 49 män och 63 kvinnor i lungcancer i åldern 50-54 år. Totalt fanns i Sverige 294 827 män och 288 776 kvinnor i denna ålder, dvs incidensraten är 16,6 respektive 21,8 fall per 100 000 personer och år.

Kumulativ incidens (KI) = andel av personerna i en grupp som insjuknat under en viss tidsperiod. Man utgår från att personerna inte hade besvären/sjukdomen när studien startade.

Ex. I en dansk studie av svår smärta utgick man från 4006 personer som svarat på ett frågeformulär. 1513 av dessa var besvärsfria vid studiens start. Av dessa hade 174 personer utvecklade svår smärta i nacke/axlar efter 24 månader, dvs den kumulativa incidensen var 11,5 % (=174/1513) (16).

Prevalens (P) = andel sjuka av totala antalet personer vid en viss tidpunkt

Ex. Av alla (4006 personer) som svarade vid första tillfället i ovan nämnda danska studie angav 37 % att de hade svår smärta. Prevalensen var således 37 %.

Odds = kvoten mellan andelen med en viss egenskap och andelen utan egenskapen.

Ex. I en studie av brittiska orkestermusiker fann man att 70 av 108 kvinnor hade nacksmärta, dvs oddsen var $70/38 = 1,84$ (medan prevalens är $70/108 = 65\%$). Motsvarande odds för män var $65/70 = 0,93$. (Odds kvoten är då $1,84/0,93 = 2,0$, vilket talar för att nacksmärta är vanligare hos kvinnliga orkestermusiker) (17).

Kumulativ incidens och prevalens är således andelar och mäts vanligen i procent. I epidemiologin jämför man ofta dessa mått mellan grupper, t ex en yrkesgrupp som har en viss exponering jämförs med oexponerad kontrollgrupp. Kvoten mellan två incidensrater brukar kallas den "relativa risken". Även kvoten mellan prevalenser, kumulativa incidenser och oddser kan under vissa betingelser utgöra en skattning av den relativa risken. Storleken av en kvot är naturligtvis beroende av vad som står i täljare och nämnare. I nämnaren står "jämförelsegruppen" och kvotens storlek blir därför beroende på vilken jämförelsegrupp man använder.

Ex. Incidensraten för lungcancer i en grupp rökande amerikanska isoleringsarbetare som utsattes för asbest var under en viss tidsperiod och ålderssammansättning 601,6 fall per 100 000 personår (14). Motsvarande incidensrat var 122,6 per 100 000 personår för amerikanska män som rökte och var i samma ålder. Den relativa risken blir då $601,6/122,6 = 4,9$ (100 000 har här inte skrivits ut i täljare eller nämnare). Motsvarande incidensrat bland icke-rökande amerikanska män var 11,3 per 100 000 personår och således var relativa risken för rökande asbestarbetare/icke-rökande amerikanare $601,6/11,3 = 53,2$. Den relativa risken är således starkt beroende av jämförelsegrupp.

Det är ganska vanligt att man jämför sjukligheten i grupper som är utsatta för en viss exponering med genomsnittsbefolkningen. För arbetslivet gäller att personer med svåra handikapp (fysiska eller mentala) eller kroniska sjukdomar (t ex diabetes) har mindre chans att bli anställda. Det innebär att den exponerade gruppen redan från början är "friskare" än jämförelsegruppen. Det är därför van-

ligt att dödligheten bland yrkesverksamma är lägre än i genomsnittsbefolkningen, vilket brukar betecknas "healthy worker effect".

Om man skulle jämföra ett epidemiologiskt mått i en grupp som exponerades för en viss faktor i arbetet med en oexponerad grupp som dessutom var äldre eller yngre skulle skillnader i sjuklighet kunna bero på åldern och ej på exponeringen. Sådana faktorer som både har samband med sjukdomen ifråga och som skiljer sig i förekomst mellan grupperna brukar kallas för "confounders" (ibland används på svenska "störfaktorer"). Mycket av den epidemiologiska teorin handlar om hur man tar hänsyn till confounders.

Ex: Om man t ex jämförde risken för lungcancer i en grupp män som är mellan 50-54 år med en grupp som är mellan 55-59 år är risken för den äldre gruppen mer än dubbelt så stor på grund av skillnader i ålder (incidensraten i den äldre gruppen var 40,8 mot 16,6 i den yngre gruppen per 100 000 personer och år 2009). Om man jämför risken i två yrkesgrupper där skillnaden i ålder är fem år kan ofta stora skillnader av risk förklaras med skillnader i ålder. Det gäller således att noga överväga om en skillnad i risk skulle kunna bero på skillnader i ålder.

Ett mått som förekommer i försäkringsmedicinska sammanhang är den etiologiska fraktionen (EF) i den exponerade gruppen². Den definieras som den andel av sjukdomsfallen som inte skulle ha uppträtt om exponeringen ej förekommit (1). Den etiologiska fraktionen kan i vissa sammanhang vara svår att definiera på ett entydigt sätt (18). Detta gäller särskilt om exponeringen huvudsakligen förskjuter tidpunkten för insjuknandet, dvs att personer som t ex ändå skulle drabbas av cancer insjuknar i en lägre ålder på grund av faktorn.

Om IR_1 är incidensraten vid exponeringen och IR_0 motsvarande incidensrat utan exponering (men allt annat lika) är den extra incidensrat som orsakats av exponeringen ($IR_1 - IR_0$) och således blir andelen av incidensraten som "beror på" exponeringen (också kallat "rate fraction")

$$(IR_1 - IR_0) / IR_1 = (RR - 1) / RR \quad (\text{eftersom } RR = IR_1 / IR_0).$$

Detta mått används ibland för att skatta etiologiska fraktionen (19).

Om den relativa risken för nacksmärta bland sömmerskor är 5 blir den andelen av nya fall som "beror på exponeringen att vara sömmerska" $0,8 \left(\frac{5-1}{5} = 0,8 \right)$. Det innebär att bland 100 sömmerskor med sådan smärta skulle det endast ha funnits 20 fall om de inte arbetat som sömmerskor (allt annat lika).

Ett närliggande mått är "probability of causation", dvs sannolikheten för att sjukdomen hos en individ beror på "exponeringen" (20). Detta mått har varit föremål för diskussion i amerikanska domstolar, ofta i samband med cancer orsakad av radioaktiv strålning. Det finns de som menar att gränsen för kausalt och ersättningsbart samband ska gå vid $RR=2$. Man kan t ex visa att om exponeringen gör att sjukdomen uppträder tidigare på grund av exponeringen kan "rate fraction" underskatta "probability of causation". Man bör dock vara medveten

² Ibland används begreppet "attributable fraktion" synonymt med EF.

om att i det flesta fall så är osäkerheten i uppskattningen av den relativa risken betydande och man saknar exakt kunskap om hur sambandet mellan exponering för olika faktorer och sjukdomen. En uppskattning av RR och beräkning av rate fraction kan då ge uppfattning om storleksordningen av sannolikheten för att sjukdomen hos en individ beror på exponeringen.

Om den relativa risken är mycket hög blir den etiologiska fraktionen stor och närmar sig 100 %, dvs praktiskt taget alla fall "beror" på exponeringen. Det är i medicinska sammanhang ovanligt med relativa risker över 10, vilket motsvarar att 90 % av fallen beror på exponeringen om ovanstående formel används för att skatta EF. Trots denna höga risk skulle alltså ändå 10 % av fallen ha inträffat om inte den undersökta faktorn fanns. Vid en låg relativ risk blir den etiologiska fraktionen liten, dvs den etiologiska fraktionen närmar sig 0 när den relativa risken närmare sig 1,0. Vid en relativ risk på 1,1 så är EF 9 %, dvs mer än nio av tio fall av sjukdomen skulle ändå ha inträffat om formeln ovan tillämpas. Man kan dock argumentera för att en betydligt större andel orsakas av exponeringen även vid denna relativa risk, t ex om tidpunkten för insjuknande blir tidigare för flertalet fall (21).

I vissa fall redovisas den etiologiska fraktionen för hela befolkningen, dvs man tar hänsyn till hur stor andel av befolkningen som är exponerad för faktorn. Om t ex 2% av befolkningen arbetar som sömmerskor och den etiologiska fraktionen är 0,8 för smärta i skuldra-nacke bland sömmerskor blir den etiologiska fraktionen i befolkningen 0,074 för smärta i skuldra-nacke pga arbete som sömmerska. Det innebär att 7,4% av alla fall med smärta i skuldra/nacke i befolkningen "beror på" arbete som sömmerska (för formel se (1)).

Om det saknas kunskap om dos-responssambandet, t ex på grund av att det inte finns sådana studier kan man inte bedöma hur stor risken är att drabbas av sjukdom vid en viss exponering, även om man känner exponeringen i detalj.

Samverkande faktorer

De flesta sjukdomar beror på flera olika orsaker, man kan t ex alltid hävda att det förekommer både miljömässiga och genetiska orsaksfaktorer. Ibland talar man om "synergi" när de olika faktorerna förstärker varandra och "antagonism" när de motverkare varandra. Begreppsbildningen är dock långt ifrån klar, och beror bland annat på om man studerar relativa eller absoluta risker (för en mer ingående diskussion se (1)).

Frågan om en sjukdom eller exponering kan ersättas av försäkringar avgörs genom politiska beslut eller avtal. Ersättningens storlek styrs vanligen inte av hur säker man är på att det är ett orsakssamband utan antingen utgår ersättning eller ej. I USA diskuterades under 1980-talet att man skulle försöka fastställa

hur stor andel av sjukdomen ("assigned share") som orsakades av faktorn ifråga (i detta fall radioaktiv strålning) och utge ersättning därefter (22). Det fanns dock många både statistiska, epidemiologiska och legala invändningar mot modellen (23-25).

I försäkringsmedicinska bedömningar är man oftast intresserad av faktorns betydelse i det enskilda fallet, dvs. vad skulle ha hänt om inte faktorn funnits. Ersättningar baseras vanligen på den skada som faktorn gjort. Det betyder att man hos en person som röker och samtidigt utsätts för en arbetsmiljöfaktor ska bedöma om arbetsmiljöfaktorn hos en rökare kan orsaka sjukdom. Ibland undantar lagstiftaren/ försäkringen möjligheten att få ersättning när individen är extremt känslig. I Sverige innehåller t ex propositionen om LAF ett undantag där det anges att faktorer som vanligen inte betraktas som skadliga inte för en extremt känslig person ska kunna utgöra skäl till ersättning (prop 2001/02:81, sid 45). Exakt vad som menas med detta finns inte exemplifierat och det saknas en tydlig rättspraxis. I sista hand blir det den som tolkar lagen/avtalet som bedömer om ersättning ska utgå. En bra kunskapsöversikt är då ett viktigt bidrag i beslutsprocessen.

Referenser

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):38.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(4):454-65.
- James A, Horton R, Collingridge D, McConnell J, Butcher J. The Lancet's policy on conflicts of interest--2004. *Lancet*. 2004;363(9402):2-3.
- Wulff HR, Gøtzsche PC. Rational diagnosis and treatment : evidence-based clinical decision-making. 3rd ed. ed. Oxford: Blackwell Science; 2000.
- Järholm B. [An observational study requires careful consideration by the reader]. *Läkartidningen*. 2001;98(49):5631-7.
- Rosén M, Axelsson S, Lindblom J. [Don't throw out the observation studies with the bath-water. Assess their quality instead]. *Läkartidningen*. 2008;105(45):3191-4.
- Humans IWGotEoCRt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2008;97:3-471.
- Wulff HR, Andur Pedersen S, Rosenberg R, Persson A. Medicinens filosofi. Göteborg: Daidalos : Vinga press; 1992.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- Greenland S. Re: "Those who were wrong". *Am J Epidemiol*. 1990;132(3):585-6.
- Greenland S. Science versus advocacy: the challenge of Dr. Feinstein. *Epidemiology*. 1991;2(1):64-72.
- Eysenck HJ. Were we really wrong? *Am J Epidemiol*. 1991;133(5):429-33.
- Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol*. 1976;104(6):587-92.
- Andersen JH, Haahr JP, Frost P. Risk factors for more severe regional musculoskeletal symptoms: a two-year prospective study of a general working population. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1355-64.
- Leaver R, Harris EC, Palmer KT. Musculoskeletal pain in elite professional musicians from British symphony orchestras. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(8):549-55.
- Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol*. 1988;128(6):1185-97.
- Cologne J, Cullings H, Furukawa K, Ross P. Attributable risk for radiation in the presence of other risk factors. *Health Phys*. 2010;99(5):603-12.
- Beyea J, Greenland S. The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation. *Health Phys*. 1999;76(3):269-74.
- Greenland S. Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health*. 1999;89(8):1166-9.
- Lave LB. Who needs causation probabilities? *Risk Anal*. 1986;6(3):359-61.

Cox LA. Statistical issues in the estimation of assigned shares for carcinogenesis liability. *Risk Anal.* 1987;7(1):71-80.

Rosenberg D. The uncertainties of assigned shares tort compensation: what we don't know can hurt us. *Risk Anal.* 1986;6(3):363-9.

Seiler FA. Assigned shares and combined insults. *Risk Anal.* 1986;6(3):371-2.

2. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljö och stroke

Kristina Jakobsson och Per Gustavsson

Bakgrund

Definitioner, avgränsningar och syfte

Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken i Sverige efter hjärtinfarkt och cancer. Stroke eller slaganfall, är ett samlingsbegrepp för ischemisk stroke (hjärninfarkt), hjärnblödning och subarachnoidalblödning medan cerebrovasculära sjukdomar är ett samlingsbegrepp för sjukdomar i hjärnans blodkärl.

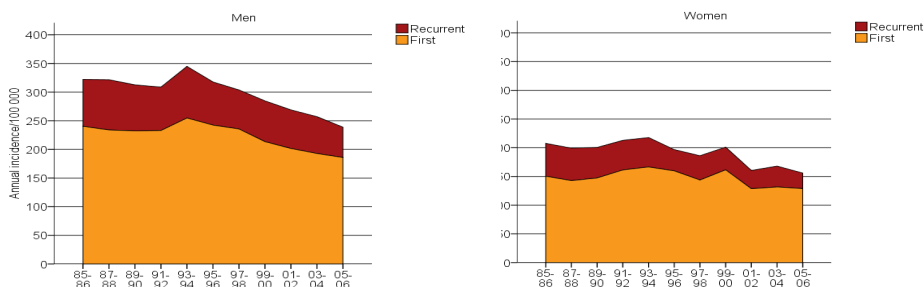
En internationellt vedertagen definition av stroke är ”Snabbt påkommande fokala störning av hjärnans funktion med symtom som varar minst 24 timmar eller leder till döden, där orsaken inte uppenbarligen är annan än vaskulär. I fall av djup medvetslöshet och subaraknoidalblödning kan symtomen vara globala” (Stegmayr et al 2003). Stroke kan delas in i undergrupper beroende på skademekanismen. Vanligast är ischemisk stroke eller hjärninfarkt som står för 85 % av fallen. Vid en hjärninfarkt uppstår syrebrist i ett område i hjärnan, antingen till följd av en förträngning i ett blodkärl eller på grund av att det bildats en blodpropp i ett av halsens kärl eller i hjärtat som lossnat och täpper till ett kärl i hjärnan. En bristning i ett blodkärl i hjärnvävnaden benämns intracerebral blödning (10% av fallen). Vid en subarachnoidalblödning (5% av fallen) sker bristningen i ett blodkärl utanför själva hjärnvävnaden, under de yttre hinnorna ([Socialstyrelsen, Slutenvårdsregistret, 2011](#)). De flesta epidemiologiska studier av stroke redovisar riskmått för hela gruppen cerebrovasculära sjukdomar, omfattande diagnoserna I60 till I69 i internationella sjukdomsklassifikationen (International Classification of Diseases, rev 10, ICD-10). I vissa epidemiologiska studier redovisas riskmått för stroke, men det är mycket sällsynt att man redovisar separata risker för ischemisk (I63) och hemorragisk stroke (I61). Subaraknoidalblödning, I60, räknas ibland in i gruppen cerebrovasculära sjukdomar i epidemiologiska studier, trots att etiologin skiljer sig från övriga former av stroke. Däremot brukar blödningar kring skallbenets hinnor (sub- och epidurala blödningar, I62) oftast exkluderas.

Syftet med denna sammanställning är att värdera evidensen för ett samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och insjuknande i stroke. Eftersom stroke är den helt dominerade subgruppen inom de cerebrovasculära sjukdomarna har vi bedömt studier som presenterar riskmått för hela gruppen cerebrovasculära sjukdomar som relevanta för att bedöma sambandet mellan stroke och arbetsmiljöexponeringar. Mycket få studier redovisar separata riskmått för ischemisk och hemorragisk stroke och det går inte att bedöma relationen till arbetsmiljön specifikt för dessa typer av stroke. En ytterligare begränsning är att många registerbaserade studier är baserade på dödsorsaksstatistik, eftersom det är svårt att korrekt identifiera icke-fatala strokefall. Eftersom de flesta fall av stroke inte leder till döden inne-

bär detta att endast en del av sjukdomspanoramat inkluderas, vilket leder till minskade möjligheter att upptäcka reella samband. Eftersom dödligheten är större vid hemorragiska än vid ischemiska stroke innebär det att studier som är baserade på dödsorsaker har en annan inbördes fördelning av dessa undergrupper av stroke, än studier som rapporterar inträffade (incidenta) fall.

Incidens, dödlighet och sjukvårdskostnader

I Sverige drabbas årligen ungefär 25 000 – 30 000 personer i Sverige av en stroke. Det utgör 200-300 personer per 100 000 av förstagsångsinsjuknande i stroke. Var femte kvinna och var sjätte man drabbas någon gång i livet av stroke (Årsrapport från Riks-stroke 2011). Dödligheten i stroke inom tre månader efter insjuknande är cirka 9 % i åldrarna under 75 år, och ca 20% i högre åldrar (årsrapport från Riks Stroke 2011). Insjuknandet i stroke har minskat hos både män och kvinnor under de senaste decennierna (Figur 1), förutom bland yngre personer, vilka dock utgör en mycket liten del av alla som får stroke (Rosengren et al 2013). Minskningen beror på en bättre primär prevention som gör att färre insjuknar i stroke, samt även en bättre sekundär prevention vilket bidrar till att färre personer drabbas av ett förnyat insjuknande. Det har beräknats att dödsfall i stroke ger upphov till 170 förlorade år per 100 000 bland kvinnor, och 241 per 100 000 bland män i åldrarna 1-79 år (Socialstyrelsen, Dödsorsaker i Sverige 2010). Dödligheten är högre bland hemorragiska än bland ischemiska stroke.



Figur 1. Insjuknande i stroke bland män och kvinnor, 25-74 år, under perioden 1985-2006 Data från Norra Sveriges MONICA projekt (Stegmayr B, pers medd)

Stroke är den enskilda sjukdom som orsakar flest vård dagar på sjukhus i Sverige, ca en miljon per år. Därtill kommer vårdbehov i form av särskilt boende, behov av hemsjukvård, hemtjänst och anhöriginsatser. I en aktuell studie har de diskonterade totala kostnaderna över tid beräknades uppgå till 16,1 miljarder kronor för de personer som år 2009 insjuknade i stroke för första gången (Ghatnekar och Steen Carlsson 2009). Detta motsvarade igenomsnitt 741 000 kronor per person som insjuknade – ett belopp som kan ses som det potentiella värde som skulle ligga i att kunna undvika strokeinsjuknande i alla åldersgrupper helt och hållet. För personer som insjuknar i yngre åldrar blir givetvis de samhällsliga kostnaderna högre, inte minst pga kostnader för produktionsbortfall – endast en tredjedel arbetar i samma utsträckning som tidigare ett år efter insjuknande i stroke (Ghatnekar och Steen Carlsson, 2009)

Risikfaktorer som ej primärt är arbetsrelaterade

En samlad bild av betydelsen av olika välkända riskfaktorer för stroke ges in den stora fall-kontrollstudien INTERSTROKE, som omfattar förstagångs-stroke i 22 länder under perioden 2007-2010, där resultat från de första 3000 inkluderade fall- och kontrollparen hittills har publicerats (O'Donnell et al 2010). I Tabell 1 redovisas prevalens av riskfaktorer bland fall och kontroller, oddskvoter samt hur stor betydelse som riskfaktorn i fråga beräknas ha på populationsnivå. Tydliga skillnader i olika riskfaktorerers betydelse för de båda undergrupperna av stroke kan iakttas. I följande avsnitt redovisas mer detaljerat kunskapsläget avseende några av dessa riskfaktorer, samt en rad andra riskfaktorer, som inte primärt är knutna till arbetsförhållanden.

Tabell 1. Förekomst av riskfaktorer, oddskvot samt beräknad tillskriven risk i populationen. Resultat från en internationell fall-referentstudie. Data från O'Donnell, 2010

	Prevalens			Ischemiskt stroke		Hemorrhagiskt stroke	
	Kontroller	Ischemiskt stroke	Hemorrhagiskt stroke	OR	PAR	OR	PAR
Självrapporterad hypertension	32%	55%	60%	2,37 (2,00-2,79)	32%	3,80 (2,96-4,78)	44%
Självrapporterad hypertension eller blodtryck >169/90	37%	66%	83%	3,14 (2,67-3,71)	45%	9,18 (6,80-12,39)	74%
Rökare	24%	37%	31%	2,32 (1,91-2,81)	21%	1,45 (1,07-1,96)	9,3%
Midja-höftkvot ¹	33%	33%	41%	1,34 (1,10-1,64)	26%	1,65 (1,22-2,23)	26%
Diet riskscore ¹	36%	37%	41%	1,29 (1,06-1,57)	17%	1,53 (1,13-2,08)	24%
Regelbunden fysisk aktivitet	12%	8%	7%	0,68 (0,51-0,91)	29%	0,70 (0,44-1,13)	28%
Diabetes	12%	21%	10%	1,60 (1,29-1,99)	7,9%	-	-
Lägre alkoholkonsumtion ²	18%	15%	18%	0,79 (0,63-1,00)	1,0%	1,52 (1,07-2,16)	15%
Högre alkoholkonsumtion	11%	16%	16%	1,41 (1,09-1,82)	-	2,01 (1,35-2,99)	-
Psykosocial stress senaste 12 mån	15%	20%	19%	1,30 (1,04-1,62)	4,7%	1,23 (0,89-1,69)	3,5%
Depression senaste 12 mån	14%	21%	16%	1,47 (1,19-1,83)	6,8%	-	-
Hjärtsjukdom	5%	14%	4%	2,74 (2,03-3,72)	8,5%	-	-

OR odds kvot med 99% konfidensintervall. I analysen justeras för kön, ålder och region samt övriga riskfaktorer utom ApoB/ApoA-kvot.

PAR population attributable risk

¹Tertil 2 vs tertil 1

²1-30 drinkar per månad vs 0

³≥30 drinkar per månad eller periodsupande vs 0

Risikfaktorer knutna till demografi, medicinska tillstånd och rökning

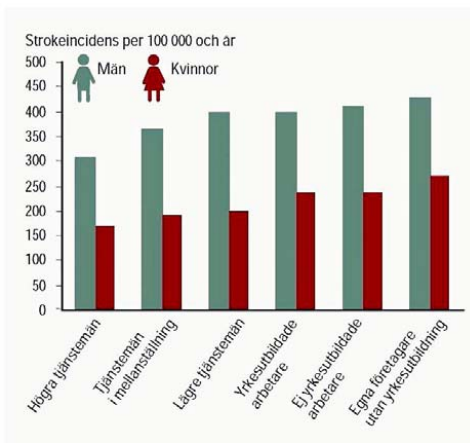
Ålder är en av de starkaste riskfaktorerna för stroke. Med varje decennium av ökad ålder fördubblas risken för stroke (Goldstein et al 2011). Något fler män (51,7%) än kvinnor (48,3 %) registrerades i det svenska kvalitetsregistret Riks-Stroke under 2011. Medelåldern 2011 var 73,3 år för män och 78,3 år för kvinnor med stroke (75,7 år totalt). Medelåldern har legat i stort sett konstant under hela 2000-talet. Bland patienter <65 år dominerar männen och bland patienter ≥ 85 år dominerar kvinnorna (Riks-stroke 2011).

Det finns en klar ärftlig komponent i sjukdomen, och om en förälder har haft stroke är risken betydligt ökad (Goldstein et al 2011). I en aktuell svensk studie har också en ökad risk för insjuknande i stroke rapporterats då syskon haft stroke (Kasiman et al 2012). Det gällde såväl helsyskon som halvsyskon, och var mest uttalat för stroke innan 55 års ålder. Hypertoni, rökning och diabetes är viktiga riskfaktorer för stroke (Harmsen et al 2006, Goldstein et al 2011). Dessutom är förmaksflimmer en stark riskfaktor eftersom det kan leda till blodproppsbildning i hjärtats förmak. Övervikt med balfetma är en riskfaktor, medan redan måttlig fysisk aktivitet minskar risken för stroke. Hög alkoholkonsumtion är en riskfaktor särskilt för hemorragisk stroke (Ariesen et al 2003). Ovan nämnda riskfaktorer är av stor betydelse, därför att sambandet med stroke är väl dokumenterat, de är vanligt förekommande i befolkningen, och för att förebyggande åtgärder minskar risken för stroke (Goldstein et al 2011). Obstruktiv sömnapné har också visats vara en riskfaktor (Barone och Krieger 2013).

Risikfaktorer knutna till socioekonomisk position och livslopp

Det finns starka samband mellan sociala och ekonomiska förhållanden under livsloppet och insjuknande i samt konsekvenser efter stroke, liksom för andra hjärt-kärlsjukdomar (för översikt se Galobardes et al 2004 och Cox et al 2006). Mönstret är tydligt även i Sverige (se figur 2 på nästa sida från Stegmayr & Asplund 2003). Människor med låg utbildning och okvalificerade arbeten har en klart ökad risk (Peltonen et al 2000, Engström et al 2006, Kuper et al 2007, Li et al, 2008). Detta kan endast delvis förklaras med skillnader i förekomst av de välkända riskfaktorerna, såsom rökning, brist på fysisk aktivitet och matvanor och många studier har visat att skillnader kvarstår mellan socioekonomiska grupper även efter justering för en rad individuella riskfaktorer. Det gäller inte bara incidens (insjuknande), utan även överlevnad efter stroke.

Mekanismerna som medierar effekten av socioekonomisk status är dock inte konstanta under livsloppet (Kurth och Berger 2007). I unga år kan sämre villkor som är beroende av föräldrarnas socioekonomiska ställning vara mer betydelsefulla än de klassiska riskfaktorerna. Bland medelålders vuxna påverkar beteendemässiga riskfaktorer såsom rökning, högt blodtryck, fysisk inaktivitet och övervikt starkt effekten av socioekonomisk status. I ålderdomen kan komponenter som tillgång till socialt stöd, vård och omsorg förklara den största effekten av socioekonomisk status avseende strokerisk.



Figur 2. Risk för strokeinsjuknande i åldrarna 25-64 år, uppdelat på olika yrkeskategorier. Data ur MONICA-studierna i norra Sverige [15].

Ur Stegmayr & Asplund 2003

I en rad studier från olika länder har man visat att levnadsomständigheterna under tidiga barnår har betydelse för risken för hjärtkärlsjukdom inklusive stroke i vuxen ålder (för översikt se Cox et al 2006). Det har visats avseende föräldrars socioekonomiska position (Davey Smith et al 1998), särskilt faderns, och kan inte enbart förklaras med skillnader i förekomst av individuella riskfaktorer såsom rökvanor och diabetes. Dålig tillväxt redan under fosterlivet, undernutrition under tidiga barnår, men även övernutrition med övervikt i barndomen ökar risken för stroke i vuxen ålder (Johnson och Shoeni 2011, Hankey 2012). Förändringar i socioekonomisk position under livet, dvs byte av social klass mellan barndomen och vuxenlivet har visats påverka risk för kardiovaskulär sjukdom, inklusive stroke (Pollitt et al 2005). Störst risk finns vid förflyttning till arbetaryrken oavsett ursprung. I Sverige förefaller uppnådd utbildningsnivå vara en viktigare förklarande variabel än klass-tillhörighet i barndomen (Tiikkaja et al 2008, Tiikkaja et al 2009)

I en svensk kohortstudie sågs en ökad risk för stroke året efter skilsmässa eller make/makas död (Engström et al 2006). Ökade risker för stroke efter ofrivillig arbetslöshet i har rapporterats från USA (Gallo et al 2006), men inte från Sverige (Eliasson och Storrie 2009). Även andra upplevda svåra livshändelser förefaller kunna vara en riskfaktor för stroke (Kornerup et al 2010).

Riskfaktorer knutna till mental hälsa

Depression förekommer mycket ofta i efterföljandet efter stroke (Goldstein et al 2011). Det finns ett stort antal prospektiva studier, som visar att depression också medför en ökad risk för framtida stroke. I en aktuell metaanalys (Pan et al 2011) har riskökningen beräknats vara HR 1,77 (95% konfidensintervall 1,30-2,41) i åldersgruppen <65 år. I högre åldrar var risken lägre.

Med stress menas [fysiologisk-hormonella](#) anpassningsreaktioner i [kroppens](#) organsystem som utlöses av fysiska och mentala påfrestningar, ”stressorer”. En människa kan känna stress inte

bara av överstimulering, utan även av understimulering. Stress kan vara positiv och förbättra arbetsresultat och prestationsförmåga, men långvarig negativ stress kan ha negativa konsekvenser. Det är även välkänt att en akut emotionell stress-situation kan utlösa en hjärtattack, såväl kärlekskramp som hjärtinfarkt (Stephens och Kivimäki 2012).

Självrapporterad upplevd stress har i en rad studier visats vara en riskfaktor för stroke, däribland flera skandinaviska prospektiva populationsbaserade studier (Truelsen et al 2003, Öhlin et al 2004, Harmsen et al 2006) och en fall-kontrollstudie (Jood et al 2009). Oftast har frågan om stress gällt en begränsad tid – senaste året eller åren, senaste månaden, och i de flesta studierna finns endast en baslinjemätning. Vidare görs sällan åtskillnad på stress i relation till hemsituation eller i arbetet. Även i fall-kontroll-studier speglar frågan vanligen senaste året. I den stora INTERSTROKE-studien, var riskökningen för ischemiskt stroke vid upplevd stress i hemmet och/eller i arbetet i samma storlek som för depression, 30-50% (Tabell 1; O'Donnell et al 2010).

Psykiska utmattningstillstånd, så kallad vital exhaustion, med trötthet, irritabilitet och uppgivenhet har också visats medföra en ökad risk för framtida stroke (Schwartz et al 2004, Kornerup et al 2010).

De vanligast förekommande förklaringarna till iaktagna samband mellan stress och kardiovaskulär sjukdom är – mycket kortfattat – både direktverkande och indirekt verkande genom påverkan på riskfaktorer (Chandola et al 2008). Även om den mekanistiska forskningen om stresseffekter främst har gällt hjärtsjukdom kan liknande förhållanden väntas gälla även för både ischemisk och hemorragisk stroke. Den direkta verkan på lång sikt antas ske genom t ex neuroendokrin aktivering som så småningom leder till åderförfattning och åderförkalkning (atheroscleros) (Chandola et al 2008). Stress anses också kunna orsaka en låggradig systemisk inflammation och immunologiska förändringar (Stephens och Kivimäki 2012). Direkt verkan på kort sikt sker via ökad risk för blodproppsbildning och hjärtrytmrubbning. Den indirekta påverkan medieras via individuella livsstilsfaktorer såsom rökning, fysiskt aktivitet och matvanor. För hemorragisk stroke gäller att högt blodtryck är en viktig intermediär faktor, som påverkas både direkt och indirekt. Liknande förklaringsmekanismer har förts fram gällande depression (Pan et al 2011). En ytterligare möjlig förklaring är att tysta hjärninfarkter skulle kunna vara en underliggande faktor – dvs ett kliniskt märkbart insjuknande i stroke hos en deprimerad person skulle i själva verket vara ett återinsjuknande. Särskilt i fall-kontroll-studier, där uppgift om depression gäller exempelvis de senaste 12 månaderna innan insjuknandet, skulle detta kunna vara fallet.

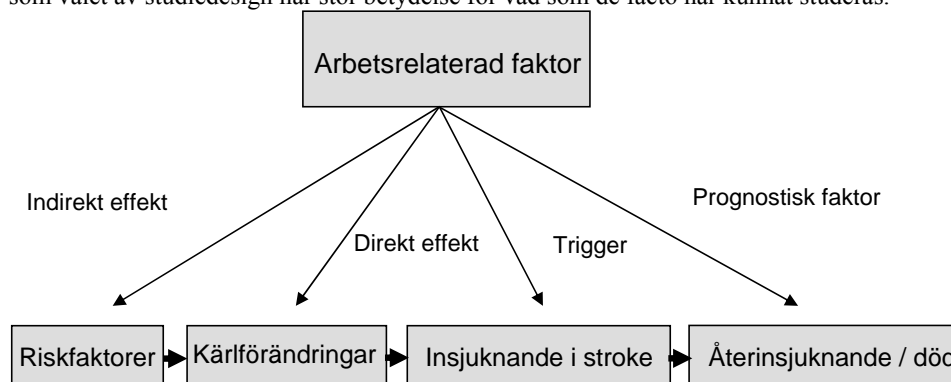
Riskfaktorer knutna till omgivning och yttre miljö

På senare tid har riskfaktorer för stroke även i den yttre miljön uppmärksamats. Sådana observationer som görs på befolkningsnivå har relevans även för yrkesmässiga exponeringar, inte bara därför att det kan röra sig om likartade exponeringsförhållanden som förekommer i omgivningen och på arbetsplatser, utan också för att sjukdomsmekanismerna kan vara desamma.

Efter dagar med förhöjda halter av partikulära luftföroreningar i utomhusluften föreligger en ökad risk för insjuknande i stroke (Li et al 2012). Detta har också iakttagits vid halter som förekommer i svenska städer, med tydligast risk vid återinsjuknande bland dem som tidigare haft stroke (Oudin et al 2010, 2012). Långtidseffekterna är mindre väl klarlagda, men det finns studier som visar ökad risk vid boende nära hårt trafikerade vägar (Maheswaran et al 2005). Även trafikbuller misstänks vara bidragande, eventuellt medierat genom en ökad risk för hypertension (Järup et al 2007, Bodin et al 2009). Variationer i utomhustemperatur har också visats vara riskfaktorer för strokeinsjuknande, såväl ökad kyla (Azevedo et al 1994, Hong et al 2003, Oudin et al 2010, Atsumi et al 2013) som ökad värme (Low et al 2006, Gasparini 2012, Basu et al 2012).

Sjukdomsmekanismer och olika studiedesigner

Olika riskfaktorer kan påverka risk för stroke på olika sätt och vid olika tidpunkter i sjukdomsförloppet. Samma gäller givetvis också skyddande faktorer. En konceptuell översikt över hur arbetsrelaterade faktorer skulle kunna påverka ges i Figur 3. Det är viktigt att ha de olika mekanistiska förloppen i åtanke vid utvärdering av epidemiologiska studier, eftersom valet av studiedesign har stor betydelse för vad som de facto har kunnat studeras.



Figur 3. Teoretisk modell för hur arbetsrelaterade faktorer kan påverka risk för stroke vid olika tidpunkter i ett sjukdomsförlopp

Observationer av korttidseffekter av luftföroreningar och omgivningstemperatur i den omgivande miljön visar tydligt att det är viktigt att överväga både långtidseffekter och korttids-effekter vid studier av riskfaktorer i arbetsmiljön. För att fånga korttidseffekter är case-crossover-studier eller case-referentstudier lämpade, men till skillnad vad som är fallet för hjärtinfarkt finns få sådana studier avseende stroke. De traditionella yrkeskohort-designerna, där exponeringens storlek till stor del bestäms av anställningstidens längd, fångar inte heller korttidseffekter, vare sig av fysisk eller psykologisk art. Vidare finns ett betydande problem med felklassificering av exponering, särskilt i populationsbaserade prospektiva studier, där exponeringsmättet är en självskattning vid baslinjeundersökning, som sedan antas vara representativ under hela uppföljningstiden. Detta är mycket vanligt i studier av arbetsrelaterad psykosocial belastning (Szerencsi et al 2012).

Frågan om kontroll av störfaktorer (confounding) är väsentlig vad gäller studier av stroke. Individuella faktorer, som är starkt knutna till socioekonomisk ställning (och därmed också till uppväxt-, livsstil- och arbetsrelaterade faktorer) har välbelagda samband med risk för stroke. Kohorter som är yrkesbaserade, och där exponeringen utgörs av kemiska eller fysikaliska faktorer saknar så gott som alltid uppgifter om sådana individfaktorer, medan kohortstudier där exponeringen är psykosocial belastning i arbete ofta har information om livsstilsfaktorer. Kontroll av confounding ger i dessa studier i regel riskestimat som är lägre än de ojusterade estimaten.

Material och metod

Litteratursökning

Litteratursökningen syftade till att identifiera och värdera alla vetenskapliga publikationer av relevans för sambandet mellan arbetsmiljöexponeringar och stroke. Litteratursökningen utfördes i flera databaser och i flera steg. Initial litteratursökning genomfördes i PubMed och omfattade litteratur publicerad fram till 2010-06-30. Söksträngen som användes återges i appendix 1. Denna sökning genererade 4471 abstracts. Dessa abstracts granskades av två oberoende bedömare (KJ och PG). 77 artiklar bedömdes som relevanta av minst en bedömare och dessa granskades i fulltext. Baserat på de identifierade artiklarnas ämnesområden fokuserade det vidare arbetet på följande exponeringsfaktorer: joniserande strålning, exponering för dynamit, koldisulfid och förbränningsprodukter/motoravgaser, psykosociala faktorer (olika former av stress) och arbetsorganisatoriska faktorer (skiftarbete). Ytterligare litteratur inom dessa områden söktes sedan i flera databaser och i handböcker. Exponeringsfaktorer för vilka enbart enstaka studier förelåg inkluderades inte. För fysikaliska och kemiska riskfaktorer genomfördes kompletterande sökningar i PubMed och Scopus genom en kombination av sökbegreppen "cerebrovascular diseases" kombinerat med "occupational exposure". Denna sökning gav 128 artiklar i Scopus och 28 i PubMed. Genom kombinationen av sökbegreppen "cerebrovascular diseases" och "occupational exposure" kan sannolikt alla fallkontrollstudier av relevans identifieras. Det är däremot troligt att inte alla relevanta kohortstudier indexerats så att de identifieras i en sådan sökning. Dödligheten i cerebrovaskulära sjukdomar kan finnas rapporterat men inte angivits i abstract om studien inte funnit någon ökad risk. Därför genomfördes kompletterades sökningar av kohorstudier med sökbegreppen "ionising irradiation", dynamite, "carbon disulphide", "motor exhaust", respektive "polycyclic aromatic hydrocarbons" i kombination med sökbegreppet "occupational exposure". Eftersom syftet med denna utökade sökning huvudsakligen var att identifiera negativa studier inkluderades enbart större studier med god statistisk styrka i den vidare bearbetningen. För psyko-sociala och arbetsorganisatoriska riskfaktorer genomfördes kompletterande sökningar i PubMed, Scopus och PsycInfo med söksträngen "Job stress OR job control OR decision latitude OR job demand OR job strain AND cerebrovascular diseases". Detta gav 64 träffar i PubMed, 99 träffar i Scopus samt 98 träffar i PsychInfo. En tidigare inkluderad studie hade uppdaterats, men i övrigt hittades inga nya studier för inklusion jämfört med den första sökningen. Söksträngen "shift work AND cerebrovascular diseases" gav 37, 33 respektive 1 träff i PubMed, Scopus och PsycInfo, men inga nya primära studier identifierades. Sökningar där istället "stroke" ingick gav inte annat resultat. Den

initiala litteratursökningen gav få träffar angående exponering för metaller och insjuknande i stroke. Misstänkar om samband med kardiovaskulär sjukdom har dock framförts beträffande vissa tungmetaller, framför allt bly och kadmium. Det är välkänt att exponering för bly är förknippat med hypertension, varför ett samband med kardiovaskulära sjukdomar skulle kunna finnas. Flera reviewartiklar har dock konkluderat att även om sambandet med hypertension är tydligt är beläggen för ett samband med klinisk kardiovaskulär sjukdom enbart indikativa, ”suggestive,” och för studier av stroke som utfall är beläggen svagare (Navas-Acien et al 2007, Skerfving et al 2007). Även kadmium är toxiskt för hjärt-kärlsystemet, men relationen till klinisk hypertension och klinisk hjärtkärlsjukdom är oklar (Alissa et al 2011, Nordberg et al 2007). Mot denna bakgrund har vi inte genomfört en detaljerad granskning av all tillgänglig litteratur inom området.

I den slutliga granskningen ingick samtliga studier som bedömts som relevanta för sammanställningen och som publicerats fram till 2012-06-30. I många fall har upprepade uppdateringar rapporterats för samma studiegrupp och vi har då enbart tagit med den senaste uppföljningen.

För varje ämnesområde identifierades ett relativt lågt antal relevanta studier. För joniserande strålning inkluderades sju studier, för koldisulfid fyra och för dynamit tre. För förbränningsprodukter/motoravgaser identifierades 15 studier. För arbetsrelaterad psyko-social belastning inkluderades 8 studier och för skiftarbete 6 studier.

Bedömning av evidens

Det tillgängliga materialet består enbart av epidemiologiska, icke-experimentella studier. För sådana studier finns inga allmänt vedertagna kriterier för bedömning av kvalitet (Sanderson et al 2007). De enskilda studiernas bidrag till den sammantagna evidensen bedömdes kvalitativt, baserat på utifrån förekomst av systematiska fel (i form av confounding eller bias,) eller slumpmässiga fel. Den sammantagna evidensen bedömdes kvalitativt utifrån grad av konsistens i tillgängliga studier, och i vilken mån skillnader i resultat kunde förklaras genom skillnaders i exponeringsförhållanden eller andra faktorer. På grund av heterogena exponeringssituationer och lågt antal studier inom varje ämnesområde genomfördes ingen metaanalys. Evidensen för samband kategoriserades som stark, måttlig, begränsad eller otillräcklig.

För **stark evidens** krävdes ett större antal studier (≥ 5) som tydde på samband och där slump, bias eller confounding inte bedömdes kunna förklara det observerade sambandet. Vid **måttlig evidens** förelåg ett mindre antal studier (< 5) som sammantaget men kanske inte konsistent tydde på samband, och där slump, bias eller confounding var osannolika förklaringar. Vid **begränsad evidens** fanns flera studier som talade för samband men där slump, bias eller confounding inte kunde uteslutas med rimlig säkerhet. **Otillräcklig evidens** förelåg antingen när tillgängliga studier inte tydde på samband eller när underlaget var otillräckligt genom att enbart få studier förelåg eller att systematiska eller slumpmässiga fel inte kunde uteslutas med rimlig säkerhet.

Litteraturoversikt och evidensvärdering

Joniserande strålning

Höggradig exponering för joniserande strålning orsakar cellskada, fibrosbildning och atheroscleros, och en starkt ökad risk för stroke har påvisats både bland patienter som strålbehandlats mot huvud- och halsregionen på grund av cancer (Travis et al 2012) och i studier av atombombsöverlevande (Preston et al 2003). Andra mekanismer som kopplar strålningsexponering till hjärt-kärlsjukdomar kan vara aktuella vid lägre strålningsnivåer (Little et al 2012).

Inkluderade studier

Flera studier av yrkesmässigt strålningsexponerade har initierats för att undersöka risken vid mer måttliga strålningsnivåer och dessa studier sammanfattas nedan och i tabell 2. Hauptmann et al (2003) rapporterade en kohortundersökning baserad på 90 248 personer som certifierades som röntgenteknologer i USA mellan 1926 och 1983 och besvarade en enkät (68% respons rate) mellan 1983 och 1989 om yrkeshistorik, arbetsuppgifter, utbildning, rökning, alkoholvanor, BMI, hormonella faktorer, (paritet, menarche, menopaus, p-piller, postmenopausal hormonbehandling). Dödligheten följdes fram till 2007 och risken för död i cerebrovaskulär sjukdom skattades genom Poissonregression med justering för faktorerna ovan, både med interna och externa jämförelsegrupper. Personer som arbetat som röntgenteknologer före 1950 hade en ökad risk för stroke. Ingen relation mellan totala antalet arbetade år och risken för stroke förelåg, däremot ökade risken signifikant med antalet år arbetade före 1950 ($p < 0,001$), när exponeringsnivåerna var högre. Liknande resultat men med lägre antal förelåg inom subgrupperna hemorragisk stroke, ischemisk stroke och ospecificerad stroke. Resultat var väsentligen oberoende av om externa eller interna kontroller användes. Sambandet med arbete som röntgenteknolog var mer tydligt för stroke än för ischemisk hjärtsjukdom.

Azizova et al (2011) rapporterade en kohortstudie av anställda vid en rysk kärnkraftsanläggning, Mayak, som tidigare producerat plutonium för kärnvapen och senare bearbetat kärnavfall. Studien inkluderade 18,763 personer, varav 4,744 kvinnor, som först anställdes 1948–1972. Individer som högexponerats vid olyckshändelser uteslöts. Arbetshistorik och resultat från ett dosimetriprogram användes för att klassificera exponeringen. Både extern stråldos (genom exponering för gammastrålning) och intern stråldos (genom alfastrålning) beräknades. Information om diagnoser hämtades från medicinska journaler medan information om dödsorsaker hämtades från journaler, obduktioner, dödsbevis samt ett dödsorsaksregister. Information om potentiella confounders hämtades från individerna själva (oklart när och hur informations inhämtades för avlidna). Personerna var under risk från första anställning (f o m 1948) tills de slutade vid anläggningen (sic!) eller maximalt fram till 2005. Relativa risker skattades med justering för ålder, kalendertid, period för första anställning, område (reaktor, radiokemisk verksamhet eller plutoniumproduktion), kön, rökning, och alkohol. Intern jämförelsegrupp användes. Risken att insjukna i cerebrovaskulär sjukdom ökade med ökande exponering både för extern och intern stråldos (Gy), medan dödligheten i cerebrovaskulär sjukdom inte visade något samband med exponeringen,

vare sig för intern eller extern stråldos. (Orsaken till denna diskrepans diskuteras inte av författarna. Konsekvenser av att uppföljningen avslutades när individerna slutade anställningen diskuteras inte).

Laurent et al (2010) rapporterade en kohortstudie av arbetare vid ett franskt elproducerande kärnkraftsbolag (EDF). 22 393 personer som arbetat > 1 år mellan 1961 och 1994 och som hade dosmonitorerats minst en gång följdes för mortalitet fram till 2003. Dödsdiagnoser erhöles från ett nationellt register. Risken för död i cerebrovaskulär sjukdom ökade med stråldosen (p ensidigt = 0,01) men trenden var baserad på få fall. Bara 6 fall hade exponerats över referenskategori (< 5 mSv) och trenden drivs huvudsakligen av två högexponerade fall. Relativa risken för cerebrovaskulär död vid 100 mSv skattades till 2,74 (90% CI 1.02, 5.39). Svagare effekt förelåg för död pga ischemisk hjärtsjukdom. Författarna är mkt försiktiga i slutsatserna ang cerebrovaskulär dödlighet – slumpfynd? (det är oklart om externa eller interna referenter använts)

Vrijheid et al (2007) rapporterade resultaten av en multicenterstudie av anställda vid 120 kärnkraftsanläggningar i 15 länder som koordinerats av International Agency for Research on Cancer (IARC). Kohorten innehöll 275 312 personer med en medelstråldos på 20,7 mSv. Uppföljningstiden varierade mellan de olika länderna, tidigaste startår för uppföljning var 1944 och det senaste var 2000. Den totalt ansamlade stråldosen beräknades från dosimetri. Risken för död i cerebrovaskulär sjukdom i relation till erhållen stråldos beräknades genom interna jämförelser i kohorten, med justering för kön, ålder, kalendertid, anläggning, anställningsduration och socioekonomisk status. Det förelåg inget samband mellan dödligheten i cerebrovaskulär sjukdom och erhållen stråldos (p för trend = 0,2). Medelxponeringen i kohorten var 20,7 mSv vilket ungefärligen motsvarar den stråldos allmänna befolkningen i Sverige får under en 7-årsperiod genom kosmisk strålning och radon. Studien har därmed, trots sin storlek, en begränsad power för att upptäcka risker vid högre stråldoser, endast 3 fall hade inträffat bland personer med stråldoser över 400 mSv, förväntade antalet var 2,6.

Ivanov et al (2007) rapporterade en uppföljning av hälsotillståndet bland 61 017 personer (män) som arbetat med sanering och räddningsarbete efter Chernobyl-katastrofen 1986. Data om diagnoser 1986-2000 hämtades från medicinska kontroller och jämfördes med data från allmänna befolkningen. Det förelåg en ökad risk för insjuknande i cerebrovaskulär sjukdom och ett positivt dos-respons-förhållande inom kohorten.

Nusiniovici et al (2010) rapporterade dödligheten i kardiovaskulära sjukdomar bland manliga arbetare vid fyra franska urangruvor. Kohorten omfattade 5 086 män som varit anställda > 1 år mellan 1946 och 1990 och följdes för mortalitet mellan 1946-1999. Dödsorsaker inhämtades från ett centralt nationellt register. Stråldosen uttryckt i WLM (Working Level Month, 1 WLM \approx 5 mSv) beräknades individuellt för varje arbetsår. SMR beräknades både med externa och interna referenter. Vid användning av interna referenter förelåg en icke signifikant ökad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar, SMR = 1.39 (95% CI 0,81-2,38). Vid användning av externa referenter var SMR = 1.0 (0-79-1.24). Det förelåg ett signifikant positivt samband mellan erhållen stråldos och risken att dö i cerebrovaskulär sjukdom, både med interna ($p=0,03$) och externa referenter ($p=0,02$). I en kategoriserad analys ökade excess

relative risk närmast linjärt med erhållen stråldos. Studien visade intet samband mellan stråldos och risken för död i ischemisk hjärtsjukdom.

Kreutzer et al (2010) rapporterade den senaste uppföljningen av dödligheten bland arbetare vid en tysk urangruva (Wismut). Kohorten baserades på 58,987 män som varit anställda > 6 månader 1946-1989. Exponeringen fastställdes genom en job-exponeringsmatris, och dödligheten undersöktes för perioden 1946-2003. En intern analys baserad på Poisson-regression genomfördes. Det förelåg 1742 dödsfall i cerebrovaskulär sjukdom, men det förelåg inga tecken till samband med erhållen stråldos. I en kategoriserad analys var dos-responskurvan för död i cerebrovaskulär sjukdom helt plan, även i en högexponerad kategori med en medeleponering på 2000 WLM.

Värdering – joniserande strålning

Studier av patienter som strålats mot huvudet och av atombombsöverlevande visar ett tydligt samband mellan höggradig exponering för joniserande strålning och insjuknande i stroke. Det föreligger två studier av urangruvarbetare som har en mer måttlig exponering. En kohort av franska urangruvarbetare visade en dosrelaterad ökning av risken för död i cerebrovaskulär sjukdom, medan något sådant samband inte förelåg i en tysk studie. Skillnaden kan inte förklaras genom olika exponeringsnivåer då högexponerade arbetare förekom i båda grupperna. Det förelåg ingen ökning av ischemisk hjärtsjukdom i någon av grupperna, varför det inte är troligt att riskökningen i den franska studien skulle bero på okontrollerad confounding. Det föreligger tre studier av kärnkraftsarbetare, en multicenterstudie, en kohort från Frankrike och en från Ryssland. Den ryska studien uppvisade en ökad risk för incidens av, men inte dödlighet i, cerebrovaskulär sjukdom. Det förelåg ett dosrelaterat samband mellan både extern och intern stråldos och insjuknande i cerebrovaskulär sjukdom. Den franska studien uppvisade ett svagt samband mellan dos och risk för död i cerebrovaskulär sjukdom, men huvudsakligen baserat på två högexponerade fall. Multicenterstudien av kärnkraftsarbetare visade ingen tecken till samband mellan strålexponering och risk för cerebrovaskulär sjukdom. Studiens power i högre dosområden var dock liten. En studie av röntgentekniker i USA visade en ökad risk cerebrovaskulär sjukdom bland dem som varit anställda före 1950, när strålskyddet var mindre utvecklat. Sammanfattningsvis har alltså ett samband mellan stråldos och insjuknande i cerebrovaskulär sjukdom framkommit i flera studier. Det föreligger en stark evidens för ett samband mellan höggradig exponering för joniserande strålning och insjuknande i stroke. Sambandet är mindre tydligt för de mer måttliga eller låggradiga exponeringar som förekommer i arbetslivet, men flera studier tyder på samband även i detta dosområde.

Koldisulfid

Koldisulfid (CS₂) (även kallat kolsvavla) används vid tillverkning av rayon (konstsilke eller viskos). Det är välkänt att exponering för koldisulfid medför ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom (Santonen et al 2010), men det finns bara ett fåtal studier där man undersökt i vilken mån koldisulfid ökar risken för stroke. Mekanismerna för hur koldisulfid påverkar hjärt-kärlsystemet är inte klarlagda, men en direkt toxisk effekt på myocardceller har påvisats i cellförsök (Tan et al 2003).

Inkluderade studier

De epidemiologiska studierna presenteras i tabell 3 och är sammanfattade nedan.

McMahon et al (1988) rapporterade en kohortstudie från de fyra största rayontillverkningsfabrikerna i USA som var aktiva 1979. Kohorten omfattade 10 418 vita män anställda mellan 1957 och 1979 och följdes för dödlighet fram till 1983. SMR beräknades med vita män i USA som referens. Kohorten indelades i tre grupper, oexponerade för CS2 (n= 3211), lågexponerade (n= 2230) och högexponerade (n=4448) ("spinnars and cutters"). Totala dödligheten i gruppen var nära den förväntade. Studien var fokuserad på ischemisk hjärtsjukdom men översiktliga resultat rapporteras för cerebrovaskulär sjukdom. Det förelåg ingen ökad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar eller ischemisk hjärtsjukdom i gruppen som helhet, och någon ökad risk för död i cerebrovaskulär sjukdom noterades inte i någon av exponerings-grupperna. (Att man inte observerade någon ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom kan tyda på att exponeringen varit jämförelsevis låggradig, men författarna bedömer att exponering i den högexponerade gruppen varit tämligen höggradig).

Liss et al (1996) rapporterade en studie baserad på proportionell mortalitet (PMR) från Kanada. 279 dödsfall som inträffat vid en rayontillverkningsindustri i Ontario, Kanada (plant A). 511 dödsfall vid en närliggande massa-och pappersfabrik (plant B) användes för jämförelse och PMR-analysen gjordes med Ontarios befolkning som referens. En intern fall-kontroll-analys (inom plant A och B) baserad på proportionell mortalitet genomfördes också. Exponeringen vid olika avdelningar klassificerades genom ett mätprogram. Man noterade något överraskande en lätt minskad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom vid rayon-tillverkningsfabriken. Det förelåg en ökad risk för död i stroke bland dem som arbetat > 5 år i högexponerat arbete, men det fanns inget samband mellan risken för stroke och anställningstidens längd eller tid sedan första exponering, men antalen fall i varje kategori var låga. I fall-kontroll-analysen förelåg en ökad risk för stroke för de högexponerade när övriga inom plant A användes som referens, men inte när pappers- och massafabriken användes som referens. (Resultaten är svårtolkade och PMR är en tämligen osäker metod för att bedöma risker, särskilt för mycket vanliga dödsorsaker som cirkulationsorganens sjukdomar men studien får anses ge visst stöd för en ökad risk för död i stroke bland kol-svavlaexponerade)

Peplonska et al (1996) rapporterade en kohortstudie av arbetare som anmält kronisk CS2 förgiftning som arbetsskada vid någon av sex viscos-rayon-fabriker i Polen. Kohorten omfattade 2122 män och 169 kvinnor som anmält skada mellan 1970 och 1990. Gruppen följdes för mortalitet t.o.m. 1992. SMR beräknades med personårsmetoden med Polens befolkning som referens. Proportionell mortalitet (PMR) beräknades också. Dödligheten bland männen i kohorten var ökad både för ischemisk hjärtsjukdom (SMR = 1,37, 95% CI 1,14-1,64) och för cerebrovaskulära sjukdomar, SMR = 1,88 (95% CI 1,43-2,42). Bland kvinnorna förelåg tre dödsfall i cerebrovaskulär sjukdom SMR 1,68 (95% CI 0,35-4,91). Författarna bedömer att exponeringen för många i gruppen kan ha varit mycket höggradig, koldisulfidnivåer på flera hundra mg/m³ rapporteras ha förekommit. Ingen analys av risk i relation till exponeringens längd eller intensitet presenterades.

Nishiwaki, et al (2004) rapporterade en studie av manliga arbetare vid 11 japanska rayon-tillverkningsfabriker. Man skapade en kohort av 342 exponerade och 402 oexponerade. Hela kohorten undersöktes med magnetresonanstomografi av hjärnan för förekomsten av sk ”hyperintensive spots”, som anges vara ett tecken på ”silent infarction”. MR utfördes vid baseline (1992-1993) och vid uppföljning (1998-1999). 2-thiothiazolidine-4-carboxylsyra (TTCA) i urin användes som biomarkör för pågående exponering för koldisulfid. Sambandet mellan exponering och förekomsten av hyperintensive spots undersöktes med fallkontrollmetodik. Oddsquoter beräknades med justering för ålder, kön, rökning, alkohol och utbildningsnivå. Förekomsten av hyperintensive spots var signifikant ökad i gruppen med pågående exponering OR 2,27 (95% CI 1,37-3,76). Det förelåg inget samband mellan TTCA-utsöndringen och frekvensen hyperintensive spots. Författarna påpekar att exponeringen huvudsakligen varit under det japanska gränsvärdet på 10 ppm och att prognostiska betydelsen av hyperintensive spots för klinisk stroke är osäker.

Värdering - koldisulfid

Det föreligger fyra studier av sambandet mellan exponering för koldisulfid och risken att insjukna i stroke. I en polsk studie av sannolikt högexponerade personer som anmält kroniskt koldisulfidexponering som arbetsskada var ett framträdande fynd en ökad risk för död i cerebrovaskulära sjukdomar. En kohortundersökning av kanadensiska rayonfabriksarbetare tydde också på en ökad risk även om metodologin med proportionell mortalitet ger osäkra resultat. Bland rayonfabriksarbetare i USA förelåg ingen ökad risk för död i cerebrovaskulär sjukdom, men man påvisade inte heller någon ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom vilket skulle kunna tolkas som att kohorten innehåller få högexponerade. Av de tre studierna av dödlighet i stroke ger två stöd för att exponering för koldisulfid är förenat med en ökad risk för död i stroke, medan en inte visade ett sådant samband. En studie av MR-förändringar i hjärnan bland japanska rayonfabriksarbetare ger visst ytterligare stöd för sambandet, men sammantaget är evidensen för ett samband mellan yrkesmässig exponering för koldisulfid och stroke begränsad, på grund av det låga antalet positiva studier.

Dynamit

Nitroglycerin har använts för dynamittillverkning sedan 1867. Senare har man även använt etylenglykoldinitrat (EGDN, även kallat nitroglykol), dinitrotoluen (DNT) eller trinitrotoluen (TNT). Nitroglycerin har starkt kärilvidgande effekter och har sedan länge används vid behandling av kärlkramp i hjärtats kranskärl. Tidigt kom fallrapporter som visade att dynamitarbetare löper en ökad risk för akut hjärtdöd vid återgång i arbetet efter en ledig helg, sk. Monday morning deaths. Det finns anekdotiska rapporter om att dynamitarbetare under helgen haft dynamit under hattbandet för att förebygga abstinenssymtom med svår huvudvärk när nitroglycerinexponeringen upphörde under helgen. Dynamit har alltså en kraftig akut påverkan på hjärtkärlsystemet.

Inkluderade studier

Det finns bara ett fåtal epidemiologiska studier som undersökt risken att drabbas av stroke hos dynamitarbetare, tabell 4.

Hogstedt et al (1984) rapporterade en fall-kontrollstudie baserad på dödsfall inom en församling (Noraberg) där en stor svensk dynamittillverkningsindustri var belägen. Denna studie utgör en utvidgning av den studie som rapporterades av Hogstedt et al (1977). Fall och kontroller hämtades från församlingens död- och begravningsböcker, där uppgifter fanns om dödsorsaker och om var personen arbetat. 102 dödsfall som inträffat mellan 1955 och 1980 ingick i undersökningen. Fallen utgjordes av död i cerebrovaskulära sjukdomar och som referenter valdes alla övriga dödsfall. Uppgifter om typ av arbete och anställningens längd hämtades från företagets register. Relativa risker skattades genom Mantel-Haenszel-teknik. 12 fall och 36 referenter hade avlidit pga av cerebrovaskulär sjukdom, tre fall och tre referenter hade arbetat i dynamittillverkningsindustri, vilket gav en justerad oddskvot på 2,9 (95% CI 0,9-6,4).

Stayner et al (1992) rapporterade en kohortstudie av arbetare vid amerikanska arméns ammunitionsfabrik i Rochdale, Virginia. Kohorten omfattade alla män anställda > 5 månader mellan 1949 och 1980 och följdes för dödlighet fram till 1982. Uppgifter om exponering (job tasks) hämtades från företagets register. 5529 var exponerade för nitroglycerin, 4989 för DNT, och 5136 var oexponerade. SMR, justerad för ålder, beräknades med manliga populationen i USA som referens. Intern analys med Poisson-regression genomfördes också. SMR för död i cerebrovaskulära sjukdomar var under 1,0 både för dem som exponerats för nitroglycerin, DNT och de oexponerade. Inget positivt samband med exponeringens duration förelåg. Inte heller var dödligheten i ischemisk hjärtsjukdom statistiskt signifikant ökad i någon av grupperna. Författarna spekulerar i om de negativa resultaten i studien kan vara en effekt av företagets program med hälsokontroller före anställning som skulle förväntas ge SMR klart under 1,0 för hjärt-kärlsjukdomar.

Craig et al (1985) rapporterade en kohortstudie av arbetare vid en skotsk sprängämnesindustri, den största tillverkaren inom UK. 4061 manliga arbetare som var i anställning 1965 inkluderades och följdes för dödlighet till 1980. Exponering för nitroglycerin resp EGDN förekom. Förväntade antal dödsfall beräknades från skotska (1965-1973) och lokala (1974-80) befolkningen och direktstandardiserade dödsrater beräknades. Uppgifter om kohortmedlemmarnas exponering för nitroglycerin (NG) och EGDN fastställdes från företagets register över huvudsakliga arbetsuppgifter. I hela kohorten förelåg ingen ökad dödlighet i vare sig ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulära sjukdomar. Det förelåg en statistiskt säkerställd ökning av dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom i åldersgruppen 15-49 år bland dem som exponerats för både nitroglycerin och EGDN. För cerebrovaskulära sjukdomar förelåg ingen ökning men antalet fall var lågt.

Värdering - dynamit

Nitroglycerin har starkt kärldilaterande egenskaper. Efter en initial rapport om ökad risk för död i cerebrovaskulär sjukdom vid en svensk dynamittillverkningsindustri har två

studier, en från USA och en från Skottland, publicerats och ingen av dem ger stöd för sambandet. Evidensen för samband är otillräcklig.

Motoravgaser och andra förbränningsprodukter

Motoravgaser är en viktig beståndsdel i luftföroreningar i tätorter. Det finns ett väletablerat samband mellan exponering för luftföroreningar i tätorter och risken för insjuknade/död i hjärt-kärlsjukdom. Mekanismerna är inte kända i detalj men det finns indikationer på att både förändrad koagulation, utveckling av arterioskleros och hjärtrytmrubbningar kan vara involverade. Nedan sammanfattats studier av samband mellan yrkesmässig exponering för motoravgaser, andra förbränningsprodukter och stroke.

Inkluderade studier

Studier av yrkeskohorter som exponerats för motoravgaser eller förbränningsprodukter är fokuserade på att studera cancer, särskilt lungcancer. Sökning på Medline och Scopus med kombination av sökorden "cerebrovascular diseases" och "motor exhaust", "diesel exhaust" eller "polycyclic aromatic hydrocarbons" ger mycket få träffar. Dödligheten i cerebrovaskulära sjukdomar har rapporterats i några studier, men studierna har inte alltid indexerats så att detta samband framkommer i litteratursökning. Därför har vi i även granskat kända kohorter av grupper exponerade för motoravgaser respektive förbränningsprodukter av olika slag (ex. smältverksarbetare, sotare, tjärarbetare). Eftersom en helt systematisk sökmetod inte varit möjlig kan litteratursökningen vara ofullständig. Studierna presenteras i tabell 5 och sammanfattas nedan.

Vi har funnit sju studier rörande risk för stroke bland motoravgas/dieselvagsexponerade: American Cancer Society organiserade en prospektiv befolkningsstudie i USA. Bland dieselvagsexponerade förelåg en statistisk säkerställd rökjusterad ökning av dödligheten i cerebrovaskulära sjukdomar baserad på 62 fall, RR=1,61 ($p < 0,05$) (Boffetta et al 1988). En på gränsen till signifikant ökning av dödligheten i stroke rapporterades bland yrkesförare i Genève, SMR 1,32 (95 % CI: 0,99-1,74), baserat på 37 fall (Guberan et al 1992). En studie av svenska byggnadsarbetare visade en lätt ökad tobaksrökjusterad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar i samband med som exponering för dieselvagaser som var på gränsen till signifikans, SMR 1,09 (0,99-1,20) baserat på 423 fall (Torén et al 2007).

En studie av bussgaragearbetare i Stockholm som exponerats för dieselvagaser visade ingen ökad risk för död i stroke SMR 0,85 (0,41-1,57), 10 fall (Gustavsson et al 1990). Bland yrkesförare i London noterades ingen ökad risk, SMR = 0,60 baserat på 152 dödsfall (Balarajan et al 1988), och bland fackföreningsanslutna lastbilsförare i USA förelåg inte heller någon ökad risk, SMR= 0,69 (0,59–0,80) 167 fall (Laden et al 2007). En nyligen publicerad stor undersökning av dieselvagsexponerade gruvarbetare i USA visade ingen ökad risk för stroke, SMR 0,89 (0,72 - 1,09), 96 fall (Attfield et al 2012).

Vi har funnit nio studier av exponering för förbränningsprodukter, i flera fall kombinerat med en rad andra exponeringsfaktorer vars effekter kan var svåra att särskilja. Fyra av studierna rör smältverksarbetare, de övriga var exponerade för förbränningsprodukter i

andra miljöer. I en studie av svenska kopparsmältverksarbetare exponerade för bland annat arsenik och förbränningsprodukter förelåg en ökad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar, baserat på 96 fall, SMR = 1,52 (95% CI ca 1,2-1,8 avläst grafiskt) (Wall 1980). I en studie av 2 422 manliga arbetare vid en koppargruva/smältverk i USA förelåg ingen ökning av dödligheten i cerebrovaskulär sjukdom i kohorten som helhet, men en på gränsen till signifikant överrisk förelåg bland dem med högst kumulativ exponering för arsenik (Marsh et al 2009). Bland 1 085 manliga norska aluminiumsmältverksarbetare förelåg ingen ökning av dödligheten i cerebrovaskulär sjukdom, men det fanns ett positivt signifikant samband mellan exponering för smältrumsemissioner, bland annat fluorider och svaveldioxid, och dödligheten i cerebrovaskulär sjukdom (Rönneberg 1995). Bland kanadensiska aluminiumsmältverksarbetare förelåg en lätt ökad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar. Bland dem som anställdes första gången före 1950 var SMR 1,13 (95 % CI 1,01–1,27) och bland dem som anställdes första gången efter 1950 var SMR 1,13 (95% CI 0,83–1,50) (Gibbs et al 2007). Studien var inte justerad för rökvanor.

Bland stålverksarbetare i USA förelåg ingen ökad risk för cerebrovaskulär sjukdom: 141 fall observerades mot 161,4 förväntade (Redmond et al 1975). En registerbaserad studie av svenska befolkningen visade en ökad risk för stroke efter yrkesmässig exponering för såväl stora som små partiklar, av vilka de senare huvudsakligen kommer från förbränning. Risken var högre bland dem som exponerats mer än fem år men inget samband med exponeringsnivån förelåg. Studien var inte justerad för rökvanor (Sjögren et al 2013).

Det förelåg ingen ökad dödlighet i cerebrovaskulära sjukdomar bland brittiska tjärdestilleringsarbetare, 7 fall hade inträffat mot 6,8 förväntade (MacLaren et al 1987). En studie av svenska byggnadsarbetare med justering för rökvanor visade en på gränsen till signifikant överrisk efter exponering för dieselavgaser men ingen signifikant ökad dödlighet efter exponering för asfaltrök. Exponering för damm, trädamm och metallrök var inte associerat med ökad risk för död i cerebrovaskulära sjukdomar (Torén et al 2007). En studie av svenska skorstensfejare visade ingen ökad dödlighet i cerebrovaskulär sjukdom, SMR 0,96 (95 % CI 0,78 -1,16), 99 fall (Jansson et al 2012).

Värdering- motoravgaser/förbränningsprodukter

Sammanfattningsvis förelåg bland totalt 7 studier av dieselavgasexponerade en som visade en signifikant ökad risk för stroke, två som visade en ökad risk på gränsen till signifikans, och fyra studier som inte tydde på en ökad risk. Skillnader i studiestorlek eller datakvalitet kan inte förklara skillnaderna i resultat och evidensen för ett orsaksamband mellan exponering för dieselavgaser/motoravgaser och insjuknande i stroke är otillräcklig.

Samtliga fyra studier av smältverksarbetare visade tecken på ökad dödlighet i stroke. Sambandet var tydligast bland svenska kopparsmältverksarbetare exponerade bland annat för arsenik, och tecken till lätt ökad risk förelåg även bland arsenikexponerade koppargruv/smältverksarbetare i USA. Arsenik är en metall som är känd för att vid exponering via dricksvatten kunna förorsaka perifer vaskulär skada (Tseng 2005), men relationen mellan arsenik och cerebrovaskulär sjukdom får bedömas som osäker. Exponering för värme är en gemensam faktor för alla fyra studierna av smältverksarbetare, men litteratursökning

om samband mellan exponering för värme i arbetet och insjuknande i stroke har inte givit ytterligare belägg för detta samband. Sammantaget är evidensen för samband mellan arbete i smältverk och stroke måttlig.

Ingen ökad risk iaktogs bland höggradigt PAH-exponerade brittiska tjärdestilleringsarbetare, stålverksarbetare i USA eller svenska skorstensfejare, och inte heller bland svenska byggnadsarbetare som exponerats för asfaltrök. Evidensen för samband mellan exponering för förbränningsprodukter i allmänhet och stroke är otillräcklig.

Skiftarbete

Skiftarbete stör den naturliga dygnsrytmen, och ger ofta sömnproblem. Skiftarbete anses kunna öka riskerna för hjärt-kärlsjukdom genom psykosociala, beteendemässiga och fysiologiska påverkansmekanismer (Puttonen et al 2010). De psykosociala förhållandena handlar om hur arbetstiderna påverkar balansen mellan arbete och familjeliv och möjligheter till rekreation, och om matvanor som leder till övervikt. Plausibla fysiologiska och biologiska mekanismer involverar ogynnsam aktivering av det autonoma nervsystemet, inflammation, och förändringar i glukos- och lipidmetabolism, som leder till ökad risk för atheroskleros, metabolt syndrom och diabetes. Sålunda finns mekanistiska data som stöder att skiftarbete skulle kunna innebära en risk för manifest hjärt-kärlsjukdom, genom såväl indirekta som direkta mekanismer.

Inkluderade studier

Det finns betydligt fler studier om samband mellan skiftarbete och hjärtinfarkt än om stroke (för review, se Vyas et al 2012, Wang et al 2011, Esquirol et al 2011). I vår litteratursökning avseende cerebrovaskulär sjukdom och stroke har tre yrkeskohorter och tre befolkning-baserade studier identifierats, tabell 6. Noteras bör att det finns stora skillnader i definitionen av skiftarbete mellan olika studier, alltifrån fasta skiftschema till oregelbundna arbetstider. Den äldsta studien publicerades redan 1972 (Taylor och Pocock 1972). Den omfattar aktuellt anställda män den 1 jan 1956, som varit anställda minst 10 år mellan 1946 och 1968 vid 10 olika industrier i England och Wales, och som var födda innan 1920 (n=8767). Uppföljning av dödsorsak 1956-1968 gjordes. Befolkningen i England och Wales utgjorde referens. Sammanlagt identifierades 122 fall av cerebrovaskulär död. Skiftarbete klassificerades genom uppgift från företagets register, i grupperna dagtid (<6 mån skift), fd skift (<10 år, sedan dagtid) eller skift > 10 år. Roterande treskift var den dominerade formen. SMR i respektive grupp var 0,85, 0,60 respektive 0,86. Bland skiftarbetare var SMR för kardiell sjukdom 1,02. Studiens design, med inklusionskrav på minst 10 års arbete medför att den sk healthy worker-effekten torde bli uttalad. Uppenbart är dock att ingen skillnad mellan dagtids- och skiftarbetare kunde iaktas.

Karlsson et al (2005) studerade manliga arbetare vid två pappers- och massafabriker i norra Sverige. Kohorten omfattade 5 696 män som varit anställda ≥ 6 månader under perioden 1940-1998. Förväntade dödsfall beräknades från den nationella befolkningen. Från företagets register erhöles information om skiftarbete, vilket fram till slutet av 1960-talet vanligen var roterade treskift, därefter femskift. Dagtidarbete utgjorde referenskategori. För samtliga skiftarbetare, oavsett duration (N=35), fann man SRR 1,56 (0,98-2,51), ett estimat som främst

påverkades av den skattade risken bland 20 arbetare med mer än 30 års skiftarbete. Noteras kan att motsvarande riskestimat för död i hjärtsjukdom var något lägre, och statistiskt signifikant, SRR 1,24 (1,04-1,49). Det är inte sannolikt att risken förklaras av skiftande rökvanor i grupperna, eftersom SRR för lungcancer bland alla skiftarbetare vs dagtid var 0,87 (0,47-1,25).

Fujino et al (2006) följde upp en populationsbaserad kohort av japanska män, som deltog i en studie med fokus på cancerrisk. Vid baslinjeundersökningen hade 17649 män i åldern 40-59 år, som arbetade heltid och som inte tidigare haft hjärtinfarkt eller stroke, besvarat en fråga om arbetstid. Uppföljning i nationella mortalitetsregister skedde till och med 2003. Cerebrovaskulär död (160-69) identifierades. I analyserna korrigerades för ålder, rökning, alkohol, utbildning, upplevd stress, tidigare sjukdomar, BMI, fysisk aktivitet samt typ av arbete (manuellt, tjänsteman, annat). För personer som vid baslinjeundersökningen arbetade ständigt natt sågs RR 0,88 (0,41-1,91), baserat på 7 fall. Vid roterande skift sågs RR 1,12 (0,66-1,91) baserat på 16 fall. Arbete dagtid, med 109 inträffade fall, utgjorde referens. Brown et al (2009) studerade ischemisk stroke i en stor prospektiv kohortstudie (Nurse's health study) där kvinnor som besvarat en baslinjeenkät 1976 och en senare uppföljningsenkät med fråga om skiftarbete 1988 (n=85161) inkluderades. Uppgifter om arbetstider erhöles från frågeformulär, varvid skiftarbete definierades som arbete minst 3 nätter per månad, förutom dag- eller kvällstjänstgöring. Uppgift om skiftarbetets duration fanns också. Fall av stroke definierades som "confirmed", efter genomgång av medicinska journaler. I analyserna kontrollerades för individuella faktorer såsom ålder, hypertension, coronar hjärtsjukdom, diabetes, förhöjt kolesterol, användning av aspirin, BMI, rökning, alkohol, frukt- och grönsaker, fysisk aktivitet, menopaus och hormonell substitution. I den fullt justerade modellen sågs Hazard Ratio 1,03 (95% konfidensintervall 0,99-1,07) per 5 års skiftarbete. Skiftarbete under 15-19 år gav HR 1,42 (1,07-1,89). Estimatet för längre tids skiftarbete var lägre, och nådde ej statistisk signifikans. Estimat som enbart var åldersjusterat var generellt högre, liksom estimat som baserades på troliga men ej konfirmerade fall.

Hermansson et al (2007) identifierade 194 fall av cerebrovaskulär sjukdom från dödsorsaksregister, sjukhus och primärvård bland personer som deltagit i befolkningsbaserade hälsoundersökningar i Västerbotten och Norrbotten mellan 1985 och 2000. Referenter identifierades bland andra deltagare i dessa hälsoundersökningar, matchade avseende kön, ålder, geografiskt område och typ av hälsoundersökning. Uppgift om skiftarbete, definierat som pågående skiftarbete inkluderande oregelbundna arbetstider och arbete under helger erhöles från hälsoundersökningens frågeformulär, i genomsnitt rapporterat 5 år innan insjuknande. Huvuddelen av deltagarna var under 65 år. Ingen riskökning kunde påvisas - efter justering för job strain, rökning och låg utbildningsnivå sågs OR 1,2 (0,6-2,3) för män, och OR 1,0 (0,6-2,0) för kvinnor. Det kan noteras att studien inte enbart utvärderar skiftarbete, utan använder en betydligt bredare definition, som inkluderade så många som 23% av studiedeltagarna. Vidare finns inte uppgifter om under hur lång tid detta arbete har pågått. Exponeringsmättet är således mycket osäkert, och speglar inte skiftarbete i striktare mening. Möjlighet att verkligen identifiera risk till följd av lång duration av skiftarbete saknas därför i denna studie.

Virtanen och Notkola (2002) studerade den finska manliga befolkningen. Män som hade samma yrke 1975 och 1980, och var i åldrarna 25-64 år 1980 inkluderades. Män med lantbruksarbete, militär och gruvarbete exkluderades. Yrke enligt census kombinerades med job-exponeringsmatrisen FINJEM (Kauppinen et al 1998). Referensgruppen bestod av män som utifrån FINJEM bedömdes ha ett yrke som ej innebar exponering för lösningsmedel, bly, dieselavgaser, kadmium, arsenik, kyla, buller, stillasittande arbete, tunga lyft, skiftarbete, eller avsaknad av kontroll, och som hade intermediär eller lägre exponering för arbetsbelastning, och krav i arbetet. I analysen korrigerades för ålder, civilstånd, tidsperiod, utbildning, inkomst, yrkesexponeringar, socioekonomiskt status och bransch. Utfallet var cerebrovaskulär död. Jämfört med arbete dagtid (referens), hade tvåskift med kvällsarbete, och treskift med nattarbete relativ risk 1,19 (1,01-1,39) respektive 1,06 (0,86-1,31). Vid tolkning av resultatet bör man ha i minnet att exponeringsklassningen var baserad på aggregerade uppgifter, och inte nödvändigtvis avspeglar faktisk exponering på individnivå. En stor metaanalys av samband mellan skiftarbete och kardiovaskulär sjukdom, både hjärtinfarkt och stroke, har helt nyligen publicerats (Vyas et al 2012). Författarna har gjort en mycket omfattande litteratursökning, och en metaanalys som sammantaget omfattar ca 2 miljoner studiedeltagare i prospektiva och retrospektiva kohorter och fall-referentstudier. För koronar hjärtsjukdom påvisades ett tydligt samband, med relativ risk på 1,23 (95% konfidensintervall 1,15-1,31) för hjärtinfarkt baserat på 10 studier, och en relativ risk på 1,24 (95% konfidensintervall 1,10-1,39) för "any coronary event", baserat på 28 studier. Riskskattningen påverkades inte nämnvärt av justering för olika riskfaktorer. Alla sorters skiftschema, utom kvällsskift, visade en signifikant ökad risk. Endast två studier (Brown et al 2009, Hermanson et al 2007) inkluderades i metaanalysen avseende ischemisk stroke. Riskestimatet var lägre än för hjärtinfarkt, relativ risk 1,05 (95% konfidensintervall 1,01-1,09). Inga studier som rapporterade hemorragisk stroke hade återfunnits. För cerebrovaskulär död, som rapporterades i fyra inkluderade studier (Taylor och Pocock 1972, Karlsson et al 2005, Fujiro et al 2006, Virtanen och Notkola,) var riskestimatet 1,12 (0,89-1,40). Noteras bör att metaanalysen inte diskuterar dos-respons eller validitet i exponeringsskattningen.

Värdering - skiftarbete

Det finns väl dokumenterade samband mellan skiftarbete och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom hypertoni, diabetes och metabolt syndrom. Det finns också god evidens för en ökad risk för hjärtinfarkt och kardiell sjukdom vid skiftarbete, med riskökning mellan 30-50%. Utifrån mekanistiska grunder finns det skäl att anta att den mångfacetterade påverkan av skiftarbete skulle kunna gälla inte bara för kardiell utan även för cerebral kärlsjukdom. För ischemiskt stroke och cerebrovaskulär sjukdom finns dock ännu så länge endast ett begränsat epidemiologiskt stöd för ett samband med skiftarbete. En kohortstudie av kvinnor i sjukhusmiljö visar en ökad risk vid 15-19 års arbete med oregelbundna arbetstider (men inte vid > 20 års sådant arbete), och en kohortstudie bland manliga pappersarbetare visade en ökad risk efter mer än 30 års skiftarbete (dock ej statistiskt signifikant). Dessa två välgjorda kohortstudier som har uppgift om skiftarbetets duration indikerar riskökningar med relativ risk kring 1,4-1,5 efter mångårigt skiftarbete. De befolkningsbaserade studierna som alla har begränsande exponeringsuppgifter (två med endast uppgifter vid baslinjeundersökning och avsaknad av information om duration, en med aggregerade, inte individuella data) visar – inte oväntat -

lägre riskestimat.

Sammantaget föreligger det i de epidemiologiska studierna en begränsad evidens för samband mellan mångårigt skiftarbete och insjuknande i stroke. Möjligheten av ett orsakssamband stärks dock av samband mellan skiftarbete och kända riskfaktorer för stroke, samt samband mellan hjärtinfarkt och skiftarbete.

Psykosociala arbetsmiljöfaktorer

En av de vanligaste konceptuella modellerna för att mäta arbetsrelaterad psykosocial belastning är krav-kontroll-modellen (job content questionnaire, JCQ, Karasek 1998), antingen med användning av de två dimensionerna separat, eller sammansatt såsom ”job strain”, med höga krav och samtidig låg kontroll, ”passiv” arbetssituation med låga krav och låg kontroll, ”aktiv” med höga krav och hög kontroll, och en fjärde grupp med låga krav och hög kontroll. Den allra mest belastande situationen anses vara ”iso-strain”, då man samtidigt med job strain har ett dåligt socialt stöd av arbetsledare eller arbetskamrater på arbetsplatsen. Modellen bygger på ett väl utvärderat standardiserat frågebatteri, som utgår från individens egen uppfattning av arbetssituationen. Andra modeller, för vilka det också finns standardiserade frågebatterier, tar fasta på obalans mellan ansträngning och belöning i form av inkomst, respekt eller status, s.k. effort-reward imbalance, ERI, (Siegrist 2004).

Det bakomliggande antagandet är att denna typ av frågeformulär inte enbart fångar individens subjektiva uppfattning, utan också utgör en ”objektiv” beskrivning av arbetsbelastningen, – något som dock inte behöver vara fallet ens vid mycket likartade arbetsuppgifter (Persson et al 2010). Det förefaller också kunna finnas skillnader mellan män och kvinnor i graden av överensstämmelse mellan subjektiv och objektiv arbetsbelastning (Waldenström och Härenstam 2008). Det är dock inte omedelbart uppenbart att den ”objektiva” arbetssituationen skulle ha större påverkan på hälsan än den upplevda situationen, om negativ påverkan medieras via en fysiologiskt stress-reaktion.

I prospektiva befolkningsbaserade studier är exponeringsmättet vanligen en subjektiv skattning vid baslinjeundersökning, som sedan antas vara representativ under hela uppföljningstiden. Att variabiliteten över tid kan vara betydande illustreras i en aktuell fransk studie, där 1595 kvinnor och män med tjänstemannayrken återundersöktes efter 3 år. Upplevd ERI vid båda tillfällena rapporterades av 13 %, medan 13 % angav ERI vid första men inte andra tillfället, och 13 % angav ERI vid andra men inte första tillfället. Huvuddelen, 60% angav inte ERI vid något av tillfällena (Gilbert-Ouimet et al 2012). En sådan variabilitet, och därmed felklassificering av exponering, torde främst leda till att verkliga samband blir svårare att upptäcka och risker underskattas.

En annan typ av exponeringsklassificering baserar sig på en expert-värdering av de psykosociala kraven på yrkesnivå, dvs för hela gruppen som har ett visst yrke eller vissa arbetsuppgifter, sk job-exposure matriser (JEM). Sådana matriser för psykosociala arbetsmiljöfaktorer har skapats bl a i Sverige (Fredlund et al 2000) och i Finland (Kauppinen et al 1998).

I en aktuell metaanalys (Szerencsi et al 2012) utvärderades hur relationen mellan ”job strain” och kardiovaskulär sjukdom påverkas av epidemiologiska studiekaraktistika. Huvuddelen av de 71 ingående studierna gällde hjärtsjukdom, och endast fem studier gällde stroke. Det framgick tydligt att validiteten i exponerings- och utfallsmåtten har en avgörande betydelse. Studier som använde JEM i stället för individuella data rapporterade lägre risker för hjärt-kärlsjukdom är studier med individuella mått. Studier som använde andra varianter än den ursprungliga JCQ redovisade högre risker. Studier med självrapporterad sjuklighet redovisade högre risk än studier med medicinska diagnoser. Det fanns också tydliga skillnader beroende på i vilka länder studierna gjorts. Ingen skillnad sågs mellan kohort- och fall-referentstudier. Kunskapsläget kring samband mellan psykosocial belastning i arbetet och hjärt-kärlsjukdom har nyligen sammanfattats i två översiktsartiklar (Backé et al 2012, Diène et al 2012). Backé et al fokuserar särskilt på samband mellan olika mått på psykosocial stress i arbetet och kardiovaskulär sjukdom. Fynden från 20 prospektiva kohortstudier med utfallen hjärtinfarkt, stroke, angina pectoris eller hypertoni redovisas. De flesta studierna utvärderade antingen all kardiovaskulär sjukdom eller endast hjärtinfarkt. I alla utom en studie sågs associationer mellan exponeringsmått och utfall. Statistiskt signifikanta riskökningar sågs i 7 av de 13 studier som använde krav-kontrollmodellen, i samtliga de tre kohortstudier som använde effort-rewardmodellen, och i tre av sex kohortstudier som använde andra modeller. De tydligaste sambanden fanns för män, och i åldrar under 55.

De vanligast förekommande mekanistiska förklaringarna till iakttagna samband är både direktverkande via fysiologiska stressreaktioner och indirekt verkande sjukdomsmekanismer via beteendepåverkan (Figur 3). Även om forskningen på området främst har gällt hjärtsjukdom kan liknande förhållanden väntas gälla även för stroke eftersom atheroskleros är en gemensamma underliggande orsak till hjärt-kärlsjukdom, oavsett lokalisation. Hypertension är en viktig riskfaktor, särskilt för hemorragiskt stroke (Tabell 1). Det finns klara belägg för att psykosocial belastning i arbetet kan vara en riskfaktor för hypertension, vilket visats inte bara i många tvärsnittsstudier utan också i uppföljningsstudier och fall-referentstudier (för översikt, se Diène et al 2012). Några av dessa studier talar för att effekter av job strain på blodtrycket är större bland män än bland kvinnor..

Inkluderade studier

Virtanen och Notkola (2002) studerade män från den finska yrkesverksamma befolkningen, som enligt folkbokföringen hade haft samma yrkesbeteckning 1975 och 1980. Uppföljning av mortalitet från dödsregister skedde för åren 1984-1991 (5,4 milj personår). Uppgifter om confounders (ålder, civilstånd, tidsperiod, utbildning, inkomst, job exposures, socioekonomiskt status och bransch) hämtades också från registret. Matrisen FINJEM användes för exponeringsklassificering baserat på yrkestitel. Referensgruppen bestod av personer som ej var exponerade för lösningsmedel, bly, dieselavgaser, kadmium, arsenik, kyla, buller, stillasittande arbete, tunga lyft, skiftarbete, samt hade intermediär eller lägre exponering för arbetsbelastning, och krav i arbetet. Jämfört med män med yrken som bedömts ha hög eller medelhög ”kontroll” (referensgrupp) hade män i yrken med låg kontroll en signifikant ökad risk för cerebrovaskulära sjukdomar, rate ratio 1,19 (1,05-1,36). Riskestimatet för hjärtinfarkt var likartat, med rate ratio 1,11 (1,04-1,19).

André-Petersson et al (2007) gjorde en uppföljning av kohorten Malmö Diet and Cancer, som etablerats 1991-96. I studien ingick 4707 män och 3063 kvinnor födda 1923-1945 som hade varit anställda på samma arbetsplats 4 år eller mer och som besvarat enkät om psykosociala arbetsmiljöfaktorer följdes upp avseende strokemorbidity (medeluppföljningstid 8 år) i Malmös stroke-register. Exponeringen baserades på subjektiv skattning av job strain (Karaseks modell). Socialt stöd i arbetet mättes med en skala med 6 påståenden, dikotomiserad vid medelvärde. För job strain var det ojusterade riskestimatet för kvinnor 1,16 (0,56-2,40), för män 1,03 (0,53-2,00). För lågt socialt stöd sågs en icke-signifikant riskökning för stroke bland kvinnor (ojusterat, HR 1,55, 95% konfidensintervall 0,91-2,66). I en modell justerad för ålder, blodtryck, diabetes och rökning var riskestimatet för lågt socialt stöd högre, och statistiskt signifikant, 1,80 (1,05-3,10). Ingen riskökning för några av dessa faktorer sågs bland männen.

Kuper et al (2007) studerade också en svensk kohort, Women's Lifestyle and Health, som etablerades 1990-91. Vid uppföljning fram till 2002 identifierades såväl ischemisk som hemorragisk stroke från register över mortalitet och morbiditet. För krav, kontroll och stöd användes etablerade skalor, delat i tertiler. Kohorten var ung, 30-49 år vid inklusion. För gruppen med lägst kontroll sågs HR 1,4 (0,9-2,4) för ischemisk stroke, baserat på 91 fall. För gruppen med högst krav sågs HR 0,9 (0,5-1,4). För job strain sågs HR 1,6 (0,9-3,0). För gruppen med lägst socialt stöd sågs HR 0,8 (0,5-1,3). Endast åldersjusterade resultat presenterades. Antalet fall av hemorragisk stroke var betydligt lägre, endast 34 fall, och inga tydliga samband med de psykosociala variablerna iaktogs. Självskattad låg kontroll (och job strain, där låg kontroll ingår) visade således en association, endast justerad för ålder och ej statistiskt signifikant, med framtida risk för ischemisk stroke. Studiens huvudfynd var en stark socioekonomisk gradient, till viss del men inte helt förklarad av konventionella riskfaktorer. Noteras bör att kvinnorna vid uppföljningstidens slut var mellan 40 och 60 år – en åldersgrupp där endast en mycket liten del av all stroke inträffar.

Toivanen et al (2008a) studerade en kohort bestående av yrkesverksamma svenskar i ålder 25-64, hämtade från FoB 1990, med uppföljning av mortalitet fram till 1995. Yrke enligt FoB kombinerades med en job-exposure matris (Fredlund et al 2000). Job control bedömdes i 10-gradig skala, stratifierad för män resp kvinnor, i hög (kvintil 1), medel (kvintil 2-4) och låg (kvintil 5) kontroll. Utfallen var ischemisk eller ospecificerat stroke (ICD 433-438) samt hemorragisk stroke (ICD 430-32). Noteras bör att det fanns en klar dominans av hemorragisk stroke i kohorten med 1454 dödsfall, jämfört med 693 dödsfall pga ischemisk eller ospecificerat stroke. Analyserna var justerade för ålder, civilstånd, utbildningsnivå och social klass. För män sågs inte någon ökad risk förenad med lägre grad av kontroll, vare sig för ischemisk eller hemorragisk stroke. För kvinnor sågs däremot en ökad risk för hemorragisk stroke vid låg och medellåg kontroll, med HR 1,54 (1,10-2,17) respektive 1,58 (1,18-2,11). Riskestimaten för ischemisk stroke var något lägre, HR 1,39 respektive 1,23, och uppnådde ej statistisk signifikans.

I en fortsatt uppföljning fram till 2002, vilken också omfattade morbiditet analyserades effekten av job control i kvartiler (Toivanen et al 2008b). I denna uppföljning sågs 8256 fall av hemorragisk stroke och 36150 fall av ischemisk stroke. I analyserna korrigerades för ålder, hel- eller deltidsarbete, civilstånd och inkomst. För kvinnor sågs en ökande risk

för hemorragiskt stroke med minskande grad av kontroll, med HR 1,22 (1,04-1,42) i den lägsta gruppen. För män var trenden inte lika tydlig, men det fanns en statistiskt signifikant risk bland dem med lägst kontroll, HR 1,12 (1,03-1,22). För ischemiska stroke sågs ett liknande mönster bland män, men riskökningen i gruppen med lägst kontroll var mindre, HR 1,08 (1,04-1,13). För kvinnor sågs inte inget entydigt mönster.

Kivimäki et al (2009) följde upp kvinnor anställda i offentlig sektor i 10 städer och på 21 sjukhus i Finland som deltagit i Finnish Public Sector Study (n=52,645). Ett baslinjeformulär fylldes i vid inklusion i studien 2000-2004. Självskattad exponering gjordes enligt krav-kontrollmodell. Morbiditet och mortalitet i cerebrovaskulär sjukdom erhöles från register. Uppföljningstiden var kort, endast fram till 2005 (median 3,4 år) och medelåldern i kohorten låg, 43 år vid inklusion, och antalet fall litet, 124 st. Höga krav var förenat med ökad risk, HR 1,9 (1,2-3,1), med tydlig trend. För kontroll sågs inte något tydligt mönster. För job strain sågs HR 1,6 (0,9-2,9). För aktiv situation (höga krav, hög kontroll var HR 2,3 (1,3-4,1), för passiv situation HR 1,6 (0,9-2,9). Vid analyserna justerades för ålder och tidigare cerebrovaskulär sjukdom. En tydligt ökade risk vid höga krav och hög kontroll sågs också i en japansk studie (Tsutsumi et al 2009), medan de svenska studierna (Medin et al 2008 och Kuper et al 2007) i stället visade låga risker vid höga krav och hög kontroll.

Tsutsumi et al (2009) rapporterade en befolkningsbaserad prospektiv studie från Japan med baslinjeundersökning 1992-1995 och uppföljning till 2005. I analyserna ingick incidenta fall som rapporterats vid uppföljning via årlig telefonintervju eller enkät, och sedan verifierats med hjälp av journaldata. Mortalitet erhöles från dödsorsaksregister. En japansk version av krav-kontrollmodellen användes för att bedöma job strain. Analyserna var justerade för ålder, area, sociodemografiska, beteendemässiga och biologiska riskfaktorer. För ischemisk stroke bland män sågs nominellt förhöjda HR (2,1-2,5) för såväl job strain som aktiv och passiv situation. Estimatet för kvinnor var något lägre, 1,4-2,0 för dessa grupper. För hemorragiskt stroke var risken störst i gruppen job strain, för män HR 2,3 (95% CI 0,4-12), för kvinnor 1,3 (95% CI 0,4-4,2). Noteras bör att antalet fall i referentkategorin (låga krav, låg kontroll) var mycket litet, mellan tre och sex personer. I en senare rapport från samma studie (Tsutsumi et al 2011) redovisas risker stratifierat efter kön, yrke (white collar, blue collar) och ställning (manager, non-manager). Högst riskestimat för jobstrain, aktiv och passiv situation jämfört med referensgruppen sågs bland kvinnor i gruppen white-collar, och bland män non-manager-gruppen. Antalet fall i varje grupp var dock litet.

Den enda fall-kontrollstudie som identifierades kommer från Sverige (Medin et al 2008). Fall med förstagsstroke i ålder 30-65 rekryterades från fyra sjukhus under perioden 2000-2002. Kontroller rekryterades från allmänbefolkningen, med 54% svarsfrekvens. Endast yrkesverksamma personer inkluderades, sammantaget 68 fall och 214 kontroller. Uppgifter om exponering för fallen de senaste 12 månaderna erhöles genom intervju och för kontrollerna genom enkät. Krav-kontrollmodellen användes. Även förändring eller omorganisation på arbetsplatsen efterfrågades. I analysen justerades för ålder, låg fysisk aktivitet, låg utbildning och hereditet för stroke. För job strain redovisas OR 1,61 (0,64-4,06), och för passiv situation OR 1,48 (90% konfidensintervall 0,59-3,71). En aktiv situation föreföll snarast skyddande, med OR 0,44 (0,18-1,07). En signifikant ökad förekomst av förändring eller omorganisation sågs bland fallen, med OR 3,38 (1,63-7,03).

Det rörde sig främst om nedskärningar och osäkerhet om framtiden.

Det finns flera studier där utfallsmåttet är atheroskleros i arteria carotis, ett viktigt blodkärl för hjärnans blodförsörjning (ej i tabell). I tre tvärsnittsstudier från Finland (Hintsanen et al 2005), Sverige (Rosvall et al 2002) och USA (Muntaner et al 1998) indikerades samband mellan kärlväggsförändringar i arteria carotis och olika mått på psykosocial belastning i arbetet. En enda prospektiv studie identifierades. Everson et al (1997) studerade förändringar i kärlväggen med ultraljud bland 591 friska finska män under en fyraårsperiod. Män som angav höga krav (Karaseks modell) och samtidigt hade en predisposition för blodtrycksförhöjning i en stressande situation hade en ökad risk för progress av atheroskerotiska förändringar i arteria carotis.

Värdering - psykosocial arbetsmiljö

Det finns evidens för att psykosocial belastning i arbetet innebär en ökad risk för hjärtinfarkt och kardiell sjukdom. Utifrån mekanistiska grunder finns det skäl att anta att den mångfaceterade påverkan av sådan belastning skulle kunna gälla inte bara för kardiell utan även för cerebral kärlsjukdom. Det finns också evidens för att upplevd stress i hemmiljö och/ eller arbetsmiljö är en risk för insjuknande i stroke (se sid 16).

Det finns dock endast ett fåtal epidemiologiska studier av arbetsrelaterad stress och stroke, och de metodologiska begränsningarna är betydande. Vid litteraturgenomgången har fem prospektiva kohortstudier från Sverige och Finland identifierats, samt en studie från Japan. De nordiska studierna, bland vilka såväl självskattningar som job-exponeringsmatriser använts, är relativt samstämmiga, med måttliga riskökningar vid låg kontroll, och vid job strain. Inte oväntat är estimaten något högre då självskattningar använts. I studier där såväl justerade som ojusterade resultat redovisas är oftast riskestimaten något lägre än de ojusterade skattningarna.

Resultatet i studien från Japan avviker markant, inte bara genom högre riskskattningar för job strain utan också genom lika höga riskestimat för aktiv samt passiv arbetssituation. I en aktuell litteraturoversikt med fokus på psykosocial arbetsmiljöbelastning mätt med kravkontrollmodell och skillnader i utfall mellan kvinnor och män påpekas att samband mellan arbetsrelaterad jobstrain, särskilt då komponenten låg kontroll, och stroke förefaller vara starkare för kvinnor än för män (Toivanen 2012). Båda dessa observationer understryker vikten av att förstå både vilka reella skillnader i arbetsförhållanden som finns, och kulturella skillnader i hur frågeinstrumenten för krav och kontroll uppfattas av respondenterna.

Om psykosociala arbetsmiljöfaktorer har en relativt snabbt inträdande effekt på risken för stroke borde studier med kortare uppföljningstid ha ett exponeringsmått med bättre validitet än om uppföljningstiden är lång. Att det kan vara så antyds av att de två kohortstudierna med kortast uppföljningstid (Kivimäki et al 2009 och Toivanen et al 2008 a) redovisar högst effektskattningar.

För att fånga korttidseffekter är case-crossover-studier och case-referentstudier lämpade, men till skillnad från hjärtinfarkt saknas studier avseende stroke nästan helt. En enda fall-referent-

studie återfanns (Medin et al 2008), där det mest påtagliga fyndet gällde förekomst av negativa förändringar eller omorganisation senaste 12 månaderna såsom en möjlig riskfaktor för stroke.

Det finns begränsad epidemiologisk evidens för ett samband mellan belastande psykosocial arbetsmiljö, oftast värderad med krav-kontroll modell, och stroke. Betydligt fler studier har haft hjärtinfarkt som utfall, med klar evidens för samband. Upplevd stress innan insjuknande i stroke har också visats vara en riskfaktor. Detta sammantaget stärker att ett samband kan finnas.

Referenser

- Alissa EM, Ferns GA. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J Toxicol*. 2011;ID nr 870125.
- André-Petersson, Engström G, Hedblad B, Janzon L, Rosvall M. Social support at work and the risk of myocardial infarction and stroke in women and men. *Social Sci Med* 2007; 64:830-441.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2060-5.
- Atsumi A, Ueda K, Irie F, Sairenchi T, Iimura K, Watanabe H, Iso H, Ota H, Aonuma K. Relationship between cold temperature and cardiovascular mortality, with assessment of effect modification by individual characteristics. *Circ J*. 2013 Jun 25;77(7):1854-61.
- Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Cohort Mortality Study With Emphasis on Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Azevedo EJ, Ribeiro A, Lopes F, Martins R, Barros H: Cold: A risk factor for stroke? *Journal of Neurology* 1994, 242(4):1432-1459.
- Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Sumina MV, O'Hagan J, Zhang W, Haylock RJ, Hunter N. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Radiat Environ Biophys*. 2011 Nov;50(4):539-52.
- Backé E-M, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases. A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85(1):67-79
- Balarajan R, McDowall ME. Professional drivers in London: a mortality study. *Br J Ind Med*. 1988 Jul;45(7):483-6
- Barone DA, Krieger AC. Stroke and obstructive sleep apnea: a review. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Jul;15(7):334. doi: 10.1007
- Basu R, Pearson D, Malig B, Broadwin R, Green R. The effect of high ambient temperature on emergency room visits. *Epidemiology* 2012; 23 (6) 813-20.
- Bodin T, Albin M, Ardö J, Stroh E, Östergren P-O, Björk J: Road traffic noise and hypertension: results from a cross-sectional public health survey in southern Sweden. *Environmental Health* 2009, 8(38):137
- Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society Prospective Study. *American Journal of Industrial Medicine* 14:403-415 (1988)
- Brown DL, Feskanich D, Sánchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 1;169(11):1370-7.
- Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimäki M, Marmot M (2008) Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 29:640–648
- Cox AM, Rudd, AG, Wolfe CDa. Socioeconomic status and stroke *Lancet Neurol* 2006;5:181-88.
- Craig R, Gillis CR, Hole DJ, and Paddle GM. Sixteen Year Follow Up of Workers in an Explosives Factory. *J. Soc. Occup. Med.* (1985) 35, 107-110
- Davey Smith G, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;316:1631–5
- Diène E, Fouquet A, Esquirol Y. Cardiovascular diseases and psychosocial factors at Work. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105:33—39
- Eliason M, Storrie D. Job loss is bad for your health –Swedish evidence on cause-specific hospitalization following involuntary job loss. *Soc Sci med* 2009;68:1396-1406-
- Engström G, Hedblad B, Rosvall M, Janzon L, Lindgärde F. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:643-8
- Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Diène E, Niezborala M, Ferrieres J. [Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade](#). *Cardiovasc Dis*. 2011 Dec;104(12):636-68. Review

- Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, Kaplan GA, Goldberg DE, Shade SB, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ*. 1997 Feb 22;314(7080):553-8.
- Fredlund P, Hallqvist J, Diderichsen F. Psykosocial yrkesexponeringsmatris. En uppdatering av ett klassifikationssystem för yrkesrelaterade psykosociala exponeringar. *Arbete och hälsa* 2000;11:1-37.
- Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006;164:128-35.
- Gallo WT, Teng HM, Falba TA, Kasl SV, Krumholz HM, Bradley EH. The impact of late career job loss on myocardial infarction and stroke: a 10 year follow up using the health and retirement survey. *Occup Environ Med* 2006;63:683-87.
- Galobardes B, Lynch JW, Davey Smith G. Childhood Socioeconomic Circumstances and Cause-specific Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 2004, Vol 26, 7-2
- Gasparini A, Armstrong B, Kovats S, Wilkinson P. The effect of high temperatures on cause-specific mortality in England and Wales *Occup Environ Med* 2012;69:56e1.
- Ghatnekar O, Steen Carlsson C. Kostnader för insjuknande i stroke 2009. En studie för Hjärt-lungfonden. http://www.hjartlungfonden.se/Documents/Rapporter/Kostnader_stroke_2009.pdf
- Gibbs GW, Sevigny M. Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 3: monitoring the mortality of workers first employed after January 1, 1950. *J Occup Environ Med*. 2007 Nov;49(11):1269-87.
- Gilbert-Ouimet M, Brisson C, Vézina M, Milot A, Blanchette C. Repeated exposure to effort-reward imbalance, increased blood pressure, and hypertension incidence among white-collar workers: effort-reward imbalance and blood pressure. *J Psychosom Res*. 2012 Jan;72(1):26-32.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(2):517-584.
- Gubéran E, Usel M, Raymond L, Bolay J, Fioretta G, Puissant J. Increased risk for lung cancer and for cancer of the gastrointestinal tract among Geneva professional drivers. *Br J Ind Med*. 1992 May;49(5):337-44.
- Gustavsson P, Plato N, Lidström EB, Hogstedt C. Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand J Work Environ Health*. 1990 Oct;16(5):348-54.
- Hankey G. Nutrition and stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:66-81
- Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. *Long-term risk factors for stroke: Twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden*. *Stroke*. 2006; 37: 1663-1667
- Hassan A, Markus HS: Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000, 123(9):1784-1812.
- Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS, Mabuchi K. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):239-48
- Hermansson J, Gillander Gådin K, Karlsson B, Lindahl B, Stegmayr B, Knutsson A. Ischemic stroke and shift work. *Scand J Work Environ Health*. 2007 Dec;33(6):435-9
- Hintsanen M, Kivimäki M, Elovainio M, Pulkki-Råback L, Keskivaara P, Juonala M, Raitakari OT, Keltikangas-Järvinen L. Job strain and early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosom Med*. 2005 Sep-Oct;67(5):740-7.
- Hogstedt C, Axelson O. Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers—an extended case-referent study. *Ann Acad Med Singapore*. 1984 Apr;13(2 Suppl):399-403.
- Hogstedt C, Axelson O. Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J Occup Med*. 1977 Oct;19(10):675-8.
- Hong Y-C, Rha J-H, Lee J-T, Ha E-H, Kwon H-J, Kim H: Ischemic stroke associated with decrease in temperature. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2003, 14(4):473-478.
- Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys*. 2007 Nov;93(5):470-9.
- Jansson C, Alderling M, Hogstedt C, Gustavsson P. Mortality among Swedish chimney sweeps (1952-2006): an extended cohort study. *Occup Environ Med*. 2012 Jan;69(1):41-7. Epub 2011 Jun 24.
- Jarup L, Dudley M, Babisch W, Houthuijs D, Swart W, Pershagen G: Hypertension and Exposure to Noise Near Airports-The Hyena Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2007, 18(5):S137-S137.

- Johnson RC, Schoeni RF. Early-life origins of adult disease: National longitudinal population-based study of the United States. *Am J Publ Health* 2011;101(12):2317-2324
- Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Medicine* 2009;7:53
- Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B The job content questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998; 3(4):322–355
- Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E, Torén K. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001. *Scand J Work Environ Health*. 2005 Feb;31(1):30-5
- Kasiman K, Lundholm C, Sandin S, Malki N, Sparén P, Ingelsson E. Familial effects on ischemic stroke. The role of sibling kinship, sex, and age of onset. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:226-233.
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1998;33:409–17.
- Kivimäki M, Gomeno D, Ferrie JE, Gatty GD, Oksanen T, Jokel aM et al. Socioeconomic position, psychosocial work environment and cerebrovascular disease among women: The Finnish public sector study. *Int J Epidemiol* 2009;38:1265-71.
- Kornerup H, Maritt JK, Schnohr P, Boysen G, Barefoot J, Prescott E. Vital exhaustion increases the risk of ischemic stroke in women but not in men: results from the Copenhagen city heart study. *J Psychosomatic Research* 2010, 68 (2) 131-7
- Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys*. 2010 May;49(2):177-85.
- Kuper H, Adami H-O, Theorell t, Weiderpass E. the socioeconomic gradient in the incidence of stroke: A prospective study in middle-aged women in Sweden. *Stroke* 2007; 38:27-33-
- Kurth T, Berger K. The socioeconomic stroke puzzle. *Stroke* 2007;38:4-5.
- Laden F, Hart JE, Smith TJ, Davis ME, Garshick E. Cause-specific mortality in the unionized U.S. trucking industry. *Environ Health Perspect*. 2007 Aug;115(8):1192-6.
- Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Dec;83(8):935-44.
- Li C, Hedblad B, Rosvall M, Buchwald F, Ali Khan F, Engström G. Stroke incidence, recurrence, and case-fatality in relation to socioeconomic position. A population-based study of middle-aged Swedish men and women. *Stroke* 2008;39:2191-2196.
- Li XY, Yu XB, Liang WW, Yu N, Wang L, Ye XJ, Chen K, Bian PD. Meta-analysis of association between particulate matter and stroke attack. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jun;18(6):501-8
- [Lim YH](#), [Kim H](#), [Hong YC](#). Variation in mortality of ischemic and hemorrhagic strokes in relation to high temperature. [Int J Biometeorol](#). 2013 Jan;57(1):145-53.
- Liss GM, Finkelstein MM. Mortality among workers exposed to carbon disulfide. *Arch Environ Health*. 1996 May-Jun;51(3):193-200.
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, Chumak VV, Cucinotta FA, de Vathaire F, Hall P, Harrison JD, Hildebrandt G, Ivanov V, Kashcheev VV, Klymenko SV, Kreuzer M, Laurent O, Ozasa K, Schneider T, Tapio S, Taylor AM, Tzoulaki I, Vandoolaeghe WL, Wakeford R, Zablotska LB, Zhang W, Lipschultz SE. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect*. 2012 Nov;120(11):1503-11.
- Low RB, Bielory L, Qureshi AI, Dunn V, Stuhlmiller DFE, Dickey DA: The Relation of Stroke Admissions to Recent Weather, Airborne Allergens, Air Pollution, Seasons, Upper Respiratory Infections, and Asthma Incidence, September 11, 2001, and Day of the Week. *Stroke* 2006, 37(4):951-957.
- Maclaren WM, Hurley JF. Mortality of tar distillation workers. *Scand J Work Environ Health*. 1987 Oct;13(5):404-11.
- MacMahon B, Monson RR. Mortality in the US rayon industry. *J Occup Med* 1988;30:698–705.

- Maheswaran R, Elliott P: Stroke Mortality Associated With Living Near Main Roads in England and Wales: A Geographical Study. *Stroke* 2003, 34(12):2776-2780.
- Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, Wise S, Campbell MJ: Outdoor Air Pollution and Stroke in Sheffield, United Kingdom: A Small-Area Level Geographical Study. *Stroke* 2005, 36(2):239-243.
- Marsh GM, Esmen NA, Buchanich JM, Youk AO. Mortality patterns among workers exposed to arsenic, cadmium, and other substances in a copper smelter. *Am J Ind Med.* 2009 Aug;52(8):633-44
- McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res.* 2005 Mar;163(3):247-57.
- Medin J, Ekberg K, nordlund A, Eklund J. Organisational change, job strain and increased risk of stroke? A pilot study. *Work* 2008;31:443-9.
- Muntaner C, Nieto FJ, Cooper L, Meyer J, Szklo M, Tyroler HA. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities.* *Am J Prev Med.* 1998 Jan;14(1):9-18.
- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect.* 2007 Mar;115(3):472-82.
- Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, Nomiya T, Uemura T, Sakurai H, Omae K. Six year observational cohort study of the effect of carbon disulphide on brain MRI in rayon manufacturing workers *Occup Environ Med* 2004;61:225-232.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds) *Handbook on the Toxicology of Metals*. 2nd edition. Elsevier 2007, London 2007. p 465-466.
- Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health.* 2010 Sep;36(5):373-83.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):112-23. Epub 2010 Jun 17
- Oudin A, Stroh E, Strömberg U, Jakobsson K, Bjork J . Estimation of short-term effects of air pollution on stroke hospital admissions in southern Sweden. *Neuroepidemiology* 2010;34:131-142
- Oudin A, Forsberg B, Jakobsson K. Air pollution and stroke. *Epidemiology* 2012, 23:505-6.
- Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and the risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011;306(11):1241-1249. doi:10.1001/jama.2011.1282
- Peltonen M, Rosen M, Lundberg V, Asplund K: Social Patterning of Myocardial Infarction and Stroke in Sweden: Incidence and Survival. *Am J Epidemiol* 2000, 151(3):283-292.
- Peplowska B, Szeszenia-Dabrowska N, Sobala W, Wilczyńska U. A mortality study of workers with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning. *Int J Occup Med Environ Health.* 1996;9(4):291-9.
- Persson R, Hansen ÅM, Garde AH, Kristiansen j, Nordander C, Balogh I, Ohlsson K, Östergren P-O, Örbæk P. Can the job content questionnaire be used to assess structural and organizational properties of the work environment? *Int Arch occup Environ health* 2012;85.45-55.
- Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life-course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC Publ Health* 2005; 5(17).
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003). Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160:381-407
- Puttonen S, Härmä M, Hublin C. [Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity.](#) *Scand J Work Environ Health.* 2010 Mar;36(2):96-108.
- Redmond CK, Gustin J, Kamon E. Long-term mortality experience of steelworkers. VIII. Mortality patterns of open hearth steelworkers (a preliminary report). *J Occup Med.* 1975 Jan;17(1):40-3.
- Riks-stroke 2011. Årsrapport från Riks-Stroke 2011. http://www.riks-stroke.org/content/analyser/RS_arsrapport_2011.pdf

- Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke*. 2013 Jul 9. [Epub ahead of print]
- Rosvall M, Ostergren PO, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Berglund G. Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1169-78.
- Rønneberg, A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes--Part III: Mortality from circulatory and respiratory diseases. *Occupational and Environmental Medicine*, ISSN 1351-0711, 04/1995, Volym 52, Nummer 4, pp. 255 - 261
- Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography *Int J Epidemiol* 2007;36:666–676.
- Santonen T, Aitio A, Vainio H. Organic chemicals. In: Baxter PJ et al (Eds). *Hunter's Diseases of Occupations*. 10th edition. Hodder Arnold, London 2010. p 374-375
- Schwartz SW, Carlucci C, Chambless LE, and Rosamond WD. Synergism between Smoking and Vital Exhaustion in the Risk of Ischemic Stroke: Evidence from the ARIC Study. *Ann Epidemiol* 2004;14:416–424.
- Siegrist J, Strake D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I, Peter R (2004) The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med* 2004,58:1483–1499
- Sjögren B, Lönn M, Feychting M, Nise G, Kauppinen T, Plato N, Wiebert P, Gustavsson P. Occupational exposure to particles and incidence of stroke. *Scand J Work Environ Health*. 2013 May 1;39(3):295-301.
- Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds) *Handbook on the Toxicology of Metals*. 2nd edition. Elsevier 2007, London 2007. p 623.
- Socialstyrelsen. Slutenvårdsregistret 2011.
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard>
- Socialstyrelsen. Dödsorsaker i Sverige 2010.
<http://www.socialstyrelsen.se/lists/artikelkatalog/attachments/18394/2011-7-6.pdf>
- Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M, Reeve G, Bloom TF, Boeniger M, Halperin W. Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Feb;18(1):34-43.
- Stegmayr B, Asplund K. Ökad överlevnad vid stroke men oförändrad risk att insjukna. *Läkartidningen* 2003; 100 (44) 3492-7.
- Stephens A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 9, 360–370 (2012)
- [Szerenci K., van Amelsvoort LGPM, Viechtbauer W, Mohren DCL., PrinsMH., Kant IJ. The association between study characteristics and outcome in the relation between job stress and cardiovascular disease - A multilevel meta-regression analysis.](#) *Scand J Work Environ Health* 2012;38 (6): 489-502
- Tan X, Peng X, Wang Y, Wang F, Joyeux M, Hartemann P. Carbon disulfide cytotoxicity on cultured cardiac myocyte cell of rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2003 Jun;55(2):168-72.
- Taylor P, Pocock SJ. Mortality of shift and day workers 1956–1968. *Brit J Ind Med* 1972; 29:201-7.
- Tiikkaja S, Hemstrom O. Does intergenerational social mobility among men affect cardiovascular mortality? A population-based register study from Sweden. *Scand J Public Health*. 2008 Aug;36(6):619-28.
- Tiikkaja S, Hemström Ö, Vägerö D. Intergenerational class mobility and cardiovascular mortality among Swedish women: A population-based register study. *Soc Sci Med* 2009;68:733-9
- Toivanen S. Job control and the risk of incident stroke in the working population in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34 (1) 40-7. (a)
- Toivanen S, Hemström Ö. Is the impact of job control on stroke independent from socioeconomic status? A large-scale study of the Swedish working population. *Stroke* 2008; 39:1321-1323 (b)
- Toivanen S. Social determinants of stroke as related to stress at work among working women: A literature review. *Stroke Research and Treatment Volume* 2012, Article ID 873678
- Torén K, Bergdahl IA, Nilsson T, Järholm B. Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischaemic heart disease and cerebrovascular disease. *Occup Environ Med*. 2007 Aug;64(8):515-9.
- Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, Purdy JA, Applegate K, Yahalom J, Constine LS, Gilbert ES, Boice JD Jr. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 7;104(5):357-70. Epub 2012 Feb 6.

- Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, Grønbaek. Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 2003;34:856-62
- Tseng CH. Blackfoot disease and arsenic: a never-ending story. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2005;23(1):55-74.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2009;169:56-61.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc Sci Med* 2011;72:1652-8.
- Virtanen SV, Notkola V. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of work: a register study of Finnish men. *Int J Epidemiol.* 2002 Jun;31(3):614-21
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malke H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol.* 2007 Oct;36(5):1126-35. Epub 2007 Jul 31
- Waldenström K, Härenstam A Does the job demand-control model correspond to externally assessed demands and control for both women and men? *Scand J Public Health* 2008; 36:242–249
- Wall S. Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epidemiol.* 1980 Mar;9(1):73-87
- Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. [Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence.](#) Review. *Occup Med (Lond).* 2011 Mar;61(2):78-89.
- Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, Janszky I, Mrkobrada M, Parraga G, Hackam DG. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jul 26;345:e4800.
- Öhlin B, Nilsson PM, Nilsson J-Å, Berglund B. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004;25:867-73.

Tabell 1. Joniserande strålning och stroke

Referens, studerad grupp	Studiedesign (antal, inklusionskriterier, metoder)	Uppföljningstid	Exponeringsmätt	Utfall (diagnos)	Exponeringskategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidensintervall)	Justering för confounders	Kommentarer
Hauptmann et al (2003). Röntgenteknologer i USA	Kohort av 90 284 röntgenteknologer i USA certifierade 1926-1982 och aktiva > 2 år Yrkeshistorik mm hämtades från frågeformulär utsänt 1983-1989.	Dödligheten i cirkulationsorganens sjukdomar, fram till 1997	Duration, decennium för arbete	Död i cerebrovaskulär sjukdom	Först anställd 1960+ 1950-1959 1940-1949 <1940 Duration <10 11-20 21-30 >30 Pos trend för antal år arbetade före 1950 (p<0,001)	32 27 54 52 49 43 27 46	1,00 0,90 (0,45-1,78) 1,54 (0,74-3,23) 2,40 (1,09-5,31) 1,00 0,84 (0,56-1,28) 0,62 (0,38-1,02) 0,78 (0,50-1,24)	kön, ras, ålder, år, rökning, BMI, alkohol, paritet, menopaus, m fl.	
Azizova et al (2011) Anställda vid en rysk kärnkrafts-anläggning, Mayak,	Kohort av 18,763 anställda sedan start 1948. Individier som hög-exponerats vid olyckshändelser uteslöts. Intern referensgrupp	Fram till 2005 eller slutad anställning	Arbets-historik och dosimetri användes för att klassa extern och intern dos	Incidens (RR) av cerebrovaskulär sjukdom	Extern dos <0,2 Gy 0,2-0,5 Gy 0,5-1,0 Gy >1,0 Gy Intern dos <0,025 Gy 0,025-0,1 Gy 0,1-0,5 Gy >0,5 Gy	2,507 1,533 1,250 1,976 1,748 1,658 980 219	1,0 1,123 (1,036, 1,218) 1,208 (1,103, 1,323) 1,608 (1,466, 1,764) 1,0 1,085 (1,003, 1,172) 1,231 (1,122, 1,351) 1,570 (1,341, 1,838)	ålder, kön, kalendertid, period för första anställning, område (reaktor, radiokemisk verksamhet eller plutonium-produktion), rökning, och alkohol	Ingen övertäck för död i cerebrovaskulär sjukdom förelåg. Orsaken till denna diskrepans diskuteras inte. Konsekvenserna av att uppföljningen avslutades när individerna slutade anställningen diskuteras inte.

Tabell 1. (forts.)

Laurent et al (2010) Arbetare vid ett franskt elkraftproduktionsbolag (EDF).	22 393 personer som arbetat > 1 år mellan 1961 och 1994 och som hade dosmonitorerats minst en gång. Oklart om interna eller externa referenter använts	Dödsdiagnoser erhöles från ett nationellt register. Uppföljning för mortalitet fram till 2003	Dosimetri	Död i cerebrovaskulär sjukdom	Stråldos, mSv <5 5-20 20-50 50-100 100-150 150-200 200+	16 3 1 0 0 2 0	Förväntat antal fall 16,49 2,75 1,68 0,78 0,20 0,05 0,04 P trend (1-sidigt) = 0,01	Ålder, kön, kalendertid, utbildningsnivå	
Vrijheid et al (2007). Multicenterstudie av kärnkrafts- arbetare från 15 länder	275 312 arbetare från kärnkraftsanläggningar i 15 länder. Medel-exponeringen var 20,7 mSv. Interna referenter.	1944 (tidigast)-2000 (senast)	Årliga dosmetridata	Död i cerebrovaskulär sjukdom	Exponering, mSv <5 5-10 10-20 20-50 50-100 100-150 150-200 200-300 300-400 400-500 500+	678 157 139 126 65 21 14 17 4 2 1	Förväntat antal 700,7 144,5 125,7 128,5 59,6 20,9 12,0 14,0 5,6 1,5 1,1 P för trend =0,20, ERR vid 100mSv 0,88 (-0,67, 3,16)	Kön, ålder, kalendertid, anläggning. Anställnings-duration, socio-ekonomiskt status	
Ivanov et al (2007). uppföljning av saneringsarbetare från Chernobyl	Kohort av 61 017 män som arbetat med räddningsarbete efter Chernobyl-katastrofen 1986. Diagnoser	1986-2000	Dosimetri	Insjuknade i cerebrovaskulär sjukdom	ERR (excess relative risk) per Gy	12 832	0,45 (0,11-0,80)	Positiv intern dos-respons	

Tabell 2. Koldisulfid (CS2) och stroke

Referens, studerad grupp	Studiedesign (antal, inklusionskriterier, metoder)	Uppföljningstid	Exponeringsmätt	Utfall (diagnos)	Exponeringskategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidensintervall)	Justering för confounders	Kommentarer
McMahon et al (1988). Arbetare vid de 4 största rayontillverkningsindustrierna i USA aktiva 1979	10 418 vita män anställda mellan 1957 och 1979 identifierades från företagets register. SMR beräknades med US white men som referens.	Kohorten följdes för dödlighet fram tom 31/6 1983	Kohorten indelades i tre grupper, oexponerade för CS2 (n= 3211), lågexponerade (n= 2230) och högexponerade (n=4448)	Död i cerebrovaskulär sjukdom, (ICD8= 430-438)	Hela kohorten Oexp Lågexp Högexponerade	90 23 30 31	SMR 1,08 (0,90-1,29) 1,49 (no CI) 0,89 1,03	Ålder, kön, ras. Ej rökvanor	Sannolikt rel hög exponering i högexp gruppen
Liss et al (1996). Rayontillverkningsfabrik i Ontario, Kanada	PMR studie av 279 dödsfall vid plant A (rayontillverknings) och 511 dödsfall vid plant B (massa- och papperstillverkning). Ontarios befolkning användes som extern referens. Intern fallkontroll-analys genomfördes		Anställningens längd, hög exp för CS2	Död i cerebrovaskulär sjukdom (stroke)	Plant A totalt >5 år i högexp arbete	20 12	PMR 1,15 (n.s.) 2,07 (p< 0,05)		Man fann en låg risk för hjärtinfarkt. PMR är en osäker metod

Tabell 2. (forts.)

Peplonska et al (2002). Arbetare med anmäld kronisk CS2 förgiftning från sex viscos-rayon-fabriker i Polen	2122 män, 169 kvinnor, anmälda till registret 1970-1990, SMR beräknades med personårs-metoden med Polens befolkning som referens. PMR beräknades också	Följda för mortalitet tom 1992	CS2-nivåer på flera hundra mg/m ³ kan ha förekommit	ICD9 430-438, cerebrovaskulära sjukdomar	Alla män i kohorten	60	SMR 1,88 (1,43-2,42)	Nej	Författarna spekulerar i om urvalet av personer med kronisk CS2 förgiftning har gjort att man fann en så hög mortalitet i cerebrovaskulära sjukdomar.
Nishiwaki, et al (2004). Manliga arbetare vid rayon tillverkningsfabriker	342 exponerade och 402 oexponerade. Exp huvudsakligen under 10 ppm (japanskt HGV)	MRI utfördes vid baseline (1992-1993) och vid follow-up (1988-1999). 391 exponerade och 359 referenter deltog vid follow-up	TTCA (biomarkör för CS2) i urin	Antal personer med ökad förekomst av "hyperintensiva spots" HIS vid MRI ("magnet-röntgen") undersöktes förekomsten av s k "hype-rintensive spots", ett tecken på s.k tyst hjärtinfarkt	Oexponerade Tidigare exp Exponerade	40/324 19/125 52/217	OR 1 1,33 (0,70 - 2,54) 2,27 (1,37 - 3,76)	Ålder, kön, rökning, alkohol, utbildningsnivå	Inget samband mellan biomarkören TTCA och förekomsten av HIS förelåg i den exponerade gruppen. Prognostiska signifikansen av HIS för klinisk stroke stroke är osäker

Tabell 3. Dynamit och stroke

Referens, studerad grupp	Studiedesign (antal, inklusionskriterier, metoder)	Uppföljningstid	Exponeringsmätt	Utfall (diagnos)	Exponeringskategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidensintervall)	Justering för confounders	Kommentarer
Hogstedt et al (1984). Fall-kontrollstudie baserad på dödsfall inom en församling (Noraberg)	Fall-kontrollstudie baserad på dödsfall och begravningsböcker i en församling kring en dynamitfabrik. 102 dödsfall förelåg totalt.	Dödsfall 1955-1980 studerades. Fall = död i cerebro-vaskulära sjukdomar. Som referenter valdes alla övriga dödsfall	Typ av arbete och anställningslängd hämtades från företagets register	Död i cerebrovaskulär sjukdomar (ICD 430-438)	Dynamitarbetare	3	CR 2,9 (0,9-6,4)	Nej	Inkluderar resultaten i Hogstedt et al (1977)
Stayner et al (1992). Arbetare vid amerikanska arméns ammunitionsfabrik i Rochdale, Virginia	En kohortstudie av alla manliga arbetare anställda > 5 månader mellan 1949 och 1980, 5529 var exponerade nitroglycerin, 4989 för DNT, och 5136 var oexponerade. SMR beräknades med US male population som referens. Intern analys med Poisson-regression	Upp till 1982	Uppgifter om exponering (job tasks) hämtades från företagets register.	Död i cerebrovaskulära sjukdomar	Oexponerade DNT-exponerade Nitroglycerin-exp	70 36 41	SMR 0,91 0,95 0,87	Ålder, kön	

Tabell 3. (forts.)

<p>Craig et al (1985). Manliga anställda vid en spräng- ämnesfabrik I Skottland (Ardeer)</p>	<p>En kohortstudie med 4061 män < 65 år i anställning 1/1 1965. 3159 var oexponerade, 659 var exponerade för både NG och EGDN, 224 var exponerade enbart för NG. Direktistandar- diserade dödrater beräknades. Förväntade dödsfall beräknades från skotska (1965-1973) och lokala (1974-80) befolkningen</p>	<p>Dödligheten studerades 1965-1980</p>	<p>Exponeringsgrader för nitroglycerin (NG) och EDGN fastställdes 1965 från företagets register över huvudsakliga arbetsuppgifter för de anställda</p>	<p>ICD8 430-438, död i cerebrovaskulära sjukdomar</p>	<p>Interna oexponerade NG+EGDN låg NG+EGDN hög NG låg NG hög</p>	<p>44 3 7 0 6</p>	<p>Förväntade fall 59 3 10 1 4</p>	<p>Ålder</p>	<p>Inga riskmått beräknades. Ökningen av CVD bland högexponerade för NG var inte signifikant, ej heller med interna kontroller.</p>
--	---	---	--	---	--	-----------------------------------	--	--------------	---

Tabell 4. Förbränningsprodukter/motoravgaser och stroke

Referens, studerad grupp	Studiedesign (antal, inklusionskriterier, metoder)	Uppföljningsstid	Exponeringsmätt	Utfall (diagnos)	Exponerings-kategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidensintervall)	Justering för confounders	Kommentarer
Stålindustriarbetare i USA (Redmond et al 1975)	En kohort 11 900 stålverksarbetare inom s.k. "open hearth process" i anställning 1953 vid 7 stålindustrier i Allegheny, Pennsylvania	1953-1966		Vaskulära sjukdomar i centrala nervsystemet		141	161,4 förväntade	Nej	
Svenska kopparsmältverksarbetare (Wall 1980)	3919 män anställda vid Rönnskärverket 1928-66	Fram till 1977		Död i cerebrovaskulär sjukdom		96	SMR = 1,52 (95%CI ca 1,2-1,8 avläst grafiskt)		Hög exponering för arsenik förelåg
Brittiska tjärdestilleringsarbetare (MacLaren et al 1987)	255 Brittiska tjärdestilleringsarbetare	1967-1983		Död i cerebrovaskulär sjukdom		7	6,8 förväntade		
American Cancer Society organi-serade en prospektiv befolkningsstudie i USA (Boffetta et al 1988)	Mortaliteten undersöktes bland 461 981 män i åldern 40-79 år.	1982-1984	Exponering för dieselavgaser skattades från uppgifter om yrke			62	RR=1,61 (p<0,05)	Justerat för rökning	
Yrkesföretag i London (Balarajan et al 1988)	Dödigheten undersöktes bland 3 392 yrkesföretag (taxi, buss och lastbilsföretag) i London	1950-1984	Yrkestitlar	Död i stroke	Alla Taxiförare Bussförare Lastbilsföretag	152 31 12 109	0,60* 0,63* 0,55* 0,60* *Stat signifikant underrisk		

Tabell 4. (forts.)

Bussgarage- arbetare i Stockholm (Gustavsson et al 1990)	Kohortstudie av 695 bussgaragearbetare anställda 1945- 1970, Förväntade antal beräknades från yrkesaktiva i Stockholms län.	1952-1986		Cerebro- vaskulära sjukdomar (ICD8: 430- 438)		10	11,7 85 41-157		
Yrkesföreare i Genève (Guberaan et al 1992)	Kohort av 6630 yrkesföreare i Genève aktiva 1949-61	1949-1986		Cerebro- vaskulära sjukdomar (ICD8: 430- 438)		37	132 (99-174)		
Norska aluminiums- mältverks- arbetare (Rönneberg 1995)	En kohort av 1085 manliga arbetare	Följdes för mortalitet 1962-1991	CTPV (coal tar pitch volatiles) och pot emissions (fluorider och svaveldioxid)	Död i cerebro- vaskulär sjukdom	< 3år anställning >3 års anställning	11 36	0,80 (0,40-1,43) 1,01 (0,72-1,43) Positivt signifikant samband med exponering för ”pot emissions” förelåg		
Bygghälsa- kohorten (Torén et al 2007)	Svenska byggnadsarbetare yrkesaktiva 1971- 1993, 176 309 exponerade för någon form av luftföroreningar och 71 778 oexponerade	1971-2002	Exponeringen skattades från yrkesstitlar genom en JEM		Partiklar Oorganiskt damn Gaser och irritantet Rök Diesel- avgaser Asfälrök Metallrök Trädamn	1 974 1 552 467 616 423 45 205 201	0,97 (0,93-1,01) 0,97 (0,92- 1,02) 0,98 (0,89- 1,07) 1,03 (0,95- 1,11) 1,09 (0,99-1,20) 1,18 (0,86-1,58) 0,92 (0,80-1,05) 0,91 (0,79-1,04)	Justerat för rökvanor	
Kanadensiska aluminiums- mältverks- arbetare (Gibbs et al 2007)	Tre delkohorter med vardera 6697+1082+1379 kanadensiska aluminiums- mältverksarbetare	1950-1999	Kohorten uppdelades efter tid för första anställning	Död i cerebro- vaskulära sjukdomar	Anställda före 1950 Anställda efter 1950	269 36	1,16 (1,014-1,268) 1,129 (0,829- 1,501)		

Tabell 4. (forts.)

Fackanslutna lastbilsförare i USA (Laden EHP 2007)	En kohort av 54 319 landtransportarbetare yrkesaktiva 1985	1985-2000	Yrkestitlar	Död i cerebrovaskulära sjukdomar	Samtliga	167	0,69 (0,59-0,80)		
Kopparsmältverksarbetare i USA (Marsh et al 2009)	2422 män anställda vid brytning och smältning av koppar, SMR beräknades i med män i USA som referens	1946-2000	Duration, exponering för arsenik och kadmitium	Död i cerebrovaskulär sjukdom	SMR Kumulativ exponering för arsenik >0,0,414 µg-år >0,415 µg-år	72 13 12	0,93 (0,73-1,17) 1,34 (0,72-2,51) 1,87 (0,98-3,56)		Hög exponering för arsenik förekom
Svenska skorstensfejare, (Jansson et al 2012)	En kohort av 6 374 svenska skorstensfejare fackanslutna 1918-2006	1952-2006		Död i cerebrovaskulär sjukdom		99	1,04 (0,78 - 1,16)		
Registerbaserad studie av hela Sveriges befolkning (Sjögren et al 2011),	Kohort av 984 040 män och 741 631 kvinnor identifierade från folk- och bostadsräkningen 1980	1987-2005	Exponeringen för små (< 1µm) och stora (> 1µm) partiklar skattades genom en JEM	Incidens av stroke	Små partiklar, män Stora, män Små, kvinnor Stora, kvinnor	4719 19 623 1653 8478	1,06 (1,02-1,10) 1,05 (1,00-1,11) 1,00 (0,95- 1,06) 1,11 (1,07-1,15)		Högre risker observerades hos både män och kvinnor med > 5 års exponering, men inget samband förelåg med exponeringens intensitet
Gruvarbetare i USA (Atfield et al 2012)	Kohort av 12 315 gruvearbetare från 8 gruvor i USA	Uppföljning från start för dieselexponering till 1997	Individuella data om exponering för elementärt kol användes som indikator för dieselslaggas	Död i cerebrovaskulär sjukdom	Hela kohorten Någonsin underjordarbete (hög exp) Ovan jord enbart (lägre exp)	96 64 32	0,89 (0,72 -1,09) 1,03 (0,79-1,31) 0,71 (0,49-1,00)		Kvarts eller radon förekom inte i de studerade gruvorna

Tabell 5. Skiftarbete och stroke

Referens, studerad grupp	Studiedesign (antal, inklusionskriterier, metoder)	Uppföljningstid	Exponeringsmått	Utfall (diagnos)	Exponeringskategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidensintervall)	Justering för confounders	Kommentarer
Taylor och Pocock (1972).	Arbetare från 10 olika industrier i England och Wales som var anställda 1 jan 1956, och varit anställda minst 10 år mellan 1946 och 1968, och var födda innan 1920 (n=8767)	Dödsfall 1956-1968	Från företagens register	Cerebrovaskulär död (ICD7 330-334)	skiftarbete > 10 år fd skift: skiftarbete < 10 år, därefter dagtid	55 skift, 6 fd skift, 61 dagtid	SMR: Skift 0,86 Fd skift 0,60 Dagtid 0,85	Nej	SMR för kardiovaskulär sjukdom ICD 400-468 Skift 1,02 Fd skift 1,33 Dagtid 0,92
Virtanen och Norkola (2002)	Endast män Befolkningen i England och Wales som referens. Finsk manlig befolkning; samma yrke 1975 och 1980, ålder 25-64 år 1980 (lantbruksarbete, militär och gruvarbete exkluderades) Poissonregression Referensgruppen bestod av personer som ej var exponerade för lösningsmedel, bly, dieselavgaser, kadmium, arsenik, kyla, buller, stillasittande arbete, tunga lyft, skiftarbete, avsaknad av kontroll, samt hade intermediar eller lägre exponering för arbetsbelastning, och krav i arbetet	Uppföljning av mortalitet 1981-1994 (5.4 milj personår)	Yrke enligt census kombinerat med job-exposure matrisen FINJEM	Cerebrovaskulär död (ICD9 430-38)	Dagtid Tvåskift, kväll Treskift, natt		1 1,19 (1,01-1,39) 1,06 (0,86-1,31)	Ålder, civilstånd, tidsperiod, utbildning, inkomst, yrkes- exponering, bransch, socio- ekonomiskt status	

Tabell 5. (forts.)

Karlsson et al (2005).	En kohortstudie med 5696 män som varit anställda ≥ 6 månader vid två pappers- och massfabriker i norra Sverige under perioden 1940-1998. Förväntade dödsfall beräknades från den nationella befolkningen.	Dödsfall 1952-2001 studerades.	Från företagsregister Vanligen roterande treskift fram till slutet av 1960-talet, därefter femskift	Ischemiskt stroke	Enbart dagtid Skift < 5 år Skift 5-9 år Skift 10-19 år Skift 20-29 år Skift ≥ 30 år Alla skiftarbetare vs dagtid	34 4 1 5 5 20 35	- 4,57 (1,58-13,21) 0,54 (0,07-3,97) 1,76 (0,68-4,57) 1,08 (0,42-2,78) 1,51 (0,87-2,63) 1,56 (0,98-2,51)	Ålder	SRR för koronar hjärtsjukdom för skift ≥ 30 år var 1,24 (1,04-1,49) SRR för lungcancer bland alla skiftarbetare vs dagtid var 0,87 (0,47-1,25)
Fujino et al (2006)	Kohort av 17629 män, 40-59 år gamla, som 1988-1990 inkluderats i en befolkningsbaserad studie. De arbetade heltid, hade besvarat frågor om arbetstider och hade inte tidigare haft hjärtinfarkt eller stroke	Dödsfall fram tom 2003 studerades.	Självrapporaterat vid basinjieundersökning	Cerebrovaskulär död, I60-I69	Dagtid Ständig natt Roterande skift	109 7 16	- 0,88 (0,41-1,91) 1,12 (0,66-1,91)	Ålder, rökning, alkohol, utbildning, upplevd stress, tidigare sjukdomar, BMI, fysisk aktivitet samt typ av arbete (manuellt, tjänsteman,, annat)	Död i ischemisk hjärtsjukdom 2,32 (1,37-3,95) vid roterande skiftarbete (18 fall)
Hermanson et al (2007).	Nested fall-kontrollstudie Befolkning i Västerbotten och Norrbotten som deltagit	Morbiditet 1985 och framåt	Uppgifter om exponering från frågeformulär	Ischemiskt stroke, ICD9 434	Självrapporaterat pågående skiftarbete (inkluderar oregelbundna arbetstider och	194 fall	Män: OR justerat för ålder 1,0 (95% CI 0,6-1,8). OR justerat för job strain, rökning, låg utbildningsnivå 1,2	Job strain, rökning, utbildningsnivå S-kolesterol, triglycerider,	Huvuddelen av deltagare var under 65 år

Tabell 5. (forts.)

Brown et al (2009)	i hälsoundersökning 1985- 2000 Diagnoser från dödsorsaksregister, diagnosregister från slutenvård samt inrapportering från primärvård Referenter matchade avseende kön, ålder, år och typ av hälsoundersökning, samt geografiskt område	Morbidity 1988-2004	Uppgifter om skiftarbete från frågeformulär Definition: Minst 3 nätter per månad, förutom dag- eller kvällstjänstgöring.	Ischemiskt stroke	Aldrig 1-2 år 3-5 år 6-9 år 10-14 år 15-19 år 20-29 år ≥30 år	Con- firmed cases	Fullt justerad hazard ratio (HR) - - 0,96 (0,82-1,13) 0,96 (0,81-1,14) 1,09 (0,87-1,36) 0,94 (0,71-1,24) 1,42 (1,07-1,89) 1,13 (0,82-1,55) 1,11(0,78-1,57) Fullt justerad HR per 5 års skiftarbete 1,03 (0,99-1,07) Tids-justerad HR per 5 års skiftarbete 1,06 (1,02-1,10)	högt blodtryck.	Högre estimat vid justering endast för ålder och tidpunkt för frågeformulär. Analyser som även inkluderar troliga men ej konfirmerade fall gav högre estimat.
	arbe under helger): n=138 Ej sådant arbete: n= 469 Rapportering i genomsnitt 5 år innan insjuknande.						(0,6-2,3) . OR justerat för biologiska riskfaktorer 1,1 (0,5-2,2, Kvinnor: OR justerat för ålder 1,0 (95% CI 0,6-1,8). OR justerat för job strain, rökning, låg utbildningsnivå 1,0 (0,6-2,0) . OR justerat för biologiska riskfaktorer 0,9 (0,4-1,7.	högt blodtryck.	

Tabell 6. Psykosocial arbetsmiljö och stroke

Referens	Studerad grupp, Studiedesign (antal, inklusions-kriterier, metoder)	Uppföljningstid	Exponerings-mått	Utfall (diagnos)	Exponerings-kategorier	Antal fall	Riskestimat (95% konfidens-intervall)	Justering för confounders	Kommentarer
Virtanen och Norkola (2002)	Finns manlig befolkning: samma yrke 1975 och 1980, ålder 25-64 år 1980 (lantbruks-arbete, militär och gruvarbete exkluderades)	Uppföljning av mortalitet 1981-1994 (5,4 milj personår)	Yrke enligt census kombinerades med job-exposure matrisen FINJEM	Cerebrovaskulär död (ICD9 430-38)	Kontroll	2428 fall totalt hög eller medel* låg Andel med låg kontroll bland fall: 18%	1 1.19 (1.05-1.36) Beräknad etiologisk fraktion: 3 %	Ålder, civilstånd, tidsperiod, utbildning, inkomst, job exposures, professionellt status, socioekonomiskt status och bransch	*Referensgruppen bestod av personer som dessutom ej var exponerade för lösningsmedel, bly, dieselavgaser,, kadmium, arsenik, kyla, buller, stillasittande arbete, tunga lyft, skiftarbete, avsaknad av kontroll, samt hade intermediar eller lägre exponering för arbetsbelastning, och krav i arbetet
André-Peterson et al (2007)	Malmö Diet and Cancer cohort. Sverige, etablerad 1991-96. Födelseår 1923-1945, medelålder 55 år 4707 män och 3063 kvinnor som hade varit anställda på	Morbidity från Malmö stroke-register fram tom 2001 Uppföljningstid medel 8 år	Uppgifter från frågeformulär vid inklusion	ICD9 430,431,434 och 436	Job strain enligt Karasek Socialt stöd i arbetet baserat på skala med 6 påståenden. Dikotomiserat vid medelvärde	Job strain Män low strain 26 active 29 passive 13 high strain 13 Kvinnor low strain 14 active 9 passive 15 high strain 15 <i>Socialt stöd</i>	1 0.97 (0.57-1.65) 0.76 (0.39-1.49) 1.03 (0.53-2.00) 1 0.66 (0.29-1.53) 0.86 (0.42-1.79) 1.16 (0.56-2.40)	Ojusterade riskestimat	Inga signifikanta samband i multivariata analyser utom för lågt socialt stöd bland kvinnor

Tabell 6. (forts.)

Kuper et al (2007)	samma arbetsplats 4 år eller mer och besvarat enkät om psykosociala arbetsmiljöfaktorer inkluderades. Cox's proportional hazard regression	Morbiditet från slutenvårds register, mortalitet från dödsorsaks register Uppföljning 1990-2002, i medeltal 11.4 år	Uppgifter om exponering från frågeformulär vid inklusion	Ischemiskt stroke, 121 fall Hemorragiskt stroke, 47 fall Ospecifierat: stroke: 32 fall	Job-content questionnaire (Karasek et al) Job demands och job control delades i tertiler. Internt definierades job strain-kvadranter utifrån medianer	Män högt lågt 32 Kvinnor högt lågt 26	1 0.93 (0.59-1.44) 1 1.55 (0.91-2.66)*	* justerat för ålder, blodtryck, diabetes och rökning; 1.80 (1.05-3.10)	
	Women's Lifestyle and health cohort, Uppsala, Sverige Etablerad 1990-91, ålder 30-49, n=49259, varav 35471 anställda Cox's proportional hazard regression	51% svarsfrekvens i den befolkningsbaserade kohorten Huvudfyndet är en stark social gradient (med utbildningsnivå som mått), som kvarstod för ischemiskt stroke även efter kontroll av riskfaktorer såsom rökning, diabetes, alkohol, BMI och fysisk aktivitet.	Alder	1 0.8 (0.4-1.4) 1.4 (0.9-2.4) 1 0.7 (0.3-1.6) 1.1 (0.5-2.4) 1 0.8 (0.5-1.4) 0.9 (0.5-1.4) 1 0.7 (0.3-1.7) 0.9 (0.4-1.9)	<i>Job control</i> Ischemiskt stroke hög 22 medel 24 låg 45 Hemorragiskt stroke hög 10 medel 9 låg 15 <i>Job demand</i> Ischemiskt stroke låg 36 medel 24 hög 31 Hemorragiskt stroke låg 14 medel 8 hög 12				

Tabell 6. (forts.)

Toivanen et al (2008a)	Kohort, definierad från nationellt register- Yrkesverk- samma svenskar i ålder 25-64, hämtade från FoB 1990 i Sverige	Uppföljning av mortalitet 1990-1995 (17.7 milj personår)	Yrke enligt FoB kombine- rades med job-exposure matris, stratifierad för ålder och kön	Ischemiskt eller ospecificerat stroke (ICD 433-438) Hemor-ragiskt stroke (ICD 430-32) Ischemiskt	Job control i 10-gradig skala, samt stratifierad för män resp kvinnor i hög (kvintil 1), medel (kvintil 2-4) och låg (kvintil 5)	Job strain Ischemiskt stroke low strain 17 active 22 passive 26 high strain 26 Hemorragiskt stroke low strain 8 active 8 passive 9 high strain 9 Work social support Ischemiskt stroke hög 36 medel 29 låg 23 Hemorragiskt stroke hög 11 medel 13 låg 10	1 1.1 (0.6-2.0) 1.3 (0.7-2.4) 1.6 (0.9-3.0) 1 0.8 (0.3-2.2) 0.9 (0.4-2.5) 1.2 (0.5-3.1) 1 1.1 (0.6-1.7) 0.8 (0.5-1.3) 1 1.6 (0.7-3.5) 1.1 (0.5-2.7)	Justerat för ålder, civilstånd, utbildningsnivå och social klass	
------------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabell 6. (forts.)

Toivanen et al (2008b)	Kohort, definierad från nationellt register- Yrkesverk- samma svenskar i ålder 30-64, hämtade från FoB 1990 n= 2,9 milj, 49% kvinnor Poisson- regression	Uppföljning av mortalitet 1991-2002 och morbiditet till 2003 Uppföljningstid i genomsnitt 17 år	Yrke enligt FoB kombinerades med job-exposure matrix, stratifierad för ålder och kön	Ischemiskt eller ospecificerat stroke (ICD 433-438) Hemorragiskt stroke (ICD 430-32) Ischemiskt stroke: 23637 män, 12513 kvinnor Hemorragiskt stroke: 5395 män, 2861 kvinnor	Job control i 10-gradig skala, samt stratifierad för män resp kvinnor och i äldre resp yngre åldersgrupp; därefter indelning i kvartiler	stroke: 529 män, 164 kvinnor Hemorragiskt stroke: 830 män, 624 kvinnor	kontroll	hög medel låg Hemorragiskt stroke Män hög medelhög medellåg låg Hemorragiskt stroke Kvinnor hög medel låg	1.23 (0.72-2.11) 1.39 (0.73-2.64) 1 0.89 (0.72-1.10) 0.94 (0.71-1.26) 1 1.58 (1.18-2.11) 1.54 (1.10-2.17)		
										Justerat för ålder, hel-eller deltid, civilstånd, inkomst	

Tabell 6. (forts.)

Medin et al (2008) Sverige	Fall-kontrollstudie. Fall med förstagångsstroke, rekryterade från fyra sjukhus i sydöstra Sverige 2000-2002, i ålder 30-65. Kontroller från allmänbefolkningen (54 % responsrat)		Frågeformulär (fall: intervju, kontroller: enkät)	Morbidity Stroke (ICD10 I61, I63, I64)	Job strain (Karasek modell) Förändring eller omorganisatio n på arbetsplatsen	medellåg låg Hemorragiskt stroke Kvinnor hög medelhög medellåg låg	1,12 (1,03-1,22) 1 1,06 (0,90-1,24) 1,10 (0,94-1,29) 1,22 (1,04-1,42)		Ålder, låg fysisk aktivitet, låg utbildning, hereditet för stroke	Pilotstudie 90 % konfidentsintervall
Kivimäki et al (2009)	Kvinnor anställda i offentlig sektor i 10 städer och på 21 sjukhus i Finland (Finnish Public Sector Study Baslinjeformulär 2000-2004	Morbidity från slutenvårdsregister och mortalitet från dödsorsaksregister	Uppgifter om exponering från frågeformulär Socio-ekonomisk ställning från register.	Cerebrovaskulär sjukdom ICD9 430-438 ICD10 I6	Minskat deltagande på arbetsplatsen senaste året Job demands låg 29 medel 47 hög 48 Job control låg 41 medel 44 hög 39	Hazard ratio 1 1,40 (0,9-2,2) 1,94 (1,2-3,1)		Ålder, tidigare cerebrovaskulär sjukdom	Huvuddelen av deltagarna var under 65 år Huvudfyndet var en stark socioekonomisk gradient som partiellt förklarades av hypertension, rökning och övervikt. Denna	

Tabell 6. (forts.)

<p>Tsutsumi et al (2009).</p>	<p>(n=52,645) Medelålder 43,5 år Cox's regression</p>	<p>(medel 3,4 år)</p>	<p>Frågeformulär vid baslinjeundersökning</p>	<p>Morbiditet: Egenrapporter ad stroke, därefter verifikation genom journaldata Mortalitet: dödsorsaksregister</p>	<p>job strain-kvadranter utifrån medianer</p>	<p>active 45 passive 29 high strain 34</p>	<p>2.32 (1.3-4.1) 1.57 (0.9-2.9) 1.62 (0.9-2.9)</p>	<p>gradient ökade vid justering för job demands.</p>
<p>Befolkningsbaserad prospektiv studie från Japan</p>	<p>Baslinjeundersökning 1992-1995 på 12 orter, frågeformulär och fysikalisk undersökning. 65 % deltagande.</p>	<p>Incidentafall: uppföljning via årlig telefonintervju eller enkät</p>	<p>Frågeformulär vid baslinjeundersökning</p>	<p>Morbiditet: Egenrapporter ad stroke, därefter verifikation genom journaldata Mortalitet: dödsorsaksregister</p>	<p>Japansk version av job demand-control – modell. -job control (subskalor för skill discretion och decision authority)</p>	<p>Job strain Ischemiskt stroke Män low strain 4 active 17 passive 25 high strain 18</p>	<p>1 2.14 (0.71-6.49) 2.76 (0.93-8.20) 2.69 (0.89-8.16)</p>	<p>Ålder, area, sociodemografiska, beteendemässiga och biologiska riskfaktorer</p>
<p>3 190 män och 3363 kvinnor ≤ 65 år utan tidigare stroke eller AMI.</p>	<p>Cox's proportional hazard regression</p>	<p>Dödsfall från baslinjeundersökning tom 2005</p>	<p>Frågeformulär vid baslinjeundersökning</p>	<p>Morbiditet: ICD10 163 Hemorragiskt stroke ICD10 I60-62</p>	<p>-job demands (tempo, svårighetsgrad, överbelastning, tidsbrist, motsstridiga krav)</p>	<p>low strain 5 active 9 passive 7 high strain 5 Hemorragiskt stroke Män low strain 3 active 6 passive 8 high strain 10</p>	<p>1 1.99 (0.64-6.21) 1.40 (0.42-4.68) 1.38 (0.37-5.16)</p>	<p>Ischemiskt stroke Kvinnor low strain 5 active 9 passive 7 high strain 5</p>
<p>Cox's proportional hazard regression</p>	<p>Cox's proportional hazard regression</p>	<p>Incidentafall: uppföljning via årlig telefonintervju eller enkät</p>	<p>Frågeformulär vid baslinjeundersökning</p>	<p>Morbiditet: ICD10 163 Hemorragiskt stroke ICD10 I60-62</p>	<p>Internit definerades job strain kvadranter utifrån könsspecifika medianer.</p>	<p>Hemorragiskt stroke Kvinnor low strain 6 active 6 passive 8 high strain 10</p>	<p>1 0.60 (0.18-1.94) 0.95 (0.32-2.85) 1.32 (0.43-4.12)</p>	<p>Hemorragiskt stroke Kvinnor low strain 6 active 6 passive 8 high strain 10</p>

3. Redaktörernas slutord

Kjell Torén, Maria Albin, Bengt Järholm

Stroke (slaganfall) är vanligt förekommande, det är den tredje vanligaste dödsorsaken efter koronar hjärtsjukdom och cancer. Stroke är en sjukdom där blodflödet till delar av hjärnan skadas, antingen av en blödning eller av en proppbildning. Stroke med blödning som bakgrund är mindre vanligt ca 15% och proppbildningen är vanligast, ca 85%. Det är inte orimligt att tänka sig att riskfaktormönstret kan vara olika för blödning respektive proppbildning. Dödligheten i stroke är avsevärd och många av de överlevande har en betydande nedsättning av arbetsförmåga och livskvalitet. Det kan finnas många olika exponeringar i arbetslivet som kan tänkas öka risken, och att studera samband mellan stroke och faktorer i arbetslivet är en betydande vetenskaplig utmaning.

Målsättningen med denna översikt har varit att kritiskt och systematiskt värdera den epidemiologiska litteraturen avseende yrkesmässiga riskfaktorer för stroke. I översikten gör författarna också en bedömning av andra, icke-yrkesrelaterade riskfaktorer, som t ex rökning och yttre miljö. Det är viktigt att lika stor vikt läggs vid att bedöma exponeringen som utfallet. Översikten har två intressanta fynd, dels sambandet med psykosocial stress, och något oväntat, ett samband med exponering för radioaktiv strålning.

Författarna har granskat fem prospektiva studier från Norden (André-Pettersson 2007, Kivimäki 2009, Kuoper 2007, Toivanen 2008a, 2008b, Virtanen 2002). I dessa finns det ett samband mellan arbetsrelaterad psykosocial stress och ökad risk för stroke. Så kallad "jobstrain", d v s en kombination av höga krav och låg kontroll var förenat med ökade risker. Ökningen låg inom intervallet 1,03 – 1,62. Studierna indikerade att sambandet kan vara starkare hos kvinnor. Någon klar skillnad mellan stroke beroende på blödningar eller proppbildning framkom inte. Det finns också en antydning att låg kontroll ökar risken, och någon enstaka studie pekar på en hög risk med höga krav. Författarna lyfter också iakttagelsen att longitudinella studier med kort uppföljningstid uppvisar högre risker, vilket kan indikera att inverkan av psykosocial stress uppträder sent i den orsakskedja som leder fram till stroke.

Ett oväntat resultat var att yrkesmässig exponering för radioaktiv strålning ökar risken för stroke. Orsaken kan vara att radioaktiv strålning orsakar förändring i blodkärlsväggarna i de stora blodkärl som via halsen går upp till hjärnan. Det har observerats hos patienter som fått strålbehandling mot halsen p g a cancer. Det är huvudsakligen arbetare vid kärnkraftverk som har uppvisat ökade risker. Andra grupper som till exempel röntgenpersonal utsätts för låggradigare exponeringar,

och där är sambandet svagare.

En annan slutsats av genomgången är också att det behövs mer kunskap avseende sambandet mellan psykosocial stress och stroke, och det finns ett stort behov av longitudinella, prospektiva epidemiologiska studier inom detta område. Utöver ”jobstrain” så behövs det studier som analyserar betydelsen av låg kontroll respektive höga krav, liksom studier som värderar betydelsen av andra modeller för psykosocial stress. En viktig fråga som behöver belysas ytterligare är hur länge man behöver vara exponerad för psykosocial stress, och när i orsakkedjan som exponering för psykosocial är viktig. En studie med upprepade mätningar av psyko-social stress skulle öka vår möjlighet att bevara dessa forskningsfrågor. En annan viktig aspekt är om stroke orsakat av blödning respektive blodpropp uppvisar samma mönster avseende riskfaktorer.

Översikten visar således att psykosocial stress mätt som ”jobstrain” ökar risken för stroke. Att förebygga stroke genom åtgärder i arbetslivet kan därför handla om att se till minska förekomsten av arbetsuppgifter med kombinationen av höga krav och låg kontroll. En annan arbetsmiljöfaktor som också måste minskas ytterligare är exponering för radioaktiv strålning.

Referenser

- André-Petersson, Engström G, Hedblad B, Janzon L, Rosvall M. Social support at work and the risk of myocardial infarction and stroke in women and men. *Social Sci Med* 2007; 64:830-441.
- Kivimäki M, Gomeno D, Ferrie JE, Gatty GD, Oksanen T, Jokel aM et al. Socioeconomic position, psychosocial work environment and cerebrovascular disease among women: The Finnish public sector study. *Int J Epidemiol* 2009;38:1265-71.
- Kuper H, Adami H-O, Theorell t, Weiderpass E. the socioeconomic gradient in the incidence of stroke: A prospective study in middle-aged women in Sweden. *Stroke* 2007; 38:27-33-
- Toivanen S. Job control and the risk of incident stroke in the working population in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2008a; 34 (1) 40-7. (a)
- Toivanen S, Hemström Ö. Is the impact of job control on stroke independent from socioeconomic status? A large-scale study of the Swedish working population. *Stroke* 2008b; 39:1321-1323 (b)
- Virtanen SV, Notkola V. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of work: a register study of Finnish men. *Int J Epidemiol.* 2002 Jun;31(3):614-21

4. Appendix 1. Söksträng vid initial litteratursökning

((("social support"[MeSH Terms] OR ("social"[All Fields] AND "support"[All Fields]) OR "social support"[All Fields]) OR dissatisfaction[All Fields] OR (decision[All Fields] AND latitude[All Fields]) OR (effort[All Fields] AND ("reward"[MeSH Terms] OR "reward"[All Fields])))
OR
(("work"[MeSH Terms] OR "work"[All Fields]) AND related[All Fields]) OR ("stress, psychological"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "psychological"[All Fields]) OR "psychological stress"[All Fields] OR ("psychological"[All Fields] AND "stress"[All Fields]))
OR
("organizational culture"[MeSH Terms] OR ("organizational"[All Fields] AND "culture"[All Fields]) OR "organizational culture"[All Fields]) OR "organisational culture"[All Fields] OR ("organizational policy"[MeSH Terms] OR ("organizational"[All Fields] AND "policy"[All Fields]) OR "organizational policy"[All Fields]) OR "organisational policy"[All Fields] OR ("social justice"[MeSH Terms] OR ("social"[All Fields] AND "justice"[All Fields]) OR "social justice"[All Fields])
OR
("noise"[MeSH Terms] OR "noise"[All Fields]) OR ("chronobiology disorders"[MeSH Terms] OR ("chronobiology"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "chronobiology disorders"[All Fields]) OR ("circadian rhythm"[MeSH Terms] OR ("circadian"[All Fields] AND "rhythm"[All Fields]) OR "circadian rhythm"[All Fields]) OR ("work schedule tolerance"[MeSH Terms] OR ("work"[All Fields] AND "schedule"[All Fields] AND "tolerance"[All Fields]) OR "work schedule tolerance"[All Fields]) OR (night[All Fields] AND ("work"[MeSH Terms] OR "work"[All Fields])))
OR
(shift[All Fields] AND ("work"[MeSH Terms] OR "work"[All Fields]))
OR
(job[tiab] OR work[tiab] OR occupational[tiab]) AND (stress[tiab] OR demands[tiab] OR demand[tiab] OR control[tiab] OR strain[tiab]))
OR
((("Occupational Health"[Mesh] OR "Employment/psychology"[Mesh]) OR "Work/psychology"[Mesh]) OR "Workplace/psychology"[Mesh]))
AND
(("stroke"[MeSH Terms] OR stroke[tiab] OR "cerebrovascular disorders"[MeSH Terms] OR cerebrovascular disorders[tiab] OR intracranial arteriosclerosis[tiab] OR cerebrovascular event[tiab] OR cerebrovascular events[tiab] OR brain vascular accident[tiab] OR brain vascular accidents[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR cerebrovascular accidents[tiab]) OR (intracranial[tiab] AND embolism[tiab] AND thrombosis[tiab]))

AND

((("Causality"[Mesh] OR "etiology "[Subheading])

OR

("Comparative Study "[Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR
"Case-Control Studies"[Mesh]) OR (cohort[tiab] OR case control[tiab] OR case
referent[tiab] OR case reference[tiab]) OR ("Risk Factors"[Mesh] OR "Odds
Ratio"[Mesh]) OR (risk factor[tiab] OR risk factors[tiab] OR odds ratio[tiab] OR
relative risk[tiab] OR absolute risk[tiab] OR (causal[tiab] OR
causal/associated[tiab] OR causal/covariation[tiab] OR causal/symptomatic[tiab]
OR causal'[tiab] OR causalagent[tiab] OR causalagia[tiab] OR
causaldiagnostic[tiab] OR causale[tiab] OR causalgenetic[tiab] OR causalgia[tiab]
OR causalgia/reflex[tiab] OR causalgia'[tiab] OR causalgias[tiab] OR
causalgie[tiab] OR causalgica[tiab] OR causalgie[tiab] OR causalgiform[tiab] OR
causalgy[tiab] OR causal[tiab] OR causalian[tiab] OR causalis[tiab] OR
causalis'[tiab] OR causalism[tiab] OR causalist[tiab] OR causalist'[tiab] OR
causalists[tiab] OR causalite[tiab] OR causalities[tiab] OR causality[tiab] OR
causality/connectivity[tiab] OR causality'[tiab] OR causally[tiab] OR
causalprophylactic[tiab] OR causals[tiab] OR causaltative[tiab] OR
causalties[tiab] OR causalty[tiab] OR causaly[tiab]) OR hazard ratio[tiab] OR rate
ratio[tiab]))

Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

2010;44(2). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 30. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2010;44(3). L Holm, M Torgén, A Hansson, R Runeson, M Josephson, M Helgesson och E Vingård. Återgång i arbete efter sjukskrivning för rörelseorganans sjukdomar och lättare psykisk ohälsa.

2010;44(4). A Johnson and T C Morata. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment.

2010;44(5). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXX. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2010;44(6). B Sjögren, A Iregren and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties.

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

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

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

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

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

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

2011;44(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

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

2011;45(5). Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg.

55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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