

ARBETE OCH HÄLSA
VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

Nr 2015;49(3)

Epidemiologiskt undersökta samband
mellan Alzheimers sjukdom och
faktorer i arbetsmiljön

Lars-Gunnar Gunnarsson
Lennart Bodin

ISBN 978-91-85971-55-8

ISSN 0346-7821



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

ARBETE & HÄLSA gav ut av Arbetsmedicinska institutet från 1967 och kallades då AI-rapporterna. När institutet införlivades med Arbetsskyddsverket år 1972 fick skriftserien sitt nuvarande namn. Arbetsmiljöinstitutet tog över år 1987, 1995 Arbetslivsinstitutet och 2007 Arbets- och miljöicin vid Göteborgs universitet.

Skriftserien har sedan start varit ett viktigt instrument för de statliga verksamheterna att dokumentera och sprida forskningsresultat. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är referegranskade. Arbeta och Hälsa har en bred målgrupp med artiklar inom skilda områden som är relaterade till arbetsmiljö och hälsa i arbetslivet.

ANSVARIG UTGIVARE

Kjell Torén, Göteborgs universitet

REDAKTION

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

REDAKTIONSASSISTENT OCH GRAFISK FORM

Cecilia Andreasson,
Göteborgs universitet

REDAKTIONSRÅD

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

KONTAKTUPPGIFTER / STARTA PRENUMERATION

E-post: aoh@amm.gu.se
Telefon: 031-786 62 61
Postadress: Arbeta och hälsa, Box 414, 405 30 Göteborg
Hemsidor: www.amm.se/aoh
gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194

En prenumeration kostar 800 kr per år exklusive moms (6%).

© Göteborgs universitet & Författarna

ISSN 0346-7821

Tryckeri: Kompendiet, Göteborg

Förord

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

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

Kunskapssammanställningarna genomförs av experter inom respektive området. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området. Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en förnyad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer och arbetets betydelse för uppkomst av depression (uppdatering), stroke, Parkinsons sjukdom och ALS (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013, Jakobsson 2013, Gunnarsson 2014, 2015). Dessutom har vi tagit fram ett mycket efterfrågat dokument om hur diabetiker klarar av olika påfrestande arbetsmiljöer (Knutsson 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar, samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Denna systematiska kunskapssammanställning behandlar riskfaktorer för uppkomst av Alzheimers sjukdom. Professorerna Lars-Gunnar Gunnarsson och Lennart Bodin vid Örebro Universitet har genomfört den. Externa referenter har varit professorerna Anders Wallin och Gösta Axelsson, båda från Göteborgs Universitet. Vi är tacksamma för författarnas gedigna arbete liksom de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört.

Göteborg, Lund och Umeå augusti 2015

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.
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I: Torén K, Albin M, Järvholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. *Arbete och Hälsa* 2012;46(2).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete och Hälsa* 2014;48(1).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 7. Epidemiologiskt påvisade samband mellan ALS och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete och Hälsa* 2015;49(1).
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. *Arbete och Hälsa* 2001:12.
- Jakobsson K, Gustavsson P. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke. *Arbete och Hälsa* 2013;47(4).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete. *Arbete och Hälsa* 2013;47(3).
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. *Arbete och Hälsa* 2013;47(1)
- Torén K, Albin M, Järvholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. Psykisk arbetsskada. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1

Innehållsförteckning

Bakgrund	1
Inledning	1
Diagnostik av Alzheimers sjukdom	2
Sjukdomsmekanismer vid Alzheimers sjukdom	3
Genetik och Alzheimers sjukdom	5
Syfte	5
Material och metod	5
Litteratursökning	5
Kvalitetsgranskning	6
Metaanalys och metodik	8
Kvalitetsklassning	10
Resultat	10
Risk- och friskfaktorer utan direkt koppling till exponeringar i arbetet	10
Samband till exponering för elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet	12
Samband till pesticider, övriga kemikalier och metaller	14
Samband till utbildning och kognitivt arbete	15
Samband till andra exponeringar	19
Diskussion	19
Publicerade metaanalyser	19
Styrkor och svagheter med metaanalyser som metod för att påvisa samband	21
Felkällor	22
Alzheimerdiagnosens validitet	22
Exponeringsinformation från närstående	23
Samband till elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet	24
Samband till exponering för pesticider, övriga kemikalier och metaller	25
Komplext arbete en varierande skyddsfaktor	25
Sammanfattande värdering	27
Referenser	28
Redaktörernas slutord	35
Bilaga 1 - Underlag för genomgång av artiklar område: fall/kontroll studier	37
Bilaga 2 - Underlag för genomgång av artiklar område: kohort- och tvärsnittstudier	39

Bilaga 3 - System för klassificering av evidens för riskfaktorer vid neurodegenerativ sjukdom: gradering av epidemiologiska artiklar, baserat på Armon.	41
Bilaga 4 - AD och exponeringar i arbetsmiljön. Sammanställning av metodologiskt relevanta artiklar (Armon klass II-III)	43

Epidemiologiskt undersökta samband mellan Alzheimers sjukdom och faktorer i arbetsmiljön

Författare

Lars-Gunnar Gunnarsson

Biträdande professor

Institutionen för läkarutbildning, Örebro Universitet

Överläkare vid arbets- och miljömedicinska kliniken

Örebro universitetssjukhus

Lennart Bodin

Professor emeritus i statistik, Örebro Universitet

Forskare vid Institutet för Miljömedicin,

Avdelningen för Interventions- och implementeringsforskning, Karolinska

institutet

Stockholm

Bakgrund

Inledning

Alzheimers sjukdom tillhör gruppen neurodegenerativa (nervnedbrytande) sjukdomar. Till gruppen hör också Parkinsons sjukdom och amyotrofisk lateral skleros (ALS). De neurodegenerativa sjukdomarna utmärks av att de blir allt vanligare med tilltagande ålder och endast i undantagsfall debuterar före 20 års ålder. Naturalförloppet, det vill säga sjukdomens obehandlade ”naturliga” utveckling, är alltid kroniskt progressivt (fortskridande) och beror på successiv förlust av specifika nervceller vid respektive sjukdom. Med tilltagande progress av respektive neurodegenerativ sjukdom blir dock nervcellsförlusten mer generell och symptomen också alltmer överlappande.

Prevalensen (förekomsten) av Alzheimers sjukdom i västvärlden rapporteras för åldersgruppen 65 år eller äldre vara runt 7 %. I 65-årsåldern är knappt en halv procent drabbad men sedan fördubblas prevalensen vart femte år upp till 90 års ålder då den är runt 20 % (McDowell 2001). Incidensen (antalet som insjuknar varje år) ökar från ett par promille i åldersgruppen 65-69 år till över 50 promille bland 90-åringar (Kukull 2002). Förloppet är alltid progressivt, men vanligtvis förflyter ett decennium från symptomdebut till död med en duration som varierar från några år till mer än ett par decennier (Bennett 2000).

Diagnostik av Alzheimers sjukdom

Demens kännetecknas av en nytillkommen och bestående nedsättning av kognitiva funktioner (bland annat minne, inlärning och exekutiv förmåga) jämfört med den funktionsnivå personen tidigare hade (Wallin 2013). Hjärninfarkter med vaskulär (orsakad av kärlsjukdom) demens är tillsammans med Alzheimers sjukdom (på grund av neurodegeneration) de vanligaste orsakerna. Alzheimers sjukdom förekommer från medelåldern och uppåt. Nedsättning av kognitiva funktioner, som är kardinalsymptomen för demens, blir med tilltagande ålder allt vanligare i populationen men vid Alzheimers sjukdom debuterar dessa symptom tidigare och förloppet är alltid tydligt progressivt (Bennett 2000).

Efter en bred och gedigen beredningsprocess skapades av kompetensnätverken National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) och Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) konsensus kring kriterier för klinisk diagnostik av Alzheimers sjukdom, de så kallade NINCDS-ADRDA kriterierna (McKhann 1984). Kriterierna var kompatibla med de diagnoskriterier som formulerats i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III) och i International Classification of Diseases (ICD 9).

Enligt NINCDS-ADRDA kriterierna var den kliniska diagnosen för Alzheimers sjukdom *sannolik* (probable) om det var ett typiskt förlopp med smygande debut och sedan progressivt tilltagande nedsättning av kognitiva funktioner och minne, som inte kunde förklaras av annan systemisk (generaliserad) sjukdom eller hjärnsjukdom. Differentialdiagnostiska sjukdomar som måste uteslutas är bland annat depression, Parkinsons sjukdom, vaskulär demens, påverkan från infektioner eller droger, samt hjärntumör. För diagnosen *definitiv* Alzheimers sjukdom krävs histopatologisk undersökning av hjärnvävnad, varför denna diagnos knappast blir aktuell i epidemiologiska studier (McKhann 1984). Diagnosen *möjlig* Alzheimers sjukdom gäller när diagnosen sannolikt inte uppfylls (eller är verifierad), vilket kan anses gälla alla studier där diagnosen Alzheimers sjukdom baseras enbart på dödsbevis. Nyare kriterier för Alzheimers sjukdom finns, men vi har valt att referera till de kriterier som var tillgängliga när patienterna inkluderades i de här aktuella epidemiologiska studierna.

Diagnosen sannolik Alzheimers sjukdom kan styrkas genom olika undersökningar, som ingår i demensutredning för klinisk diagnostik av sjukdomen (McKhann 1984). Ett av de vanligast använda kvantitativa testerna för kognitiv screening är Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975) som har ett validerat gränsvärde för vad som är nedsättning av kognitiv funktion. Visualiserande undersökningar som datortomografi respektive magnetresonans samt regionala blodflödesmätningar är av värde inte minst för att utesluta differentialdiagnoserna. Även undersökning av ryggmärgsvätskan kan ge stöd för diagnos och utesluta andra sjukdomstillstånd. Neurofysiologiska undersökningar är av mindre värde för diagnos av Alzheimers sjukdom.

Sjukdomsmekanismer vid Alzheimers sjukdom

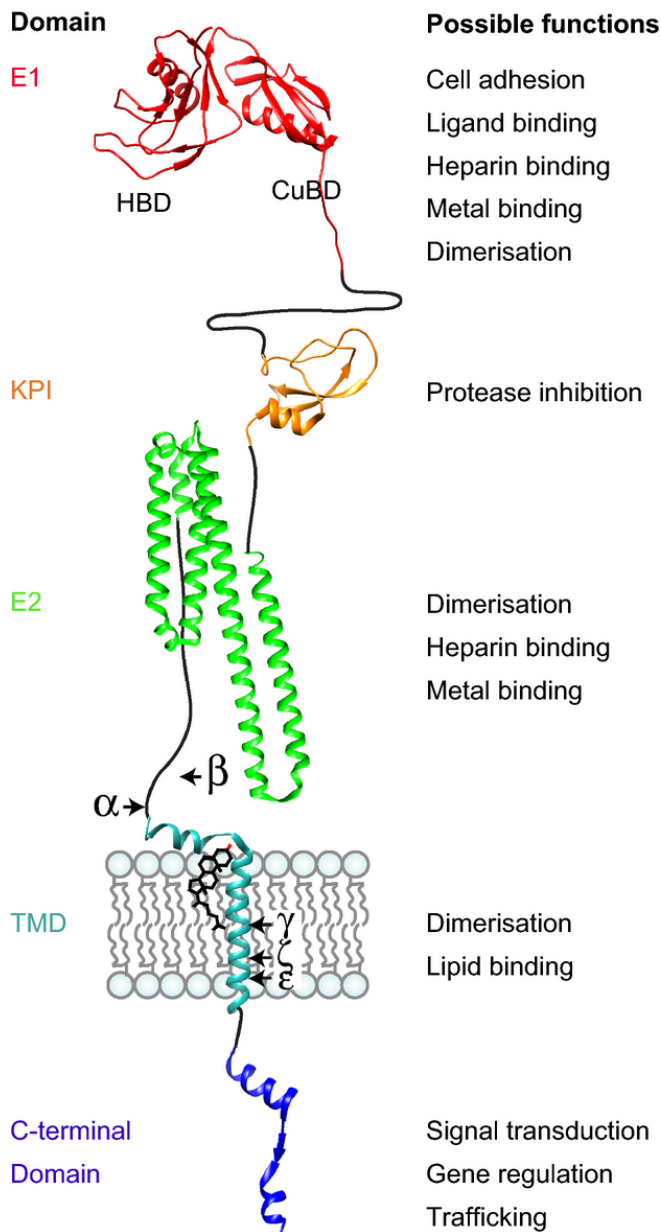
Alzheimers sjukdom kännetecknas av tilltagande hjärnatrofi (minskning av hjärnvolym) och förlust av axon och dendritter (nervcellutsnitt). Nervcellsförlusten är ojämnt fördelad i hjärnan och drabbar främst stora nervceller i frontallober (pallader), hjässlober, tinninglober och hippocampus (hjärnans "arkivarbetare"), som är av stor betydelse för minnet (Wallin 2013). Mikroskopisk undersökning av hjärnan visar omfattande inlagring av senila plack och härvor av neurofibriller (Wallin 2013). Placken består huvudsakligen av substansen β -amyloid, som är en avspjälkad molekyl från C-terminalen på 'amyloid precursor protein' (APP), se figur 1. Härvorna ('neurofibrillary tangles') består av så kallat 'tau-protein', som normalt är en del av cellens skelett, men som blivit förändrat och därigenom blir en belastning/överskottsprodukt för cellen. Bildningen av β -amyloid och dess skadliga inverkan på nervvävnaden har under flera decennier varit i fokus för diskussioner kring de sjukdomsmekanismer som leder till Alzheimers sjukdom, den så kallade amyloidkaskad-hypotesen. Trots omfattande forskning har kaskad-hypotesen inte lett fram till kunskaper som förklarar bakomliggande orsaker till den fortskridande neurodegenerationen (Balin 2014). Många andra patofysiologiska mekanismer vid Alzheimers sjukdom har också diskuterats, såsom infektionsutlöst inflammation, mutationer som styr inflammationsmekanismer, mm (Balin 2014).

För att förstå hur exponeringar i arbetsmiljön kan öka risken för Alzheimers sjukdom kan det vara relevant att studera den stora APP-molekylen och dess omsättning. Det är fortfarande inte säkerställt vilken funktion APP har i cellen. En aktuell översiktsartikel sammanfattar kunskapsläget (Dawkins 2014). APP är en mycket stor molekyl som går tvärs igenom cellens avgränsning (membran) med större delen utanför cellen. Olika områden ('domain') har specifika egenskaper som kan binda sig till/aktiveras av andra molekyler/substanser, se figur 1. Genom att slå ut produktionen av APP hos försöksdjur (möss och flugor) har man kunnat se ett flertal olika negativa effekter. Man skulle kunna beskriva APPs funktion som portvakter till cellen, där APP identifierar vilka molekyler och ämnen som finns i vätskan mellan cellerna, interagerar med dem och sedan informerar cellkärnan om vad som pågår utanför cellen.

Baserat på aktuell forskning har APP sannolikt betydelse för flera av cellens basala funktioner (Dawkins 2014). Flera studier rapporterar att APP och de molekyler som bildas genom avspjälkning underlättar cellens utveckling samt utväxt av nya nervutskott, både i stamceller och i helt utvecklade celler (till exempel nervceller). APP verkar också reglera cellens synapser och deras roll i inlärning och minne. Men APP kan också vara involverat i reglering av blodets levringsförmåga (koagulation).

Som framgår av figur 1 är APP inte ett kompakt glukoprotein utan utdraget och med komplex ytstruktur. För optimal funktion måste APP kontinuerligt omsättas, det vill säga nybildas, vara aktivt, spjälkas av och brytas ned. Flera olika enzymer är aktiva i omvandling och nedbrytningen av APP. Restprodukten β -amyloid, som inte hinner nedbrytas, lagras i form av amyloid i senila plack, ett

slags sopsäckar för utslitet och defekt material som finns utspritt mellan cellerna. Plack med β -amyloid förekommer normalt hos personer över 80 år, men kommer tidigare och är mer omfattande hos personer med Alzheimers sjukdom.



Figur 1. Hypotetisk tredimensionell struktur av amyloid precursor protein (APP) från (Dawkins 2014, publicerad med tillåtelse av Journal of Neurochemistry). Största delen av APP befinner sig utanför cellen och passerar cellens membran vid 'Transmembrane domain' (TMD).

Genetik och Alzheimers sjukdom

Förekomst av demens hos syskon eller föräldrar är en betydande riskfaktor för att drabbas av Alzheimers sjukdom efter 60 års ålder. I början av 1990-talet identifierades att defekt apolipoprotein E (ApoE) ökade risken för inlagring av β -amyloid i senila plack vilket karakteriserar Alzheimers sjukdom. På kromosom 19 finns arvsanlagen för ApoE, vilka kan förekomma i tre olika varianter, benämnda alleler, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ och $\epsilon 4$. Anlaget ApoE $\epsilon 4$ ökar risken för sjukdom och 20-50 % av de som har detta anlag drabbas av Alzheimers sjukdom (Tosto 2013). Enkel uppsättning av ApoE $\epsilon 4$ medför mer än fördubblad risk och dubbel uppsättning av ApoE $\epsilon 4$ medför mer än fem gånger högre risk (Kuusisto 1994).

Förekomst av ApoE $\epsilon 4$ är varken en nödvändig eller tillräcklig orsak för att drabbas av Alzheimers sjukdom. Både miljöfaktorer och andra arvsanlag kan påverka risken att drabbas (Tosto 2013). Sedan sekelskiftet har man identifierat andra arvsanlag, som ökar risken för Alzheimers sjukdom genom påverkan av bildning av amyloida plack, immunsystem/inflammation, lipidmetabolism, respektive hjärncellernas transportsystem. Dessa arvsanlag medför dock var för sig bara en 20 procentig riskökning (Tosto 2013).

Det genetiska arvets betydelse har utvärderats med hjälp av det unikt stora svenska tvillingregistret. Bland 20 000 tvillingar som 1998 fyllt 65 år identifierades 1557 personer med demens. Konkordansen (båda i tvillingparet var drabbade, det vill säga så kallad 'probandwise concordance rate') var 59 % för enäggstvillingar, 32 % för tvåäggstvillingar av samma kön och 24 % för tvåäggs-tvillingar av olika kön (Gatz 2005).

Syfte

Med föreliggande rapport vill vi redovisa det aktuella kunskapsläget vad gäller samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och Alzheimers sjukdom. För ändamålet genomförde vi en systematisk litteraturöversikt samt kvalitetsgranskning av samtliga relevanta artiklar. Metaanalyser och slutsatser baseras på de artiklar som bedömdes ha acceptabel vetenskaplig kvalitet (se sida 8).

Material och metod

Litteratursökning

I samarbete med medicinska biblioteket vid Sahlgrenska universitetssjukhuset genomfördes april 2012 en första sökning i de medicinska databaserna Pubmed, Embase och Arblin. Efter genomgång av de artiklar som kom fram gjordes en kompletterande sökning april 2013. Sökningarna begränsades till publikationer på engelska eller ett skandinaviskt språk. I Pubmed användes för studiedesign MeSH termerna *cohort*, *epidemiol**, *epidemiologic studies*, för sjukdom *Alzheimer*, *Alzheimer disease* och för exponering *employment*, *workplace*, *professions*,

career, career choice, job, occupations, employment, occupational health, occupational medicine, occupational exposure, occupational injuries, occupational diseases samt *Electromagnetic fields*. I Embase och Arblin användes motsvarande söktermer. Detta resulterade i 906 publikationer (varav en del dubletter). Efter granskning av rubriker (och vid behov abstract) identifierades 86 artiklar, som redovisade epidemiologiska originaldata angående samband mellan exponeringar i arbetet och Alzheimers sjukdom. Övriga artiklar berörde bara någon av de aktuella MeSH-termerna men studerade inte samband till arbete. Under läsningen identifierades ytterligare artiklar. Detta gällde framför allt referenser som kompletterade beskrivningen av hur fall identifierats eller kohorter skapats.

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

Kvalitetsgranskning

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

År 2000 publicerade en forskargrupp en checklista för granskning av observationsstudier inför metaanalyser (Stroup 2000). SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) har utvecklat mallar för kvalitetsgranskning av läkemedels- och behandlingsstudier men också för observationsstudier (SBU 2013). GRADE guidelines (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) erbjuder system för kvalitetsrankning av evidens vid systematiska litteraturöversikter, men även dessa har fokus på behandlingsstudier (Guyatt 2011a). I artikelserien belyses vikten av att granska om selektiva urval/bortfall orsakat selektionsbias (Guyatt 2011b) och att det är större sannolikhet att studier som ger signifikanta resultat publiceras än studier med noll-resultat (Guyatt 2011c). Både i behandlingsstudier och i epidemiologiska studier gäller att styrkan av ett identifierat samband ökar om man samtidigt finner en dos-respons effekt (Guyatt 2011d). Baserat på dessa mallar och riktlinjer skapade vi granskningsmallar inför vår genomgång av epidemiologiska artiklars vetenskapliga bevisvärde (evidens) för samband mellan exponeringar i arbete och studerad neurodegenerativ sjukdom, se bilaga 1 och 2.

Mallar för kvalitetsrankning av epidemiologiska studier utifrån vetenskaplig design och hänsyn till bias och confounding publicerades 2003 av Carmel Armon

(Armon 2003). Epidemiologiska studier indelades i fall-kontroll (i sin mest basala utformning innebär detta att studiegruppen bildas från fallen där sjukdomen inträffat, och att dessa fall jämförs vad gäller exponering för riskfaktorer med individer som ej insjuknat, kontroller) respektive kohortstudier (i sin mest basala form bildas studiegruppen primärt från olika exponeringsgrupper varefter utfallet sjukdom studeras; se vidare bilaga 3 och Woodward 2014 för mer kring studie-design). Fem kvalitetsklasser I-V definierades. Klass I implicerar avsaknad av svagheter, vilket är mycket ovanligt vid epidemiologiska studier. Klass II är studier av hög klass och i den gruppen hamnar relativt få epidemiologiska studier. Även studier av klass III har hög vetenskaplig standard med god kontroll över bias och confounding. Studier av klass IV har betydande brister som gör att generella slutsatser inte skall dras utifrån resultaten, medan de metodologiska bristerna för klass V är så stora att inga slutsatser skall dras från resultaten. Betygssättningen kan för samma artikel variera beroende på vilken/vilka exogena (yttre) faktorer som skall analyseras i artikeln ifråga. Armon har ett sådant exempel där hela skalan från II till V använts (Armon 2003). Det kan också vara så att diagnosens säkerhet kan vara olika för olika sjukdomar som analyseras i samma artikel vilket kan orsaka skilda kvalitetsbetyg för artikeln, beroende på vilken sjukdom som är i fokus.

I en annan modell för kvalitetsrankning vid systematiska litteraturgenomgångar poängsätts artikeln utifrån i hur hög grad viktiga metodologiska aspekter beaktats (Santibanez 2007). Detta baserades på 39 frågor som kunde inordnas under sju dimensioner och vid maximal kvalitet ge 111 poäng. Dimensionerna var 1) selektion av fall och kontroller, 2) inklusions- och exklusionskriterier, 3) exponeringsmätning, 4) kontroll av confounders (övriga påverkande faktorer), 5) precision, 6) intern och extern validitet samt 7) förekomst av bias. Rankningen har för Alzheimers sjukdom använts i en systematisk litteraturgenomgång med efterföljande metaanalys (Garcia 2008) och då fick artikeln av bästa kvalitet 63 poäng. Att artiklarna med detta rankningssystem inte nådde högre poäng innebär att en publikation trots allvarliga brister inom en dimension kan samla många poäng inom andra dimensioner och därigenom accepteras som metodologiskt högkvalitativ. Detta innebär att publikationer som vi åsatt Armon klass IV (metodologiskt bristfällig) ändå kunde få hög poäng, till exempel Tyas et al där studiebasen efter ett kraftigt och möjligtvis selektivt bortfall inte på ett relevant sätt kom att avspeglade den allmänna befolkningen (Tyas 2001). Samtliga ovanstående dimensioner samt några till beaktas i Armons system för kvalitetsgranskning, där också absoluta kvalitetskrav ställs för varje dimension.

Vi har i vår granskning av artiklar valt Armons metod för systematisk klassning av artiklarnas evidensvärde (vetenskapliga kvalitet; se bilaga 3). Till skillnad från Armon har vi haft ett betydligt snävare fokus vid granskning av artiklarna nämligen bara faktorer i den faktiska arbetsmiljön. I normalfallet har detta inneburit att artikeln oftast fått enbart en klassificering i skalan I-V. Vi har

också tagit hänsyn till om rökning, alkohol- och dietvanor och andra confounders beaktats i analyserna.

Vi började med att individuellt och blindat för (utan kännedom om) Armons resultat granska cirka 20 artiklar om neurodegenerativ sjukdom. Åtta av dessa visade sig också ha klassats av Armon. En jämförelse av våra klassningar för dessa artiklar med Armons visade total överensstämmelse, fränsett en artikel som Armon gett klass III medan vi, på grund av att exponeringen mättes efter sjukdomsdebut, åsatte artikeln klass V (Bergomi 2002). I vår primära blindade klassning av 14 artiklar skiljde sig åsatt klass mellan LB och LGG (författarna) för två artiklar, skillnaden gällde om de skulle tillhöra klass III eller IV. Efter förnyad gemensam granskning fann vi konsensus. Samma princip har sedan tillämpats vid granskning av övriga artiklar. Om konsensus lett till klass IV har artikeln uteslutits helt, även ur bilaga 4. Om konsensus blivit klass III har artikeln medtagits i metaanalyserna men kan i så fall betraktas som en svagare klass III. I vår sammanställning i bilaga 4 har dessa artiklar betecknats som III- för att redovisa ett sådant övervägande.

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

Det skall i sammanhanget tilläggas att Armons klassificering även använts av Sutedja (Sutedja 2009) och det som utmärker denna tillämpning av Armons klassning är att Sutedja för nästan alla artiklar hamnat ett steg lägre i klassningen än vad både Armon och vi gjort. Med vår gräns för inklusion (steg III eller bättre) och Sutedjas granskningsresultat hade praktiskt taget inga artiklar accepterats för våra metaanalyser. De flesta kriterier a-1 i bilaga 3 är relativa varför tillämpningen av kriterierna alltid innehåller ett mått av subjektiv bedömning. Eftersom syftet med kvalitetsgranskningen var att på ett enhetligt sätt särskilja artiklar med acceptabel vetenskaplig kvalitet från övriga försökte vi att konsekvent tillämpa samma måttstock vid granskning av alla artiklar. Sutedja har tillämpat en strängare måttstock, men då kunde inte heller artiklarna särskiljas.

Metaanalys och metodik

I bilaga 4 presenteras översiktligt de artiklar av hög vetenskaplig standard och design som resultaten av vår litteraturgenomgång baseras på. Resultaten från de enskilda studier vi gått igenom redovisas också i form av metaanalyser. Detta avsnitt redovisar i korta drag de begrepp som vi använt i metaanalysen för presentation och analys.

De utfallsmått vi använt för analys kan översiktligt beskrivas som en form av Relativ Risk (RR), ett begrepp som med den låga incidens/prevalens som förekommer med denna diagnos kan innefatta utfallsmått som t.ex. oddskvoter (OR). Vi kommer alltså konsekvent att beteckna riskmättet/riskskattningen som

RR, och för en närmare specifikation av bakgrunden till hur detta riskmått kommit fram i de enskilda studierna hänvisas till originalreferensen i referenslistan.

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

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

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

Förekomsten av ett skevt urval av studier i form av 'publication bias' där studier som uppvisar statistiskt signifikanta resultat kan ha större sannolikhet att bli publicerade i vetenskapliga tidskrifter än studier som icke uppvisar statistisk signifikans har utvärderats med 'funnel plots'. Man kan från figurens grad av asymmetri få en uppfattning av om en sådan snedvridning av urval till publicering

kan ha förekommit. Vi har också kompletterat figuren med två statistiska test av 'publication bias'.

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

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

Kvalitetsklassning

Vi accepterade endast artiklar där Alzheimers sjukdom behandlades separat och inte sammanslaget med andra demenssjukdomar. Kriterierna för metodologiskt relevanta artiklar med originaldata (Armon klass I-III) uppfylldes av 31 studier, varav dock ingen uppfyllde kriterierna för Armon klass I (Armon 2003). Av dessa var 11 fall/kontroll-studier (Feychting 1998, Fratiglioni 1993b, Graves 1998, Graves 1999, Kukull 1995, Noonan 2002, Savitz 1998b, Seidler 2007, Smyth 2004, Sobel 1995, the Canadian Study of Health and Aging 1994), 19 studier med kohort design (Andel 2010, Andel 2005, Baldi 2003, Bickel 2009, Feychting 2003, Helmer 2001, Håkansson 2003, Johansen 1998, Johansen 2000, Karp 2004, Kroger 2008, Kukull 2002, Qiu 2003, Qiu 2004, Roosli 2007, Savitz 1998a, Sorahan 2007, Stampfer 2009, Wang 2012) och en tvärsnittstudie (Park 2005). I bilaga 4 finns sammanfattning och kvalitetsvärdering av respektive studie.

Övriga 19 artiklar med originaldata hade så stora metodologiska svagheter att det inte var relevant att dra generaliserbara slutsatser av de resultat som presenterades; Armon klass IV (Beard 1992, Chandra 1987, Davanipour 2007, Gauthier 2001, Harman 2003, Lehman 2012, Ravaglia 2002, Rovio 2007, Salib 1996, Schulte 1996, Shalat 1988, Sobel 1996b, Tyas 2001), Armon klass IV-V (Amaducci 1986, Gun 1997, Heyman 1984, Li 1992, O'Flynn 1987) och Armon klass V (French 1985).

Resultat

Risk- och friskfaktorer utan direkt koppling till exponeringar i arbetet

Ålder och kön

Eftersom Alzheimers sjukdom blir allt vanligare med tilltagande ålder måste hänsyn till ålder alltid beaktas i epidemiologiska analyser (Gao 1998). Alzheimers

sjukdom är vanligare hos kvinnor än hos män, men i de flesta studier förklaras detta av att man inte justerat för att kvinnor lever längre än män (McDowell 2001).

Rökning

En systematisk litteraturöversikt med metaanalys av 19 studier visade ett förhöjt sammanvägt riskmått för Alzheimers sjukdom hos rökare jämfört med icke-rökare RR 1,79 (95 % konfidensintervall 1,43-2,23; Anstey 2007). Även passiv rökning, det vill säga exponering för 'environmental tobacco smoke', verkar i högre utsträckning ha förekommit hos personer som drabbats av Alzheimers sjukdom (Chen 2011).

Alkohol

En systematisk litteraturöversikt med metaanalys av sex studier visade att Alzheimers sjukdom var mindre vanligt bland personer som drack lite eller måttligt med alkohol jämfört med absolutister RR 0,72 (95 % konfidensintervall 0,61-0,86). Personer som drack mycket hade samma risk som absolutister (Anstey 2009). Det kan inte uteslutas att detta resultat kan bero på att en del personer som nu inte dricker alls tidigare druckit mycket och slutat sedan de fått negativa hälsoeffekter, däribland kognitiv påverkan (Davignus 2011). En annan förklaring kan vara det under senare år beskrivna generella biologiska fenomenet *hormesis*. Det innebär att exponering för låga nivåer av toxisk substans kan inducera (sätta igång) ökning av biologiska skyddsmekanismer, medan högre nivåer har toxiska effekter (Calabrese 2010).

Kost och vitaminer

Andra studier visar att hos personer som har måttligt till högt intag av frukt och grönsaker är Alzheimers sjukdom i högre åldrar hälften så vanligt jämfört med de som hade lågt intag (Dai 2006, Hughes 2010). Det fanns inga entydiga samband mellan Alzheimers sjukdom i relation till konsumtion av fett och fisk (Davignus 2011). Samband mellan D-vitaminbrist och Alzheimers sjukdom har undersökts i en metaanalys av tio studier som visade på sänkta nivåer av D-vitamin hos de som drabbats av sjukdom (Annweiler 2013). I en översiktsartikel har också ett flertal andra kostfaktorer samband med Alzheimers sjukdom studerats och "medelhavskost" verkade minska risken för Alzheimers sjukdom (Hu 2013).

Övervikt

I en amerikansk kohort kunde knappt 1500 personer >65 år följas upp (Luchsinger 2012). Alzheimers sjukdom var mer än dubbelt så vanlig bland personer i högsta kvartilen av höft-midje-kvot jämfört med personer i den lägsta kvartilen (riskskattning i form av en Hazard Ratio 2,5; 95 % konfidensintervall 1,3-4,7). Uppföljning efter 21 år av en svensk kohort på knappt 1500 personer äldre än 65 år visade ökad risk för Alzheimers sjukdom hos personer som i medelåldern haft högt Body Mass Index, BMI (Kivipelto 2005).

Fysisk aktivitet

I en systematisk litteraturoversikt av fysisk aktivitet och Alzheimers sjukdom har metaanalys utförts av nio kohortstudier av acceptabel vetenskaplig kvalitet. Hög aktivitet var kopplat till lägre risk med sammanvägt riskmått 0,72 (95 % konfidensintervall 0,53-0,98) (Daviglius 2011).

Samband till exponering för elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet

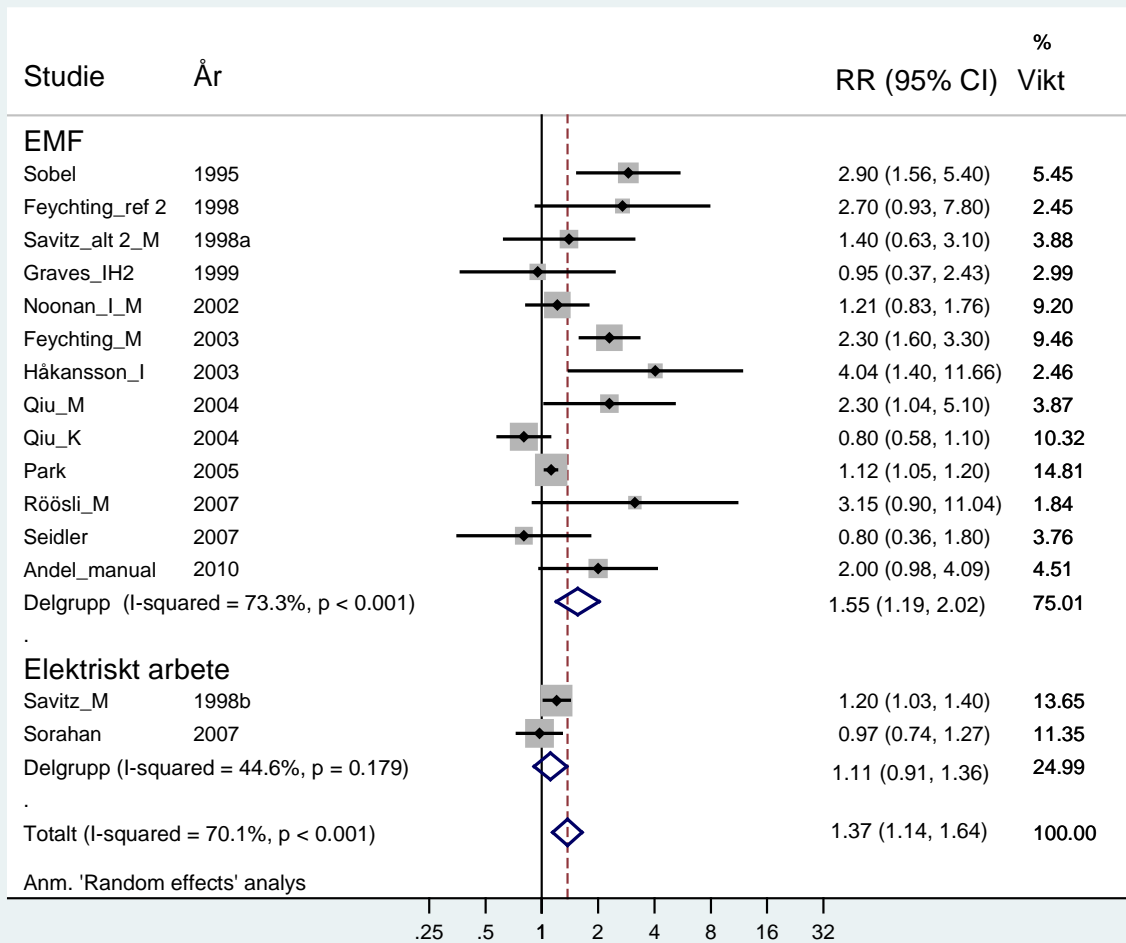
Exponering för elektriskt arbete (EA) och elektromagnetiska fält (EMF) har i många publikationer diskuterats som en möjlig orsak till Alzheimers sjukdom (se vidare under diskussion i avsnittet om metaanalyser). De flesta publikationerna har fokuserat på att bara studera exponering för EMF (Andel 2010, Feychting 1998, Feychting 2003, Graves 1999, Håkansson 2003, Johansen 1998, Johansen 2000, Noonan 2002, Qui 2004, Röösli 2007, Savitz 1998a, Seidler 2007, Sobel 1995, Sorahan 2007) men i några publikationer har man också studerat exponering för EA (Johansen 2000, Park 2005, Savitz 1998b). Figur 2 redovisar metaanalys av alla publikationer av Armon klass II-III där riskskattningar för EA/EMF presenterats med undantag för två studier som endast inkluderade Alzheimers sjukdom med debut före 65 års ålder (Johansen 1998, Johansen 2000).

Den sammanvägda riskskattningen för alla publikationerna blev 1,37 (95 % konfidensintervall 1,14-1,64), se figur 2. I figuren anges ett mått på studieheterogenitet (I^2) på 70,1 % vilket indikerar en förhöjd heterogenitet, det vill säga inkluderade studier skiljer sig åt med mer än en rent slumpmässig variation vid skattningen av riskmättet vilket gör att det sammanvägda resultatet skall tolkas med viss försiktighet. När Johansens två studier inkluderades i metaanalysen blev den sammanvägda riskskattningen 1,33 (95 % konfidensintervall 1,12-1,56).

Av figur 2 framgår också utfall utifrån stratifiering efter typ av exponering för elektricitet som EMF (där vi inte skiljer på om den baserades på professionell 'Job Exposure Matrix' eller på skattning av EMF utifrån yrkestillhörighet) eller som arbete med elektricitet (även här utifrån yrkestillhörighet). Den skattade risken (RR) var statistiskt signifikant förhöjd vid exponering för EMF (1,55; 95 % konfidensintervall 1,19-2,02) medan exponeringen baserad på erhållen information om arbete med elektricitet (kraftverk, el-installationer, etcetera) gav ett lägre, ej statistiskt signifikant, värde (1,11; 95 % konfidensintervall 0,91-1,36).

Analysen gjordes också separat för män och kvinnor. Sammanvägt riskmått vid exponering för EMF/EA var för män 1,59 (95 % konfidensintervall 1,16-2,19) medan för kvinnor med endast en studie (Qui 2004) var riskmättet 0,80 (95 % konfidensintervall 0,58-1,10).

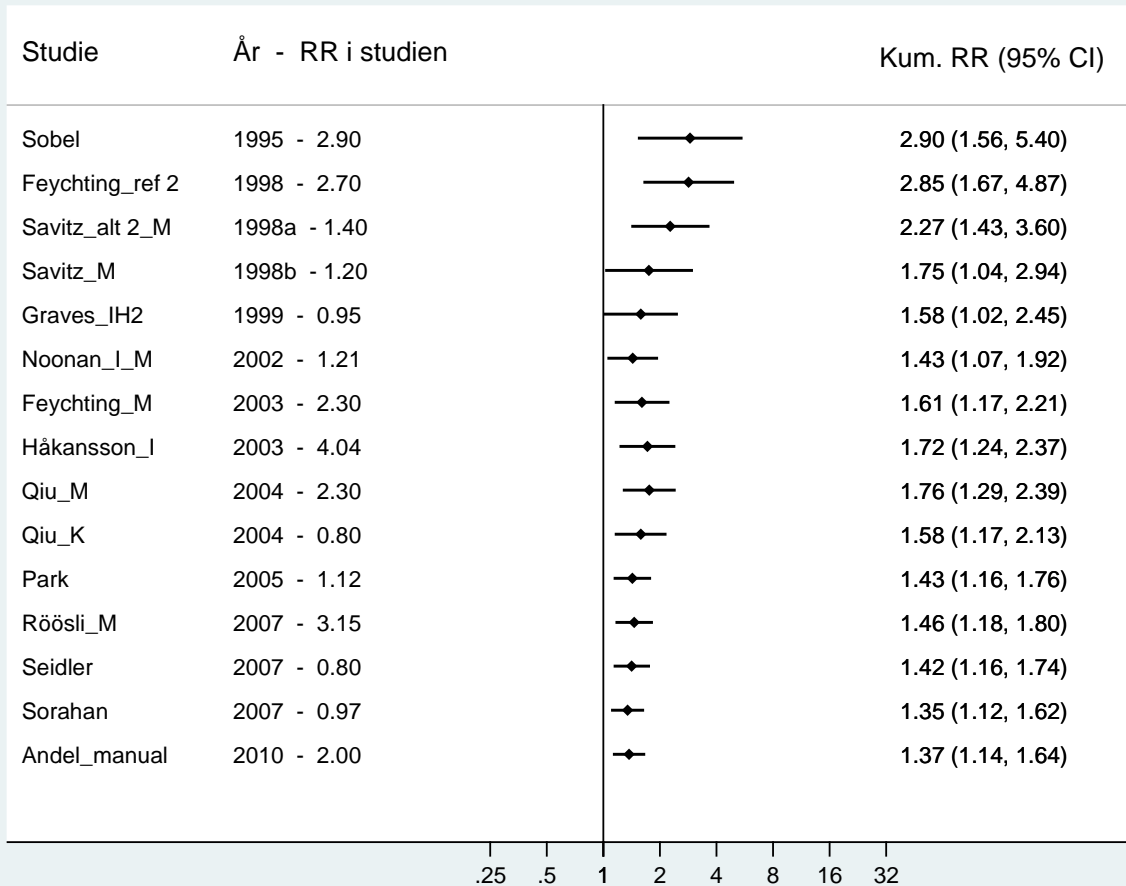
Metaanalys där resultaten för åren 1995-2010 kumuleras i beräkningen av RR visade successiv reduktion av riskskattningen från 2,90 till 1,37, se figur 3, det vill säga de högre kumulativa skattningarna av RR från periodens början minskar betydligt när de studier som publicerats vid periodens slut får inverka på det sammanfattande resultatet.



Figur 2. Metaanalys där samband studerats mellan Alzheimers sjukdom och exponering för EMF respektive arbete med elektricitet. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för typ av exponering. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armon klass II-III.

Den finansieringskälla som studien utnyttjat användes som stratifieringsvariabel med fyra olika kategorier: 1) Allmän fond, 2) Patientförening (motsvarande), 3) Industri (motsvarande) samt 4) Oklart redovisat eller ej redovisat alls. Då denna stratifiering medfört att antalet studier i de olika strata blivit lågt (i något fall endast en studie) redovisas enbart riskskattningen RR per stratum. För allmän fond blev RR 1,87, för patientförening 1,45, för industri 2,24 samt för oklart redovisade 1,14.

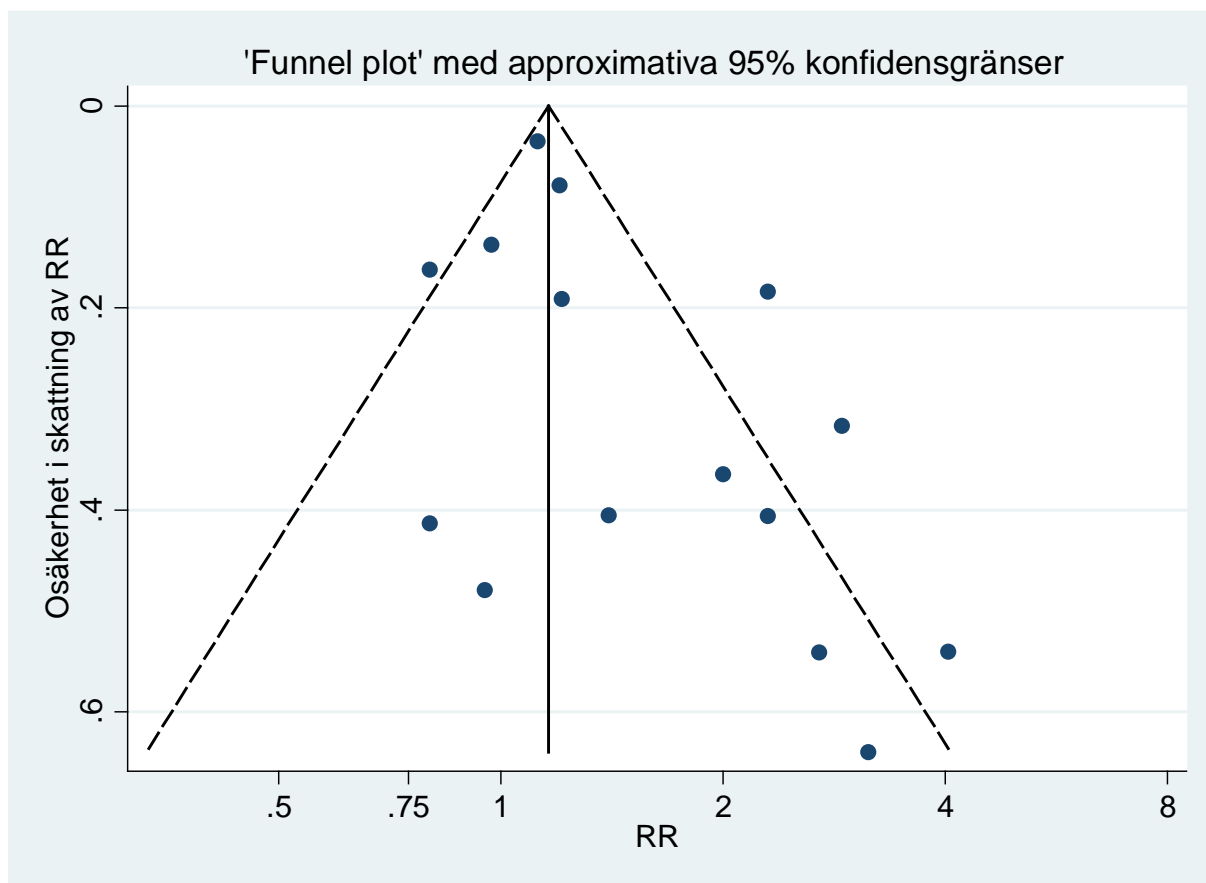
'Funnel plot' i figur 4 samt Egger's test ($p=0,048$) och Begg's test ($p=0,18$) indikerar möjlighet för 'publication bias'. Figuren uppvisar en svag asymmetri med fler artiklar belägna på den högra delen av spridningsdiagrammet. Figuren visar också att de största studierna (det vill säga riskkvoten baseras på ett stort antal deltagare) inte indikerar ökad risk för Alzheimers sjukdom efter exponering för EMF/elektricitet.



Figur 3. Metaanalys där samband mellan Alzheimers sjukdom och exponering för EMF/elektricitet studerats. Analysen är här presenterad kumulativt, det vill säga framräknade riskskattningar (Relativ Risk) har beräknats från första studie (1995) med upprepad kumulativ beräkning av riskskattning då resultat från tillkommande studier kunnat adderas till de tidigare genomförda.

Samband till pesticider, övriga kemikalier och metaller

Exponering för pesticider, övriga kemikalier och metaller har studerats i ett fåtal artiklar av acceptabel kvalitet. Studierna har publicerats under perioden 1994 till 2005 varför inga helt aktuella resultat finns tillgängliga. Exponeringarna har värderats med hjälp av frågeformulär/intervjuer. Tre studier har tagit upp exponering för pesticider (CSHA 1994, Baldi 2003 och Park 2005). Sammanvägt riskmått blev 1,17 (95 % konfidensintervall 0,83-1,66). Övriga kemikalier har undersökts i fyra studier (CSHA 1994, Kukull 1995, Graves 1998, samt Park 2005) med sammanvägt riskmått 1,52 (95 % konfidensintervall 1,00-2,31). För metallexponering finns tre studier av acceptabel kvalitet (Graves 1998, Park 2005 och Stampfer 2009). Det sammanvägda riskmättet blev 0,97 (95 % konfidensintervall 0,91-1,04).



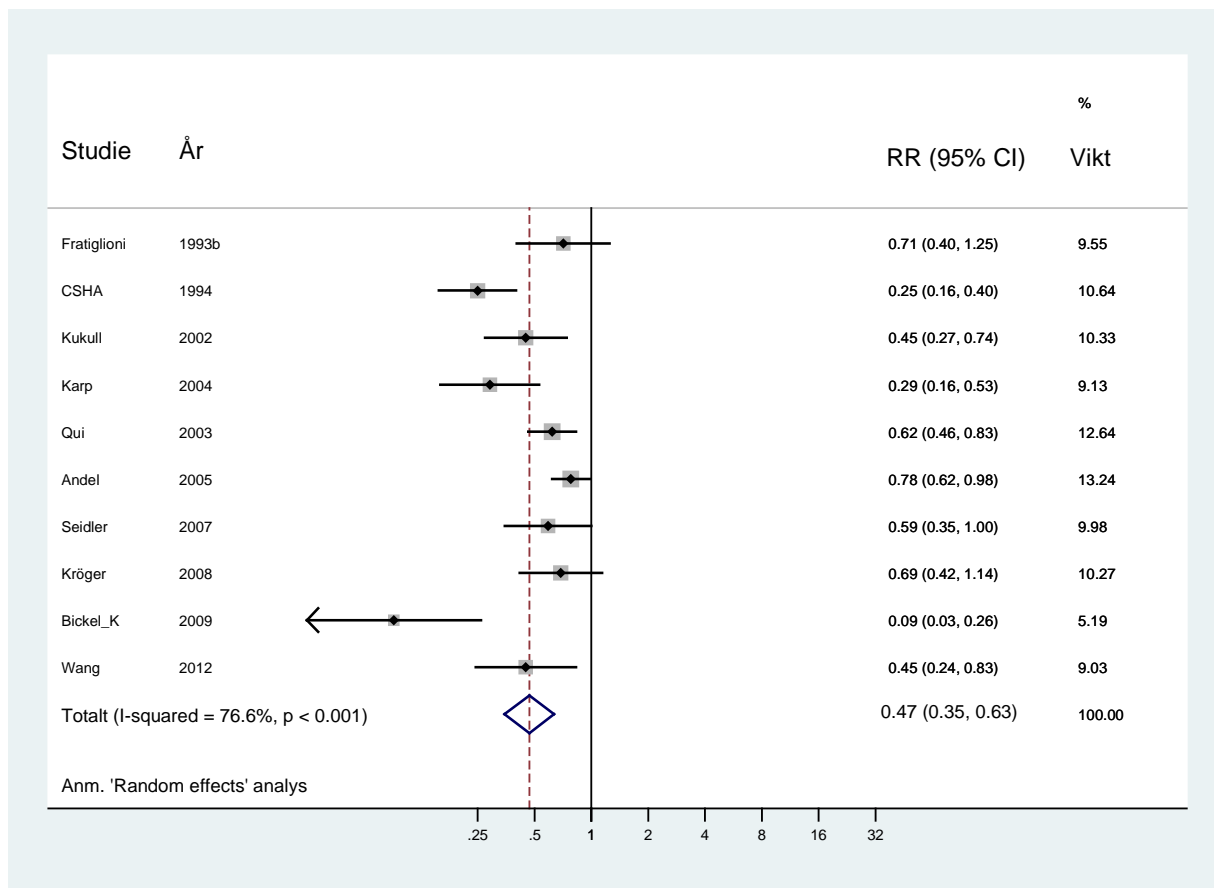
Figur 4. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de 15 publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 3.

Samband till utbildning och kognitivt arbete

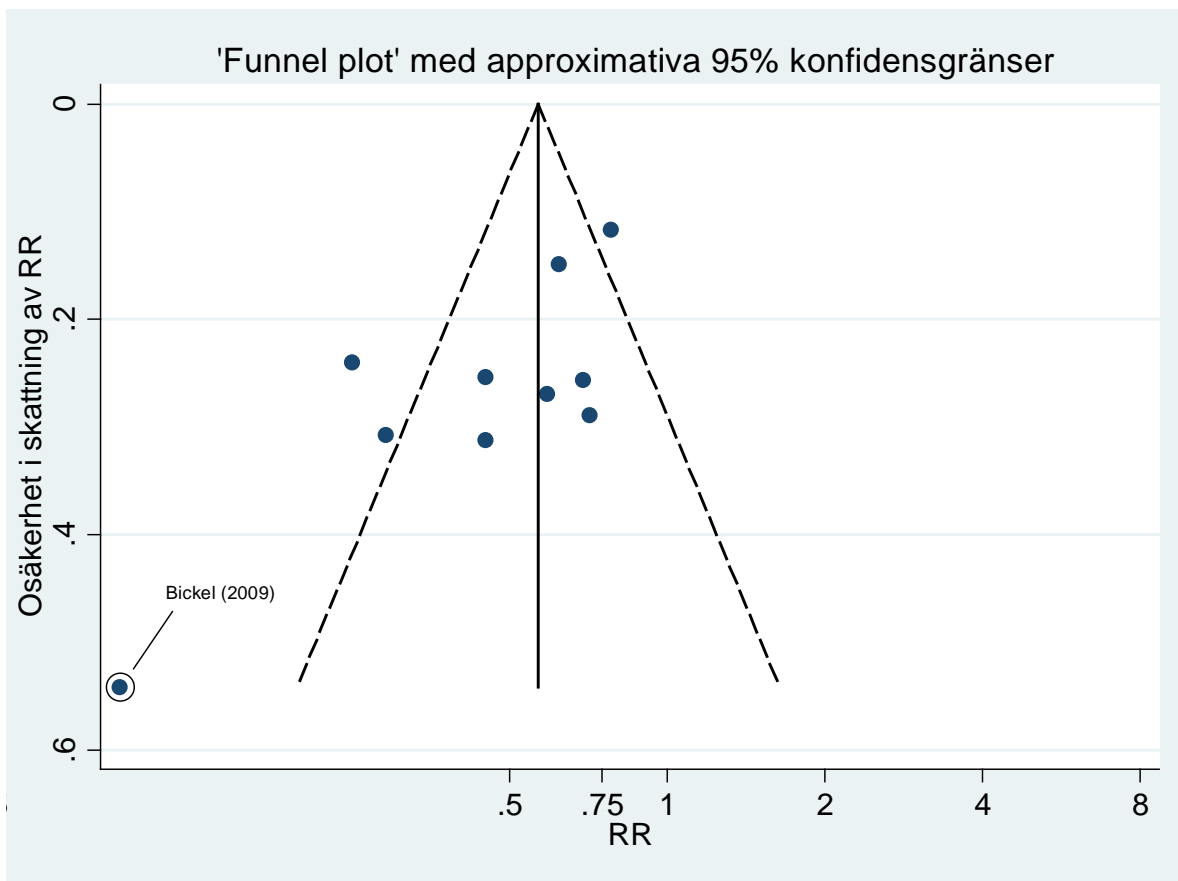
I elva studier har samband mellan utbildningsnivå och arbetets komplexitet värderats i relation till Alzheimers sjukdom (Andel 2005, Bickel 2009, CSHA 1994, Fratiglioni 1993b, Helmer 2001, Karp 2004, Kröger 2008, Kukull 2002, Qui 2003, Seidler 2007, Wang 2012), se figur 5. Inför alla analyser med denna exponering har de riskskattningar som ej haft låg utbildning och/eller låg komplexitet som referenskategori räknats om så att låg utbildning och/eller låg komplexitet är referenskategori. Denna omräkning har gjorts med en matematisk invertering så att en RR på t.ex. 1,5 i stället blivit 1/1,5 det vill säga 0,67, och vi har gjort samma omräkning för konfidensintervallens ändpunkter. Det bör noteras att Helmer inte har redovisat riskestimat numeriskt vad gäller Alzheimers sjukdom utan enbart noterat att Alzheimers sjukdom inte var relaterat till någon specifik yrkesgrupp. Denna artikel är därför inte medtagen i de fortsatta metaanalyserna. Man kan dock finna att för diagnosen demens så redovisar Helmer en RR på 0,66 (95 % konfidensintervall 0,48-0,91) för 'white collar' gentemot 'blue collar'.

Sammanvägt riskmått var 0,47 (95 % konfidensintervall 0,35-0,63) och skiljde sig inte nämnvärt mellan kohort- och fall/kontroll-studier. Samtliga publikationer visade att Alzheimers sjukdom är mindre vanligt bland personer med högre utbildningsnivå, arbete som medför mer kognitiva krav eller interaktion med människor. Mått på studieheterogenitet (I^2) var 76,6 % vilket indikerar en förhöjd heterogenitet. En känslighetsanalys med exklusion av studien med det lägsta riskmåttet (Bickel 2009) gav sammanvägt riskmått 0,52, det vill säga även övriga studier visade att kognitivt arbete halverar risken för Alzheimers sjukdom.

Metaanalys utfördes också med stratifiering utifrån vetenskaplig kvalitet. Sammanvägt riskmått var för Armon klass III studier (Fratiglioni 1993b, Seidler 2007, Kröger 2008) 0,66 (95 % konfidensintervall 0,49-0,90) och för Armon klass II studier (Andel 2005, Bickel 2009, CSHA 1994, Karp 2004, Kukull 2002, Qui 2003, Wang 2012) 0,39 (95 % konfidensintervall 0,26-0,60).



Figur 5. Metaanalys där samband studerats mellan Alzheimers sjukdom i relation till utbildningsnivå, kognitiva krav eller interaktion med människor som arbetet medför. Studierna är sorterade efter publiceringsår och analysen är gjord med en 'random effects' modell. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armon klass II-III.

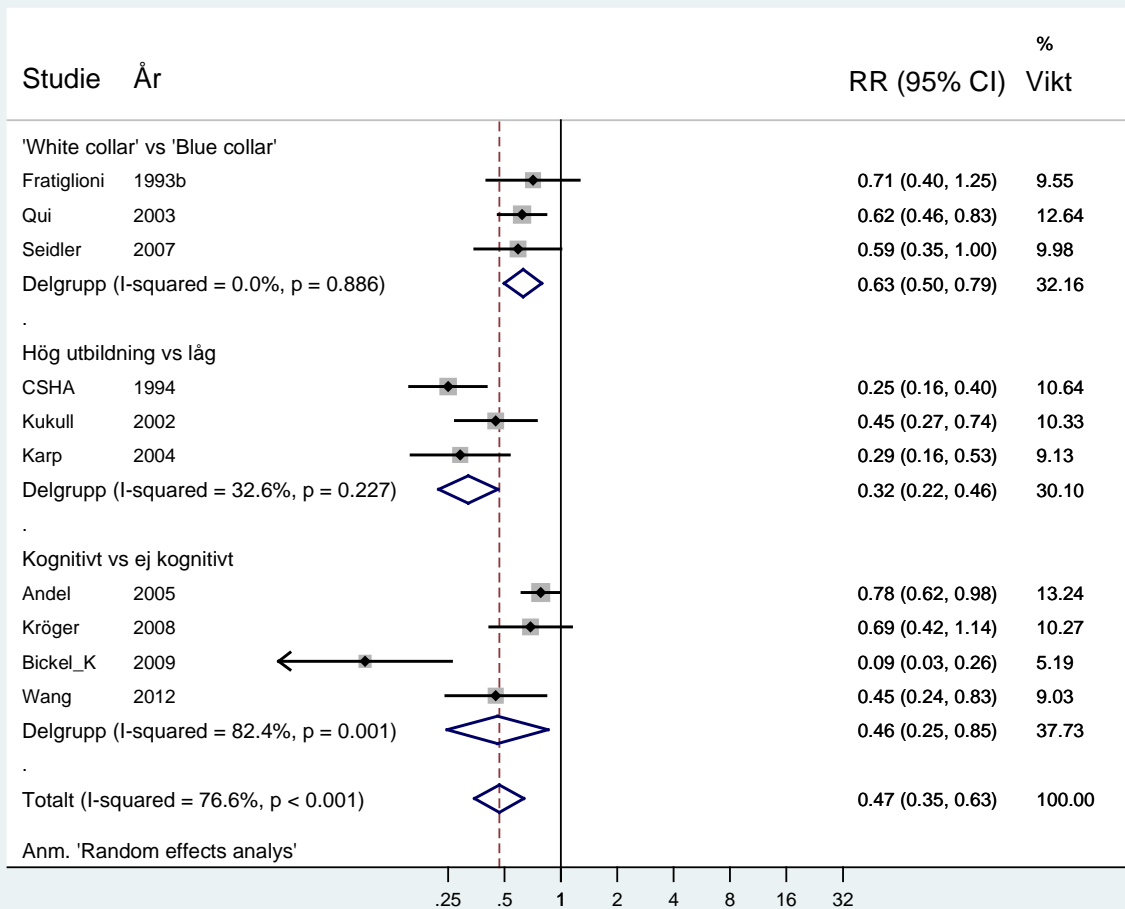


Figur 6. Underlag för en bedömning av en eventuell 'publication bias' i form av en 'funnel plot' över de 11 publicerade riskskattningar som redovisats i metaanalysen i figur 5. Bickels studie (2009) är markerad.

Det har inte varit möjligt att redovisa eventuella könsskillnader då det är endast en studie, Bickel (2009), som har analyserat ett specifikt kön, i det fallet kvinnor. Övriga studier har blandade studiegrupper utan att ange specifika riskskattningar för män och kvinnor.

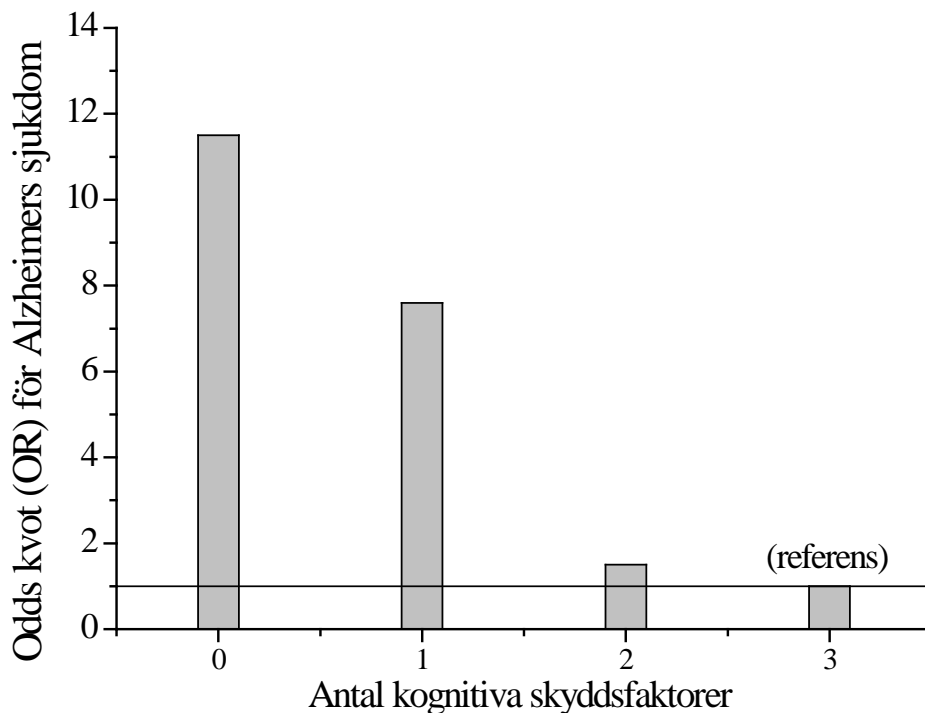
'Funnel plot' i figur 6 samt Egger's test ($p=0,02$) och Begg's test ($p=0,25$) indikerar en viss sannolikhet för 'publication bias'. Figuren uppvisar tydlig asymmetri med fler artiklar belägna på den vänstra delen av spridningsdiagrammet, som innebär lägre risk för exponerade. Om Bickels studie (längst ned till vänster i figuren) exkluderas blir Egger's test ($p=0,07$) och Begg's test ($p=0,53$), således ingen lika påtaglig 'publication bias'.

I figur 7 redovisas riskkvoter för Alzheimers sjukdom där publikationerna kategoriserats utifrån innehåll (kroppsarbete/'blue-collar' jämfört med tjänstemän/'white collar'), utbildningsnivå och arbetets komplexitetsgrad/kognitivt arbete. Störst skyddseffekt hade hög utbildningsnivå där den sammanvägda riskskattningen blev 0,32 (95 % konfidensintervall 0,22-0,46). Referensgrupperna är 'blue collar', låg utbildning och ej kognitivt eller låg komplexitetsgrad.



Figur 7. Metaanalys där samband studerats mellan Alzheimers sjukdom i relation till utbildningsnivå och de kognitiva krav eller interaktion med människor som arbetet medför. Analys med en 'random effects' modell med stratifiering för typ av exponering. Inkluderade artiklar är kvalitetsbedömda som tillhörande Armon klass II-III.

Utbildningsnivå ingår också som en av tre variabler i en välgjord prospektiv studie omfattande 442 tyska nunnor inom ramen för 'The Bavarian schools sisters study' (Bickel 2009). Vid uppföljning efter i genomsnitt 54 år hade 104 drabbats av demens varav 60 uppfyllde kriterierna för Alzheimers sjukdom. Risken för Alzheimer var statistiskt signifikant förhöjd hos personer med a) låg utbildningsnivå, b) avsaknad av yrkesutbildning respektive c) om de inte haft arbetsledande uppdrag. Man kan också beskriva detta som att skyddsfaktorer för Alzheimers sjukdom är hög utbildningsnivå, yrkesutbildning och chefsbefattning. En illustration av detta ges i figur 8 där frånvaro av skyddsfaktorer ger mycket högre risk än om alla tre skyddsfaktorerna är närvarande.



Figur 8. Risk för Alzheimers sjukdom vid olika antal skyddsfaktorer av kognitiv karaktär (högre utbildning än grundskola, yrkesutbildning, chefsuppdrag). Varje egenskap ges 1 poäng, index går därmed mellan 0 och 3. Figuren bygger på åldersjusterade data från (Bickel 2009). Vid frånvaro av samtliga skyddsfaktorer är risken mångfaldigt större än om alla tre är närvarande.

Samband till andra exponeringar

Samband till andra yrkesmässiga exponeringar har inte framkommit i publikationer av Armon klass II-III.

Diskussion

Publicerade metaanalyser

Systematiska genomgångar av publicerade originalartiklar har redovisats där epidemiologiska samband mellan riskfaktorer i arbetslivet och Alzheimers sjukdom har värderats (Fratiglioni 1993a, Garcia 2008, McDowell 2001, Santibanez 2007, van Duijn 1992, Vergara 2013) varav två också innehöll metaanalyser (Garcia 2008, Vergara 2013). Båda metaanalyserna utvärderade samband mellan Alzheimers sjukdom och exponering för elektriska och magnetiska fält.

Garcias metaanalys baserades på 27 artiklar (Garcia 2008). Tolv av dessa publikationer uppfyllde ställda metodologiska kvalitetskrav (Santibanez 2007) och tio av dem var av Armon klass II-III (Feychting 1998, Feychting 2003, Graves

1999, Håkansson 2003, Johansen 2000, Noonan 2002, Qiu 2004, Savitz 1998a, Savitz 1998b, Sobel 1995) och två av Armon klass IV (Harmanci 2003, Sobel 1996a). Metaanalysen omfattar både kohortstudier och fall/kontrollstudier. Utfallsparametrar hanterades som Relativ Risk (RR) för kohortstudier eller Odds kvot (OR) för fall/kontrollstudier. Ålder förekom som confounder i alla analyserade artiklar. Kön förekom som confounder och/eller stratifieringsvariabel i de allra flesta artiklar, dessutom fanns utbildning och socioekonomisk status med i några studier, samt enstaka specifik confounder i någon artikel. Sammanvägda riskkvoter med tillhörande 95 % konfidensintervall (CI) beräknades med 'random effect' modeller. 'Publication bias' prövades med 'funnel plots' och Egger's test och var tydligast för fall/kontroll studierna.

En första sammanfattande meta-analys där män och kvinnor ingick med respektive riskkvot och beräknat över alla studier indikerade en kraftig heterogenitet. Analyser separat för kohortstudier gav moderat heterogenitet med $RR = 1,62$ (95 % CI 1,16-2,27). Likaså erhöles moderat heterogenitet för fall/kontrollstudier med $OR = 2,03$ (95 % CI 1,38-3,00).

Författarnas slutsats är att det tillgängliga materialet indikerar en association mellan yrkesmässig exponering för EMF och Alzheimers sjukdom men att det finns stora osäkerheter i metod och analyser.

Vergaras publikation är en omfattande systematisk litteraturöversikt kompletterad med metaanalyser där man har granskat samband mellan exponering för elektriskt arbete respektive elektromagnetiska fält (EL-EMF) och neurodegenerativ sjukdom (Vergara 2013). Sökningar genomfördes via PubMed och kompletterades med manuella sökningar baserade på referenser i redan funna publikationer. Från en potentiell mängd av 974 artiklar accepterades slutligen 42 studier från 40 olika artiklar för att ingå i metaanalysen och 19 av artiklarna behandlade Alzheimers sjukdom. EL/EMF-exponering som risk för Alzheimers sjukdom granskades i 20 studier varav Armon klass II (Andel 2010, Feychting 1998, Feychting 2003, Håkansson 2003, Qiu 2004, Roosli 2007), Armon klass III (Graves 1999, Johansen 2000, Noonan 2002, Park 2005, Savitz 1998a, Savitz 1998b, Seidler 2007, Sobel 1995, Sorahan 2007, Stampfer 2009) och Armon klass IV (Davanipour 2007, Salib 1996, Sobel 1996b). De statistiska analyserna är kompletta och mycket väl genomförda. Det som kan anmärkas på metaanalysen är att några artiklar med relativt svaga design- och metodegenskaper (Armon klass IV) har inkluderats.

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

För Alzheimers sjukdom gav den sammanfattande 'random effects' modellen $RR = 2,15$ (95 % konfidensintervall 1,52-3,06), alltså fördubblad risk vid EMF exponering. Det fanns en betydande heterogenitet för de ingående skattningarna beroende på studiedesign, exponeringsvariabler, anslagsgivare med mera. Detta analyserades genom 12 olika stratifierade analyser. Vad gäller 'publication bias' upptäcktes en viss asymmetri i de 'funnel plots' som togs fram, och det var främst de mindre studierna som uppvisade en tendens för redovisning av enbart förhöjda riskskattningar.

Sammanfattningsvis fann man förhöjda sammanvägda riskmått men också en betydande heterogenitet, som åtminstone delvis förklaras av metodologiska skillnader mellan olika studier, oklar klassifikation av sjukdom samt bristfälliga exponeringsdata. Sambanden var starkare när faktiska exponeringsnivåer uppmätts jämfört med yrkestitlar. Författarnas slutsats var att de observerade sambanden sannolikt delvis förklarades av 'publication bias'.

Styrkor och svagheter med metaanalyser som metod för att påvisa samband

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

Men metoden är behäftad med potentiella svagheter och resultaten får alltid tolkas med försiktighet. Centralt är givetvis att de studier som inkluderas i metaanalysen har uppnått en acceptabel kvalitetsnivå i centrala vetenskapliga aspekter. En annan potentiell svaghet i många metaanalyser, inkluderande även de som vi fullgjort, är att de oftast inte kan ske med direkt användning av individdata från de ingående studierna. Vi har precis som i de metaanalyser som nämnts ovan fått utnyttja redan framräknade riskskattningar från de enskilda studierna och sedan fastställa ett sammanfattande mått på en syntes av dessa mått. I vissa fall har detta inneburit att antalet ingående riskskattningar i de metaanalytiska beräkningarna kan vara i storleksordningen 5-10 stycken olika värden (ett värde, det vill säga en RR, per inkluderad studie), medan det för oss ej tillgängliga individmaterialet som gett underlag till dessa RR kan vara flera hundratals individer eller ännu mera. Man kan sammanfatta med att karakterisera våra beräkningar som en form av ekologisk analys, i enlighet med Morgensterns terminologi (Morgenstern 2008). Även om vi med adekvat viktning av de tillgängliga riskskattningarna kan erhålla betydligt högre precision (snävare konfidensintervall) för den sammanvägda riskskattningen än för riskskattningarna i de enskilda studierna så är vi i flera aspekter bundna av att vi endast har redan

uträknade riskskattningar att basera våra sammanfattande analyser på. I vissa av våra statistiska test så är det dessutom antalet studier och inte antalet individer som styr styrkan i testen. Ett speciellt problem är att vi inte kan inkludera ytterligare faktorer ('confounders') i modellerna eller ändra formen för hur hänsyn skall tas till dessa variabler. Vi kan se att i vissa av de artiklar vi inkluderat så har confounders som ålder, kön och rökning inkluderats vid framräkning av riskmått, men exakt i vilken form kan vara svårt att utläsa. Det kan alltså finnas en kvarstående osäkerhet här vid tolkningen av resultaten. Flera av dessa potentiella problem kan undvikas eller åtminstone minskas betydligt om man får möjlighet att genomföra metaanalys på sammanslagna ('poolade') individmaterial men det är inte så vanligt att denna möjlighet yppar sig. I vår genomgång har det inte varit möjligt.

Felkällor

Olika former av skevhet vid urval kan oftast förklara heterogena resultat. Samband kan uppkomma/öka genom systematiska fel medan de minskar när felklassificeringar inte är systematiska (non-differential). Nedan följer en genomgång av de viktigaste felkällorna som vi identifierat i aktuella studier.

Alzheimerdiagnosens validitet

Diagnosen baseras på långsamt tilltagande förlust av minne och kognitiv förmåga samt avsaknad av tecken på andra sjukdomar i hjärnan (se avsnittet om diagnostik sida 2). I en retrospektiv studie undersöktes hjärnan på 243 avlidna personer som några år tidigare remitterats till specialist på grund av minnesstörning. Baserat på primär diagnos enligt NINCDS-ADRDA-kriterierna vid första undersökningstillfället beräknades sensitiviteten till 44 % och specificiteten till 66 % (de Jager 2010). Tidigt i förloppet är risken för överdiagnostik större, men ju längre tid som går desto säkrare blir diagnosen, det vill säga specificiteten ökar. På samma sätt är det lättare att missa en Alzheimer diagnos i tidiga stadier av sjukdomsprocessen, det vill säga sensitiviteten är lägre men ökar med tilltagande sjukdomsutveckling.

I bilaga 4 anges också om diagnosen Alzheimers sjukdom baseras på dödsbevis, diagnos från vård (sluten/öppen), eller på undersökning av specialist på demenssjukdomar. Teoretiskt borde diagnosen vara bäst säkerställd i dödsbevisen, men det är avhängigt kompetensen hos den läkare som utfärdat dödsbeviset. Sannolikt är diagnostisk säkerhet ofta lägre för vårdtillfällen i öppen eller sluten vård, vilka ofta orsakas av andra åldersrelaterade sjukdomar och diagnosen Alzheimer kan vara satt utan sofistikerad diagnostik. Högst diagnostisk säkerhet kan förväntas när diagnosen baseras på anamnes, kognitiva tester och undersökning av specialist på demenssjukdomar. Det senare gäller för samtliga studier där samband mellan kognitivt arbete och Alzheimers sjukdom studerats, se figur 7.

Om studerad exponering är associerad till andra sjukdomar som medför nedsatt minne och kognitiv funktion så kan aktuella resultat påverkas av bristande

specificitet och sensitivitet. Av tabell 1 framgår att riskskattningarna för samband mellan elektriska fält eller elektriskt arbete och Alzheimers sjukdom är av ungefär samma storlek som för andra demenssjukdomar. Detta innebär att resultaten av presenterade metaanalyser inte verkar påverkas kraftigt av eventuella felklassificeringar avseende orsak till demensen, men vi har inte tillgång till fler studier än dessa för att bli mer säkra på denna slutsats.

Däremot verkar arbete som medför högre kognitiva krav vara en något större skyddsfaktor vid Alzheimers sjukdom än vid andra typer av demens, se tabell 2. Detta medför att den faktiska skyddseffekten visavi Alzheimers sjukdom kan vara något större än vad som framgår av presenterade metaanalyser.

Exponeringsinformation från närstående

I kohortstudier inhämtas information om exponering innan personen drabbats av sjukdom. Detta är särskilt värdefullt vid studie av en sjukdom med nedsatt minne såsom Alzheimers. Nitton av aktuella trettioen publikationer har kohortdesign. Av de övriga var 11 fall/kontrollstudier där information angående exponering begränsas av hur bra personens minne är. Därför kompletteras ofta informationen med att närstående också tillfrågas. Trovärdigheten (validiteten) av information från närstående till patienter med Alzheimers sjukdom har undersökts och visat sig vara mycket god inte minst angående uppgifter om yrkesexponeringar (kappa >0,6) (Villanueva 2006). I en studie inhämtades all information angående yrkesexponering från närstående till både fall och kontroller (The Canadian Study of Health and Aging 1994).

Artikel	Årtal	AD		Vaskulär demens		All demens (inkl AD)	
		RR	95 % konfidensintervall	RR	95 % konfidensintervall	RR	95 % konfidensintervall
Feychting	1998	2.7	0.9-7.8			3.8	1.4-10.2
Qui	2004	2.3	1.0-5.1			2.0	1.1-3.7
Rössli	2007	3.15	0.90-11.04			1.96	0.98-3.92
Seidler	2007	0.8	0.4-1.8	1.0	0.4-2.3		

Tabell 1. Riskskattningar av exponering för elektriska fält eller elektriskt arbete i aktuella epidemiologiska studier av Alzheimers sjukdom (AD) där skattningar också finns för Vaskulär demens eller alla fall av demens (inklusive Alzheimers sjukdom).

Artikel	Årtal	AD		Vaskulär demens		All demens (inkl. AD)	
		RR	95 % konfidensintervall	RR	95 % konfidensintervall	RR	95 % konfidensintervall
Kukull	2002	0.45	0.27-0.74	0.97	0.46-2.04		
Qui	2003	0.62	0.46-0.83			0.67	0.50-0.83
Karp	2004	0.29	0.16-0.53			0.42	0.26-0.67
Andel ^{a)}	2005	0.78	0.62-0.98			0.84	0.71-1.0
Seidler	2007	0.59	0.35-1.00			0.62	0.40-1.00
Kröger ^{a)}	2008	0.69	0.42-1.14	0.36	0.15-0.90	0.66	0.44-0.98
Bickel	2009	0.09	0.03-0.26			0.11	0.05-0.25

^{a)} Riskskattning för interaktion med människor

Tabell 2. Riskskattningar av kognitivt arbete i aktuella epidemiologiska studier av Alzheimers sjukdom (AD) där skattningar också finns för Vaskulär demens eller alla fall av demens (inklusive Alzheimers sjukdom). Låg utbildning/låg komplexitet är referensgrupp vid alla riskskattningar, i vissa fall efter omräkning av riskskattningarna i referensartikeln.

Samband till elektromagnetiska fält eller arbete med elektricitet

Våra metaanalyser baseras på tolv publikationer av god vetenskaplig kvalitet där samband mellan Alzheimers sjukdom och exponering för elektromagnetiska fält (EMF) studerats. Den sammanvägda riskskattningen var 1,55 (95 % konfidensintervall 1,19-2,02). Detta kan jämföras med Garcias metaanalys som baserades på 27 publikationer där de sammanvägda riskskattningarna var 1,62 för kohortstudier och 2,03 för fall-kontrollstudier (Garcia 2008). Epidemiologen Martin Röösli har kommenterat resultaten av Garcias metaanalys och identifierat både svagheter och styrkor (Röösli 2008). Baserat på metaanalysens artiklar och ytterligare ett par publikationer var hans slutsats att den sammanvägda förhöjda risken knappast kunde förklaras av metodologiska brister utan indikerade att ett samband kan finnas. Vergaras metaanalys baserades på 20 publikationer med sammanvägd riskskattning 2,15 (Vergara 2013). I sin konklusion menar Vergara att påvisade brister i diagnostiken av Alzheimers sjukdom gör att man inte skall dra några säkra slutsatser kring samband till elektromagnetiska fält.

Till skillnad från Garcias och Vergaras publicerade metaanalyser inkluderar våra metaanalyser endast tolv artiklar av god vetenskaplig kvalitet (Armon klass II-III). Figur 3 visar att de högsta riskskattningarna till stor del kunde förklaras av äldre studier med sämre metodik. Dock kvarstår en 50 procentig riskökning när enbart resultaten för män summeras vilket framtida studier får visa om den beror på bristande metod (bias) eller på idag ej verifierade biologiska samband. För

kvinnor finns tyvärr bara ett studieresultat varför inga slutsatser om en könsskillnad kan dras. Att observera är att de största studierna inte indikerar samband. Det bör i detta sammanhang också noteras att prevalens och incidens för Alzheimers sjukdom (som nämnts i vår inledning) ligger på värden kring 0,5 % prevalens för 65-åringar med en årlig incidens i åldersspannet 65-69 år på 0,2 % (McDowell 2001 och Kukull 2002). En 50 procentig riskökning i detta åldersspann skulle innebära en riskökning från 0,2 % till 0,3 %, alltså fortfarande i denna ålder en förhållandevis låg incidens. För åldern 90 år har vi betydligt högre värden, men effekten av yrkesexponering framstår där som mer oklar.

Samband till exponering för pesticider, övriga kemikalier och metaller

Endast fem publikationer av god vetenskaplig kvalitet studerar samband till kemikalier inklusive pesticider och sammanvägda riskmått i våra metaanalyser blev 1,17 för pesticider och 1,52 för övriga kemikalier. I båda analyserna ingår Park 2005, en studie som av oss åsatts kvalitet III med viss tvekan. Studien omfattar ett stort antal individer och får betydande tyngd vid sammanvägningen av studierna. Utan Park inkluderad i sammanfattningsmått får vi för pesticider riskestimatet 1,41 (95 % konfidensintervall 0,81-2,46) och för övriga kemikalier riskestimatet 1,93 (95 % konfidensintervall 1,30-2,87). Riskestimaten får alltså ett något högre värde utan Park inkluderad och är då baserat på de tidigaste studierna från 1994 och framåt. Dock är antalet studier för litet för slutsatser om dessa exponeringar och det bör dessutom också nämnas att 'publication bias' inte kan uteslutas vid dessa analyser, där de tidigaste studierna avviker markant från Parks större studie från 2005. Riskskattningen för metaller var med och utan Parks studie oförändrat 0,97.

Komplext arbete en varierande skyddsfaktor

Tidigare har det inte publicerats några systematiska litteraturöversikter med metaanalyser om hur utbildningsnivå och arbetets komplexitet påverkar om man senare drabbas av Alzheimers sjukdom. Våra metaanalyser, som baseras endast på metodologiskt relevanta studier, visar att både längre utbildning och komplext arbete kan halvera risken för Alzheimers sjukdom.

I två artiklar (Andel 2005, Kröger 2008) har kognitivt arbete klassats som komplext i relation till människor, föremål eller data baserat på kategoriseringen i Dictionary of Occupational Titles (Miller 1980). Innebörden av begreppen beskrivs i länken <http://dornsife.usc.edu/assets/sites/342/docs/Scores.pdf>. I de båda första kategorierna sker interaktionen i relation till andra människor eller fysiska objekt medan yttre objekt saknas i den tredje kategorin. I båda publikationerna var skyddseffekten påtaglig i arbeten med komplexitet i relation till människor. I Krögers publikation framkom dessutom en skyddseffekt för arbete med föremål medan Andels resultat istället indikerade en skyddseffekt för arbete med data. Uppföljning av en kohort av tyska kvinnor indikerar att

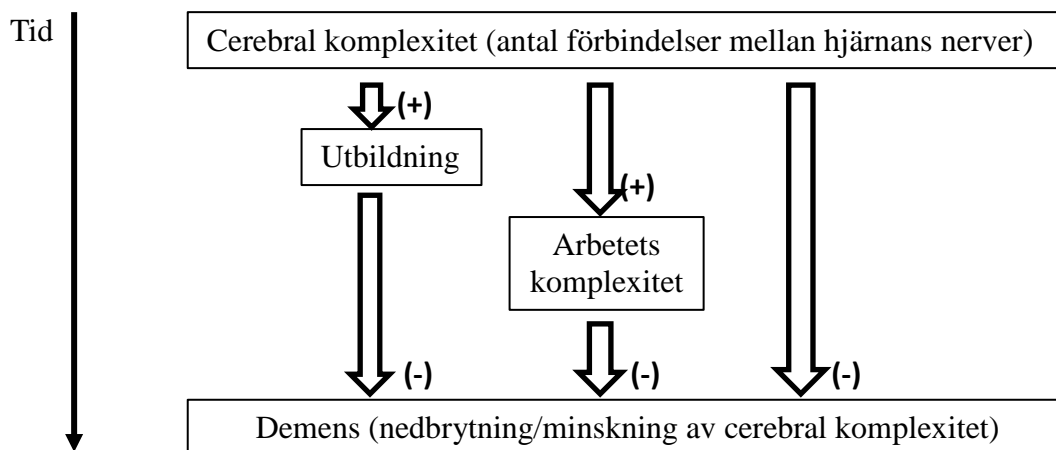
skyddsfaktorerna verkar vara progressivt additiva (Bickel 2009). I denna studie lyfts också komplexitet i relation till människor (chefskap) fram.

Som underlag för förståelse av samband mellan olika skyddsfaktorer och demens har vi skapat figur 9. Tidsfaktorn är viktig eftersom vår hjärnas neuronala nätverk (förbindelserna mellan hjärnans nerver) hela tiden utvecklas eller avvecklas beroende på vad som används. Varje nervcell har flera tusen dendritter (nervutskott), som har kontakt med andra nervceller och därigenom blir nätverkets komplexitet mycket hög. Nätverket mellan nervcellerna är plastiskt (omformas kontinuerligt) och förändras kontinuerligt utifrån aktuella behov.

Nätverkets komplexitet beror både på genetiskt arv men minst lika mycket på hur hjärnan används. Av faktorerna i figur 9 exponeras hjärnan först för utbildning och senare för arbetsuppgifternas komplexitet. Båda faktorerna påverkar den plastiska hjärnans fortsatta utveckling. Barn med hög grad av komplexitet i det cerebrala nätverket väljer oftare längre utbildningar och sannolikt också oftare komplexa arbetsuppgifter. Och det tar längre tid innan demenser (hjärnnedbrytande sjukdomar) orsakar märkbara symptom.

En av aktuella studier inkluderade 2 622 tvillingpar och av dem hade 225 par demens varav 146 Alzheimers sjukdom (Andel 2005). Komplexitetsarbete kategoriserades som "complexity with people", "complexity with data" respektive "complexity with things". Dataanalysen tog hänsyn till ålder, kön och utbildningsnivå och i modellen fick man det estimerade på 0.78 som vi använder oss av. För cotwin analysen (samstämmighet mellan tvillingar) hade man inte tagit med utbildningsnivå och kön i den speciella cotwin-modellen, men man skriver att man ser på själva dataunderlaget att inom tvillingparet så är det väldigt likartad utbildningsnivå och de allra flesta tvillingpar som analyseras är av samma kön. Detta tog man som intäkt för att det fanns en balans i tvillingparet som inte skulle ge bias i cotwin-analysen. Vår bedömning är att detta underlag styrker författarnas slutsats att utbildningsnivå är en skyddsfaktor som är oberoende av arbetets komplexitet.

Vår tolkning av kunskapsläget är att hög komplexitet av cerebralt nätverk, utbildning och arbetsinnehåll av hög komplexitet är oberoende additiva skyddsfaktorer och den först nämnda disponerar för de övriga två, det vill säga är snarare en "confounder" än en selektionsfaktor. Den additiva skyddseffekten stöds ju också av Bickels studie över tyska nunnor. Den potentiella (tilltagande) skyddseffekten som illustreras i figur 8 indikerar också att faktorerna är oberoende och additiva.



Figur 9. Illustration av samband mellan olika skyddsfaktorer och demens. Tidspilen anger livsförloppet och börjar vid födelsen och slutar med död. Pilarna med (+) anger positivt samband, det vill säga ökad förmåga att klara utbildning respektive komplexa arbetsuppgifter. Pilar med (-) anger negativt samband, det vill säga minskad risk för utveckling av demens.

Sammanfattande värdering

Vår systematiska litteraturgenomgång och metaanalyser av metodologiskt relevanta studier verifierade vad två tidigare publikationer med litteraturgenomgång och metaanalyser visat; exponering för elektromagnetiska fält är associerat med en statistiskt signifikant ökad risk för Alzheimers sjukdom av storleksordningen 50 %. Viss 'publication bias' noterades men det förklarar knappast hela riskökningen. Framtida studier får visa om sambandet beror på metodologiska brister eller på idag ej säkerställda biologiska samband.

Det finns endast fem publikationer av god vetenskaplig kvalitet som studerar samband mellan yrkesmässig exponering för pesticider eller övriga kemikalier och Alzheimers sjukdom. Det sammanvägda riskmättet tyder på viss riskökning. Det fanns inget stöd för ökad risk efter exponering för metaller.

I elva metodologiskt relevanta studier har samband mellan utbildningsnivå och arbetets komplexitet värderats i relation till Alzheimers sjukdom. Längre utbildning respektive arbete som innehåller mycket interaktion med människor verkar medföra en minskning till så mycket som en halverad risk för Alzheimers sjukdom.

Bland icke arbetsrelaterade exponeringar har publikationer baserade på systematisk litteraturgenomgång och metaanalyser visat att rökning medför en betydande riskökning (80 %) medan fysisk aktivitet istället medför ett visst skydd mot Alzheimers sjukdom. Även diet och alkohol kan påverka risken för sjukdom men här verkar denna påverkan kunna ske i olika riktningar beroende på konsumtionsmönster.

Referenser

- Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, Bracco L, Lippi A, Gandolfo C, Bino G & et al. (1986) Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology* 36:922-931.
- Andel R, Crowe M, Feychting M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B & Gatz M (2010) Work-related exposure to extremely low-frequency magnetic fields and dementia: results from the population-based study of dementia in Swedish twins. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 65:1220-1227.
- Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B & Gatz M (2005) Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 60:P251-258.
- Annweiler C, Llewellyn DJ & Beauchet O (2013) Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 33:659-674.
- Anstey KJ, Mack HA & Cherbuin N (2009) Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 17:542-555.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A & O'Kearney R (2007) Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology* 166:367-378.
- Armon C (2003) An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 22:217-228.
- Axelsson O (1995) Invited commentary: Possibility that solvent exposure is a risk factor for Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology* 141:1075-1079.
- Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF & Brochard P (2003) Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *American Journal of Epidemiology* 157:409-414.
- Balin BJ & Hudson AP (2014) Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 14:417.
- Beard CM, Kokmen E, Offord KP & Kurland LT (1992) Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement. *Neurology* 42:2063-2068.
- Bennett DA (2000) Part II. Clinical diagnosis and course of Alzheimer's disease. *Disease-a-Month* 46:666-686.
- Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Bratter P, Alber D, Ferrari A, Vescovi L, Guidetti D, Sola P, Malagu S, Aramini C & Vivoli G (2002) Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environmental Research* 89:116-123.
- Bickel H & Kurz A (2009) Education, occupation, and dementia: the Bavarian school sisters study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 27:548-556.
- Bleecker ML (1995) Invited commentary: Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a multiple insult hypothesis. *American Journal of Epidemiology* 141:1072-1075.
- Bowman JD, Touchstone JA & Yost MG (2007) A population-based job exposure matrix for power-frequency magnetic fields. *J Occup Environ Hyg* 4:715-728.
- Calabrese EJ (2010) Hormesis is central to toxicology, pharmacology and risk assessment. *Hum Exp Toxicol* 29: 249-261.

- Chandra V, Philipose V, Bell PA, Lazaroff A & Schoenberg BS (1987) Case-control study of late onset "probable Alzheimer's disease". *Neurology* 37:1295-1300.
- Chen R (2011) Association of environmental tobacco smoke with dementia and Alzheimer's disease among never smokers. *Alzheimers Dement.*
- Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC & Larson EB (2006) Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *American Journal of Medicine* 119:751-759.
- Davanipour Z, Tseng CC, Lee PJ & Sobel E (2007) A case-control study of occupational magnetic field exposure and Alzheimer's disease: results from the California Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Centers. *BMC Neurol* 7:13.
- Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, Connolly ES, Jr., Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, McGarry K, Patel D, Trevisan M & Williams JW, Jr. (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Archives of Neurology* 68:1185-1190.
- Dawkins E & Small DH (2014) Insights into the physiological function of the beta-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 129:756-769.
- de Jager CA, Honey TE, Birks J & Wilcock GK (2010) Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 25:988-997.
- Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL & Ahlbom A (2003) Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 14:413-419; discussion 427-418.
- Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B & Gatz M (1998) Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 24:46-53.
- Floderus B, Persson T & Stenlund C (1996) Magnetic-field Exposures in the Workplace: Reference Distribution and Exposures in Occupational Groups. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2:226-238.
- Folstein MF, Folstein SE & McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198.
- Forssen UM, Mezei G, Nise G & Feychting M (2004) Occupational magnetic field exposure among women in Stockholm County, Sweden. *Occupational and Environmental Medicine* 61:594-602.
- Fratiglioni L (1993a) Epidemiology of Alzheimer's disease. Issues of etiology and validity. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 145:1-70.
- Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M & Winblad B (1993b) Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Annals of Neurology* 33:258-266.
- French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA & Christians B (1985) A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *American Journal of Epidemiology* 121:414-421.
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS & Hui S (1998) The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 55:809-815.
- Garcia AM, Sisternas A & Hoyos SP (2008) Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 37:329-340.
- Gatz M, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Mortimer JA, Reynolds CA, Fiske A & Pedersen NL (2005) Complete ascertainment of dementia in the Swedish Twin Registry: the HARMONY study. *Neurobiology of Aging* 26:439-447.

- Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J & Gauvreau D (2001) Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environmental Research* 86:37-45.
- Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA & Larson EB (1998) Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occupational and Environmental Medicine* 55:627-633.
- Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Yost M & Larson EB (1999) Occupational exposure to electromagnetic fields and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 13:165-170.
- Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, McCusker E & Mylvaganam A (1997) Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 11:21-27.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P & Schunemann HJ (2011a) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 64:383-394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW, Jr., Atkins D, Meerpohl J & Schunemann HJ (2011b) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology* 64:407-415.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW, Jr., Meerpohl J, Norris SL, Akl EA & Schunemann HJ (2011c) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 64:1277-1282.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schunemann HJ & Group GW (2011d) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 64:1311-1316.
- Harmanci H, Emre M, Gurvit H, Bilgic B, Hanagasi H, Gurol E, Sahin H & Tinaz S (2003) Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 17:139-145.
- Helmer C, Letenneur L, Rouch I, Richard-Harston S, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Orgogozo JM & Dartigues JF (2001) Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 71:303-309.
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH & Weinberg T (1984) Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology* 15:335-341.
- Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L & Tan L (2013) Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013:524820.
- Hughes TF, Andel R, Small BJ, Borenstein AR, Mortimer JA, Wolk A, Johansson B, Fratiglioni L, Pedersen NL & Gatz M (2010) Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 18:413-420.
- Håkansson N, Gustavsson P, Johansen C & Floderus B (2003) Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 14:420-426; discussion 427-428.
- Johansen C (2000) Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 11:539-543.
- Johansen C & Olsen JH (1998) Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *American Journal of Epidemiology* 148:362-368.

- Johnson JV & Stewart WF (1993) Measuring work organization exposure over the life course with a job-exposure matrix. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 19:21-28.
- Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B & Fratiglioni L (2004) Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology* 159:175-183.
- Kauppinen T, Toikkanen J & Pukkala E (1998) From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *American Journal of Industrial Medicine* 33:409-417.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H & Nissinen A (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 62:1556-1560.
- Kroger E, Andel R, Lindsay J, Benounissa Z, Verreault R & Laurin D (2008) Is complexity of work associated with risk of dementia? The Canadian Study of Health And Aging. *American Journal of Epidemiology* 167:820-830.
- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L & Larson EB (2002) Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology* 59:1737-1746.
- Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, O'Meara ES, Brenner DE & van Belle G (1995) Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *American Journal of Epidemiology* 141:1059-1071;
- Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Pyorala K, Kesaniemi YA, Riekkinen P & et al. (1994) Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *BMJ* 309:636-638.
- Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL & Gersic CM (2012) Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 79:1970-1974.
- Li G, Shen YC, Li YT, Chen CH, Zhau YW & Silverman JM (1992) A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 42:1481-1488.
- Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, Schupf N & Mayeux R (2012) Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 26:101-105.
- McDowell I (2001) Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging* 13:143-162.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D & Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939-944.
- Miller AR, Treiman DC, Cain PS, Roos PA (1980) Works, jobs, and occupations: A critical review of occupational titles. Washington DC: National Academy Press.
- Noonan CW, Reif JS, Yost M & Touchstone J (2002) Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 28:42-48.
- O'Flynn RR, Monkman SM & Waldron HA (1987) Organic solvents and presenile dementia: a case referent study using death certificates. *British Journal of Industrial Medicine* 44:259-262.
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, Touchstone JA & Dosemeci M (2005) Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *American Journal of Industrial Medicine* 48:63-77.
- Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, Winblad B & Bellander T (2004) Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 15:687-694.

- Qiu C, Karp A, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L & Bellander T (2003) Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *American Journal of Industrial Medicine* 43:204-211.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Sacchetti L, Mariani E, Nativio V, Talerico T, Vettori C & Macini PL (2002) Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 14:90-100.
- Roosli M (2008) Commentary: Epidemiological research on extremely low frequency magnetic fields and Alzheimer's disease--biased or informative? *International Journal of Epidemiology* 37:341-343.
- Roosli M, Lortscher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lortscher E, Locher P, Spoerri A & Minder C (2007) Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 28:197-206.
- Rothman KJ, Greenland S & Lash TL (2008) *Modern epidemiology*. 3 ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rovio S, Kareholt I, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A & Kivipelto M (2007) Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22:874-882.
- Salib E & Hillier V (1996) A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *British Journal of Psychiatry* 168:244-249.
- Santibanez M, Bolumar F & Garcia AM (2007) Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine* 64:723-732.
- Savitz DA, Checkoway H & Loomis DP (1998a) Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 9:398-404.
- Savitz DA, Loomis DP & Tse CK (1998b) Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Archives of Environmental Health* 53:71-74.
- SBU (2013) *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF & Johnson J (1996) Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *American Journal of Public Health* 86:1281-1288.
- Seidler A, Geller P, Nienhaus A, Bernhardt T, Ruppe I, Eggert S, Hietanen M, Kauppinen T & Frolich L (2007) Occupational exposure to low frequency magnetic fields and dementia: a case-control study. *Occupational and Environmental Medicine* 64:108-114.
- Shalat SL, Seltzer B & Baker EL, Jr. (1988) Occupational risk factors and Alzheimer's disease: a case-control study. *Journal of Occupational Medicine* 30:934-936.
- Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, McClendon MJ, Santillan CE & Friedland RP (2004) Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology* 63:498-503.
- Sobel E & Davanipour Z (1996a) Electromagnetic field exposure may cause increased production of amyloid beta and eventually lead to Alzheimer's disease. *Neurology* 47:1594-1600.
- Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, Buckwalter G, Bowman JD & Lee PJ (1995) Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology* 142:515-524.
- Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, Qian Z & Chui HC (1996b) Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. *Neurology* 47:1477-1481.
- Sorahan T & Kheifets L (2007) Mortality from Alzheimer's, motor neurone and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity

- generation and transmission workers, 1973-2004. *Occupational and Environmental Medicine*.
- Stampfer MJ (2009) Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999. *J Occup Environ Hyg* 6:267-272.
- Sterne JAC eds (2009) *Meta-analysis in Stata : an updated collection from the Stata journal* College Station, Tex.: Strata Press.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA & Thacker SB (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283:2008-2012.
- Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJ, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JJ & van den Berg LH (2009) What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 10:295-301.
- The Canadian Study of Health and Aging (1994) Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 44:2073-2080.
- Tosto G & Reitz C (2013) Genome-wide association studies in Alzheimer's disease: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:381.
- Tyas SL, Manfreda J, Strain LA & Montgomery PR (2001) Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *International Journal of Epidemiology* 30:590-597.
- van Duijn CM & Hofman A (1992) Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology* 11 Suppl 1:106-113.
- Wallin A, Wikkelso C (2013) Kognitiv svikt och demens. In: Fagius J & Nyholm D eds. *Neurologi*. Pp 293-310, 5th ed. Stockholm: Liber.
- Wang HX, Wahlberg M, Karp A, Winblad B & Fratiglioni L (2012) Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life. *Alzheimers Dement* 8:114-120.
- Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS & Mezei G (2013) Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 55:135-146.
- Villanueva V & Garcia AM (2006) Validity and reliability of surrogate information for controls in a case-control study on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 10:409-416.
- Woodward M (2014) *Epidemiology. Study Design and Data Analysis*. Third Edition. CRC Press, Taylor&Francis, Boca Raton, FL USA.

Redaktörernas slutord

Alzheimers sjukdom innebär en fortskridande successiv nedbrytning av hjärnans funktioner, och sjukdomen är förknippad med betydande ohälsa. Den årliga risken att drabbas ökar från cirka 0,2 % i 65-års ålder till cirka 5 % i 90-års ålder.

Rökare, liksom möjligen personer utsatta för miljötobaksrök, har en ökad risk. Övervikt är också associerad med Alzheimers sjukdom. Det finns också genetiska faktorer som påverkar risken att drabbas. Fysisk aktivitet verkar vara skyddande, men för kostfaktorer och alkoholkonsumtion är mönstret mer komplext.

Målsättningen med denna översikt är bedöma i vilken grad exponeringar i arbetslivet påverkar risken för Alzheimers sjukdom baserad på en kritisk och systematisk genomgång av litteraturen.

Översikten, liksom två tidigare kunskapsgenomgångar, tyder på att exponering för elektromagnetiska fält ökar risken för Alzheimers sjukdom. Slutsatsen baseras på tolv studier av god kvalitet. Analysen fann emellertid stöd för en viss ”publication bias”, vilket innebär att små studier som funnit samband har högre chans att bli publicerade. När riskerna studerades i förhållande till när studierna publicerats fann man vidare att de sjönk ju senare studien publicerats. De största studierna visade inte på någon säker riskökning. Författarna är därför försiktiga i sina slutsatser och menar att ökningen skulle kunna bero på metodologiska brister. Det finns idag inga säkerställda mekanismer som kan förklara varför elektromagnetiska fält skulle kunna orsaka sjukdomen. Studierna ger ingen tydlig kunskap om dos-responssamband vilket försvårar riskbedömningen i olika arbetsmiljöer.

Några tydliga samband med exponeringar för kemiska ämnen i arbetslivet har inte påvisats, men antalet studier av sådana samband är förhållandevis få med tanke på hur många ämnen som förekommer. Även studierna av metaller som riskfaktorer är få.

Översikten visar övertygande att Alzheimers sjukdom är mycket mindre vanligt hos individer med hög utbildning, liksom hos personer med arbeten som innebär höga kognitiva krav eller mycket kontakter med människor. Dessa fynd baseras på elva studier. Detta är ett nytt fynd i den meningen att det har tidigare inte publicerats någon systematisk litteraturöversikt med den frågeställningen. Ju mer hjärnan används desto bättre bevaras dess komplicerade nätverk av nervförgreningar och desto mer skyddad är den mot nervnedbrytande processer. Individer med högre begåvning har en tendens att välja högre utbildning och väljer sannolikt mer kognitivt krävande arbeten, båda faktorerna skyddar mot utveckling av demens.

Författarna beskriver flera metodologiska problem i studier av orsaker till Alzheimers sjukdom. Det finns flera studier som har god kvalitet och tillsammans bidrar det till ökad kunskap om både ökade och minskade risker beroende på miljöfaktorer.

Kjell Torén
Maria Albin
Bengt Järholm

Bilaga 1

Underlag för genomgång av artiklar område: fall/kontroll studier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie

--	--

Fall

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Kontroller

Studiepopulation	
Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

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

Hypoteser

--	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar

--	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

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

Bilaga 2

Underlag för genomgång av artiklar område: kohort- och tvärsnittstudier

Författare	År	Endnote nr	Titel

Samma fall i annan studie

--	--

Fallen

Studiepopulation	
Retro-/prospektiv	
Urvalsmetod	
Diagn kriterier	
Antal	
Bortfall	

Referenter

Urvalsmetod	
Antal	
Bortfall	

Exponeringsinformation

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

Hypoteser

--	--

Analys

Metoder/modeller	
Utfallsparameter	
CI och eller p-värde	

Resultat

A priori hypoteser	
Post hoc analyser	

Anmärkningar

--	--

Kvalitetsgranskning fritt efter (Armon 2003)

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

Bilaga 3

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

Klass I:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

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

2. Populationsbaserade fall/kontroll studier

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

Klass II:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

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

2. Populationsbaserade fall/kontroll studier

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

3. Väldesignade fall/kontroll studier som inte är populationsbaserade

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

Klass III:

1. Prospektiv eller retrospektiv kohortstudie med parallella kontroller

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

2. Populationsbaserade fall/kontroll studier

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

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

Klass IV:

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

Klass V:

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

Bilaga 4 – AD och exponeringar i arbetsmiljön

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

År: Anger när artikeln publicerades (artiklar redovisas kronologiskt inom respektive exponeringskategori),
Design: F/K = Fall/Kontroll studie, Kohort = Kohortstudie, Tvärsnitt = Tvärsnittsstudie, Register = Studie med enbart data från officiella register.
Diagnosens styrka: Dödsbevis, Vård (öppen/sluten), Specialistundersökning
Kvalitetsgradering: Enligt Armon: Klass I = högsta kvalitet, Klass V = lägsta kvalitet. Inga artiklar graderade lägre än klass III är medtagna här
Finansiering: AF = Allmänna forskningsmedel, ej knutna till sårinträsen, P = Patient/Alzheimerförening, Ind = Industri, ER = Ej redovisad, oklar.

Exponering Författare, år Design Diagnos Kvalitet Finansiering	Studiepopulation, Urval av studiegrupper	Exponerings-information	Resultat
EMF Sobel 1995 F/K Diagnos: Vård Armon klass III- AF	Helsingfors, Finland (serie 1 och 2) och Kalifornien, USA (serie 3). Fall: Serie 1. 53 AD Patienter vid neurologisk klinik, Helsingfors 1982-85. Serie 2. 198 Patienter vid Koskela-sjukhuset Helsingfors 1977-78. Serie 3. 136 Patienter vid AD Research Center, LA, Kalifornien 1984-93. Kontroller: Serie 1. 70 Vascular demens (VD) patienter. Serie 2: 299 långvårdspatienter. Serie 3: 106 från samma regioner som fallen.	Personliga intervjuer med fokus på yrkestitlar under livet. Proxy för fallen, direktsvar från kontroller. För varje person graderade 'blindad' yrkeshygieniker exponeringen i 3 klasser utifrån resultatet av intervjun.	Sammanlagda datamaterial: 13 män; OR 1,9; 95% CI 0,8-5,0 23 kvinnor.; OR 3,9; 95% CI 1,7-8,9 36 alla; OR 2,9; 95% CI 1,6-5,4 Observera att OR är i samma nivå i alla tre serierna, trots stor skillnad i val av kontrollgrupper. Yrkesgrupper är bl.a. sömmerskor, skräddare och liknande. Notera att man haft både 'sporadic' och 'familial' AD från någon serie!

Elektriskt arbete/EMF

<p>EMF</p> <p>Feychting 1998 F/K</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II AF</p>	<p>Sverige, tvillingar, ur Svenska tvillingregistret. Mer specifikt från databasen för SATSA (Swedish Adoption/Twin Study of aging). Består av 961 tvillingpar som inte vuxit upp tillsammans (=alla) och 961 matchade par som vuxit upp tillsammans (=ett matchat urval).</p> <p>Fall: Födda 1935 eller tidigare erbjöds 1989-91 demensscreening och 81% deltog. Baserat på denna screening uttogs 55 individer med AD.</p> <p>Kontroller: Med samma procedur uttogs 2 kontrollserier utan AD, där tvilling till fall inte fick ingå. Ur annan tvilling-studie (OCTA) kompletterades med individer i högre åldrar. Totalt omfattade de två serierna 228 respektive 238 kontroller/referenter.</p>	<p>Omfattande och strukturerad intervju utförd vid inklusionen 1989-91. Intervju med 'proxy' för dementia, referenter svarar själva. Exponering för EMF kunde utifrån yrke skattas för 75% av fallen och kontrollerma. En standardiserad Job Exposure Matrix för EMF användes (Floderus 1996).</p>	<p>Författarnas slutsats: "Workers exposed to EMF during their last occupation before disease onset were at a higher risk of AD than workers in low-exposure occupations. The association was stronger in those with younger ages at onset." Numeriska värden: Exponeringsnivå $\geq 0,2\mu\text{T}$ (jfr $<0,12\mu\text{T}$) Ref. grupp 1, OR 2,4; 95% CI 0,8-6,9 Ref. grupp 2, OR 2,7; 95% CI 0,9-7,8 För yngre ≤ 75år vid 'onset', samma referensgrupper: Ref. grupp 1, OR 4,8; 95% CI 1,1-21,0 Ref. grupp 2, OR 5,0; 95% CI 1,1-21,8</p>
<p>Elektriskt arbete/EMF</p> <p>Johansen 1998 Kohort</p> <p>Diagnos: Dödsbevis Armon klass II-III AF+Ind</p>	<p>Män sysselsatta inom el-distributionsföretag i Danmark 1900-1993. För analys fanns data på 21 236 individer.</p> <p>Fall: Samkörning med dödsorsaksregister identifierade 3 540 dödsfall i kohorten, förväntat antal var 3 709.</p>	<p>Exponering för 50-60 Hz EMF klassades för varje person utifrån en 'Job Exposure Matrix (JEM)' matris omfattande 25 olika yrkestitlar och 19 arbetsområden. För demens (senile och presenile) gav detta inte underlag för analys. Därför används yrkesinformationen.</p>	<p>För presenile dementia observerades 2 fall mot förväntat antal 1,5; SMR = 1,4; 95% CI 0,2-4,9 För senile dementia observerades 4 fall mot förväntat 6,7; SMR 0,6; 95% CI 0,2-1,5 (Vissa värden har fått rekonstrueras, CI fanns ej explicit i tabell) Senile dementia är ej enbart Alzheimer's disease. Siffrorna bör gälla incidens före 65 år, dvs. fortfarande i yrke!</p>

<p>EMF Savitz 1998a Kohort Diagnos: Dödsbevis Armon klass II-III Ind</p>	<p>Män som under åren 1950-1986 arbetat minst 6 månader vid något av 5 stora elföretag i USA. Totalt 139 905 män. <u>Fall:</u> Alla som enligt dödsorsaksregistret avlidit 1955-1988 i AD (underliggande + medverkande dödsorsak). 80 fall.</p>	<p>Yriken delades in i fem kategorier avseende EMF-exponering. Mycket detaljerad beskrivning av indelning och gruppering av exponeringen.</p>	<p>EMF-expo >20 år sedan visade dos-respons samband mot underliggande orsak med RR 2,7; 95% CI 0,8-8,9 för högsta exponeringsklass, 8 fall. Det är varierande utfall för olika klassificeringar av sysselsättningsår, när exponering skedde och hur stark exponeringen var. Förf. menar litet stöd för effekt på AD. För bidragande dödsorsak och längsta sysselsättningsår erhöles RR 1,4; 95% CI 0,7-3,1, 16 fall. Motsvarande för underliggande dödsorsak 2,1; 95% CI 0,6-6,8, 9 fall.</p>
<p>Elektriskt arbete/EMF Savitz 1998b F/K Diagnos: Dödsbevis Armon klass II-III ER</p>	<p>1 768 411 män äldre än 20 år, vilka avlidit 1985-1991 i 25 stater i USA. <u>Fall:</u> Alzheimer, 256 döda. <u>Kontroller:</u> 3 frekvensmatchade kontroller per fall från samma databas. Matching på dödsår och ålder vid död (10års klasser). Inom dessa strata slumpmässigt urval.</p>	<p>Elektriskt arbete enligt folkbokföringen.</p>	<p>246 fall ≥ 65 år; OR 1,2; 95% CI 1,1-1,4, men OR 0,9 för yngre än 65 år. Alla; 256 fall; OR 1,2; 95% CI 1,0-1,4 Högre OR och statistisk signifikans för vissa yrkesgrupper: Elektriker: 122 fall OR 1,4; 95% CI 1,1-1,7, Kraftverksoperatör: 12 fall OR 2,6; 95% CI 1,3-5,1. För övriga: få fall och vida intervall men något förhöjt OR förekom.</p>
<p>EMF Graves 1999 F/K Diagnos: Vård Armon klass II-III AF</p>	<p>Seattle, staten Washington, USA. <u>Fall:</u> Alla patienter som sedan 1987 fått AD diagnos i patientregistret vid Washington University. (AD patient registry. ADPD). 89 fall för analys. <u>Kontroller:</u> Patienter från samma upptagningsområde/klinik. Frekvensmatchade på ålder (± 2 år eller ± 5 år i vissa fall) och kön, 89 kontroller.</p>	<p>Tränad intervjuare med strukturerat formulär. 'Proxy' och kontroll intervjuades, för fall dock endast 'proxy'. Två 'blindade' yrkes-hygieniker (medförfattare) klassade information om exponering med hjälp av bland annat en rätt sinnrik "life calendar".</p>	<p>Exponering för EMF rapporterad för 19% av fallen och 21% av kontrollerna: Klassad av två yrkeshygieniker med exponering ja/nej gav OR 0,7; 95% CI 0,3-1,9 respektive OR 1,0; 95% CI 0,3-2,4. Ingen dos-respons utifrån antal år med EMF-exponering erhöles.</p>

<p>Elektriskt arbete/ EMF</p> <p>Johansen 2000 Kohort Diagnos: Vård Armon klass III Ind</p>	<p>Alla 32 475 anställda vid de 99 kraftverksföretagen i Danmark, som arbetat minst 3 mån med el fram till 1993. Personakter från anställnings- respektive försäkringsregister. Efter bortfall omfattade kohorten 30 631 pers. <u>Fall:</u> Vid samkörning med patientregistret (utskrivna) för 1978-1993 identifierades 30 män och 4 kvinnor.</p>	<p>Skapades en 'job exposure matrix' där för olika yrkeskoder och arbetsområde gavs 475 olika kombinationer av 50-Hz EMF. För var och en av dessa angavs en uppskattad exponering i μT, vilken sedan klassificerades i 4 kategorier och en kategori okänd.</p>	<p>SMR avvek ej statistiskt signifikant från 1,0 för någon exponeringskategori. Män, 30 fall, SMR 0,9; 95% CI 0,6-1,3 Kvinnor 4 fall, SMR 1,3; 95% CI 0,4-3,4. Ingen gradient i SMR för ökad exponering. Siffrorna bör gälla incidens före 65 år, dvs. fortfarande i yrket!</p>
<p>EMF/Elektriskt arbete</p> <p>Noonan 2002 F/K Diagnos: Dödsbevis Armon klass II-III ER</p>	<p>Män i dödsorsaksregistret i staten Colorado, USA 1987-1996. <u>Fall:</u> avlidna med AD (ICD kod 331.0) som underliggande/bidragande diagnos? Restriktion på ålder minst 60 år vid dödsfall. Antal fall 1556. <u>Kontroller:</u> Frekvensmatchade kontroller på 5års åldersintervall och dödsår. Antal kontroller 1556. (OBS! Selektionen skedde separat från selektion av kontroller till PD och ALS.)</p>	<p>3 metoder att kvantifiera/klassificera EMF från dödsorsaksregistret där yrkeskod enligt census i USA 1980 förelåg: 1) Yrken med el-anknytning, se bl.a. Savitz (1999). 2) Exponering för EMF graderades enligt rutiner som utvecklats i studier av EMF och cancer. 3) Tidigare utvecklad Job-Exposure Matrix användes (se Feychting 1998).</p>	<p>Exponeringskälla 1, 53 fall: OR 1,1; 95% CI 0,7-1,6 Exponeringskälla 2, 62 fall def/prob exponering; OR 1,2; 95% CI 0,8-1,8 Exponeringskälla 3: <0,1 μT; 218 fall; OR 1,0 0,1-0,19 μT; 786 fall; OR 1,0 0,2-0,29 μT; 229 fall; OR 0,8 $\geq 0,2 \mu\text{T}$; 73 fall; OR 1,0 Inga statistiskt signifikanta resultat.</p>
<p>EMF</p> <p>Feychting 2003 Kohort Diagnos: Dödsbevis Armon klass III AF</p>	<p>4 812 646 individer i Sverige enligt folkräkningen 1980, som var ekonomiskt aktiva 1970 eller 1980, och som levde 1/1 1981. <u>Fall:</u> Dödlighet i AD (ICD kod 331.0) följdes för åren, 1981-1995 genom matchning mot dödsorsaksregistret. Antal döda var 1321 män och 679 kvinnor. Både primär och medverkande dödsorsak togs med.</p>	<p>Yrkeskod från SCBs Fob 1970 och 1980. En tidigare utvecklad 'Job Exposure Matrix' där EMF estimerats för varje yrke användes (Floderus 1996).</p>	<p>För de högsta exponeringsklasserna verkar det vid längre uppföljning bli förhöjda risker, t.ex. RR 3,4; 95% CI 1,6-7,0 för uppföljning till 1990 och exponering i yrket 1980. Ett sammanfattande resultat för män, exponerade både 1970 och 1980 i exponeringsklass $\geq 0,5 \mu\text{T}$ är RR 2,3; 95% CI 1,6-3,3.</p>

<p>EMF</p> <p>Håkansson 2003 Kohort Diagnos: Dödsbevis Armon klass II Ind</p>	<p>Industriarbetare i Sverige, sysselsatta i branscher/företag där en hög andel exponerades för ELF-MF kunde föreligga. Antal 484 643 män och 162 051 kvinnor, enligt folkbokföringen 1980, 1985 och 1990.</p> <p><u>Fall:</u> Dödlighet i AD följdes för åren 1985 till 1996 genom matchning mot dödsorsaksregistret. Dödsfall för 30 män och 10 kvinnor. Både primär och medverkande dödsorsak togs med.</p>	<p>Yrkes-information från FoB 1980, 85 och 90. Validerad historisk exponerings-matris (Floderus 1996) användes för skattning av EMF för respektive person. Exponeringen kategoriserades i 4 klasser.</p>	<p>Exponering ELF/MF: RR med tydlig dos-respons. Högsta exponeringsnivån, män och kvinnor, primär eller bidragande dödsorsak: 8 fall; RR 4,0; 95% CI 1,4-11,7. Som ovanstående men enbart män: 7 fall; RR 2,7; 95% CI 0,9-8,2</p>
<p>EMF</p> <p>Qui 2004 Kohort Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II AF+P</p>	<p>931 personer i kohorten Kungsholmen Project, (Stockholm, Sverige) som skapades 1987 innefattande alla som då bodde där och var ≥ 75 år och som sedan följdes i 6 år.</p> <p><u>Fall:</u> 202 individer utvecklade AD, men det är oklart om det är både 'probable' och 'possible'.</p>	<p>Forskningssköterskor genomförde strukturerad intervju. Intervjuguide avseende yrke var uppställd av yrkeshygieniker. Yrken kategoriserades enligt Nordisk yrkesklassificering (NYK). Matchades mot JEM (Floderus et al 1996) för kategorisering av exponering för ELF-MF i tre klasser. Ofta (men ej enbart) för kvinnor fattades information från JEM. Man gjorde då direkta mätningar eller expert uppskattning.</p>	<p>Män ELF-MF-exponering i huvudsakligt yrke: 20 fall; RR 2,3; 95% CI 1,0-5,1 ELF-MF-exponering, medelvärde för yrkeslivet: 14 fall; RR 2,4; 95% CI 0,8-6,8 <u>Kvinnor</u> ELF-MF-exponering i huvudsakligt yrke: 37 fall; RR 0,8; 95% CI 0,5-1,1 ELF-MF-exponering, medelvärde för yrkeslivet: 54 fall; RR 0,9; 95% CI 0,6-1,3 Alltså en väsentlig könsskillnad!</p>
<p>EMF</p> <p>Park 2005 Registerstudie Diagnos: Dödsbevis Armon klass III- AF</p>	<p>Alla dödsfall 1992-98 i 22 stater i USA. Troligen medtogs både underliggande och medverkande dödsorsak.</p> <p><u>Datakälla:</u> Den amerikanska databasen 'National Occupational Mortality Surveillance System'. Denna innehåller</p>	<p>Dödsbevis med huvudsakligt yrke enligt folkräkningen. Av 87 yrkesgrupper som i en tidigare studie (Schulte et al, 1996) hade något förhöjda risker för PD och neurodegenerativa sjukdomar redovisas här 46 yrken med förhöjda risker för åtminstone någon av demens, AD, MND och PD.</p>	<p>Totalt sett för EMF erhöles en Mortalitets OR för högsta exponeringsklass för EMF på 1,1; 95% CI 1,0 - 1,2, och en statistiskt signifikant trend för ökad exponering (dos-respons) erhöles, $p < 0,001$. (10 olika exponeringskategorier). För yrken erhöles en mer splittrad bild med</p>

	<p>dödsorsaker men också den avlidnes huvudsakliga yrke och industri- eller sysselsättningsgren.</p> <p><u>Fall:</u> Något omnämmande av ICD kod 331.00. Antalet fall åren 1992-98 blev 47 783.</p> <p><u>Jämförelsegrupp:</u> 2 614 346 dödsfall minskat med döda i andra neurodegenerativa sjukdomar, olycksfall, och någon speciell cancerform, dvs. cirka 2,5 miljoner dödsfall.</p>	<p>Historiska exponeringsmatriser använda i tidigare studier. För EMF användes en ny Job Exposure Matrix med fokus på EMF (Bowman 2007).</p>	<p>MOR maximalt kring 1,60.</p>
<p>EMF</p> <p>Röösli 2007</p> <p>Kohort</p> <p>Diagnos: Dödsbevis</p> <p>Armon klass II</p> <p>AF</p>	<p>20 141 män som hela eller delar av perioden 1972-2002 varit anställda i Swiss Federal Railways, Schweiz. Dessa hade haft yrken som antogs variera i genomsnittlig exponering för EMF. Dödsorsak från register.</p> <p><u>Fall:</u> 25 döda i Alzheimer bland totalt 5413 döda.</p>	<p>EMF-mätningar i arbetsmiljöer på järnvägen. Modeller skapades för beräkning av biologisk EMF, med individ-specifik inriktning. Skatningen baserades på 139 + 41 mätningar 2003-2004 i vagnar och på olika arbetsplatser.</p>	<p>Lokförare: 14 fall; HR 3,2; 95% CI 0,9-11,0</p> <p>Bangårdsarbetare: 2 fall; HR 2,1; 95% CI 0,3-12,4;</p> <p>Konduktörer: 6 fall; HR 0,9; 95% CI 0,2-3,7</p> <p>Stationsmästare: 3 fall; HR 1,0 (ref.)</p> <p>Dos-respons vid kumulativ exponering: HR per ökning av exponering med 10 µT år: 1,094; 95% CI 1,027 – 1,164</p> <p>I ”table 5” ges HR för 4 olika sätt att hantera kumulativ exponering där över medianen jämfördes med under medianen (=referens). I alla 4 sätten finns förhöjda HR, varav 3 dessutom är statistiskt signifikanta.</p>
<p>EMF</p> <p>Seidler 2007</p> <p>F/K</p> <p>Diagnos: Specialist-</p>	<p>4 städer i västra Tyskland med centrum i Frankfurt am Main.</p> <p><u>Fall:</u> Patienter ≥65 år som fått diagnosen demens vid 23 läkarmottagningar i Frankfurt</p>	<p>Detaljerad strukturerad intervju med deltagare och vid behov ’proxy’ för fallen. Aktuella yrkestitlar och intervjuresultat klassades ’blindat’ av yrkeshygieniker utifrån EMF-exponering i sex kategorier. En</p>	<p>2 fall i högsta exponeringsklassen; OR 1,8; (95% CI 0,3 – 10,6).</p> <p>Näst högsta exponeringsklass (4,5-16 µT*år); 20 fall; OR 0,8; 95% CI 0,4-1,8.</p>

undersökning Armon klass III- AF+I	och de 3 andra städerna. 108 fall. <u>Kontroller:</u> Jämförelse med populationsurval och patienter utan demens. 229 kontroller, varav 122 populationskontroller.	finsk Job Exposure Matrix FINJEM (Kauppinen, 1998) användes för viss validering.	Övriga exponeringsklasser hade OR runt 1,0. Vid konfidensintervall på grund av liten studiebas, och för yrkesgrupper mycket vida konfidensintervall.
Elektriskt arbete/EMF Sorahan 2007 Kohort Diagnos: Dödsbevis Armon klass II-III Oklart	Kohort av elkraftarbetare i England och Wales initierades 1975 med personer som var anställda minst 6 månader 1973-1982. Totalt 83 997 personer, varav 79972 med yrkeshistorik. Fall: 51 döda i Alzheimer. Dödsorsak (primär + medverkande) från officiella register.	11 exponeringskategorier av EMF upprättades med hänsyn tagen både till aktuell arbetsplats och till yrkesroll.	EMF exponering i "elkraftyrken": Inga förhöjda RR. Numeriska värden: Alla, 51 fall; SMR 97; 95% CI 72-127 Män, 47 fall; SMR 101; 95% CI 74-135 Kvinnor, 4 fall; SMR 62; 95% CI 17-160 (Anm. SMR i %) EMF exponering personår: 24 personer exponerade 10-20 år; RR 1,9; 95% CI 1,1-3,3 (Enskild subgrupp, ej konsistent dos-respons). I olika analyser av kumulativ exponering fanns inget övertygande resultat för dos-respons, svag tendens men ej signifikant med vida intervall.
EMF Andel 2010 Kohort Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II AF+P	En- och tvåäggstvillingar i svenska tvillingregistret upprättat på 1960-talet. Kompletta data angående kognitiv funktion och yrkesliv för 9508 individer ≥ 65 år. Detta är en ren prevalens-studie. Fall: 141 med AD.	Vid inklusion fick alla fylla i ett formulär om levnadsförhållanden. 1973 nytt formulär till alla samkånade tvillingpar. Informant om den tillfrågade ej kunde besvara (7% av fallen). EMF Job Exposure Matrix skapades, validerad för män (Floderus 1996) och för kvinnor (Forsen 2004).	Inga tydliga samband totalt sett, men tendenser till trend med ökad exponering. Stratifierade analyser gav vissa indikationer: Ålder vid diagnos ≤ 75 år, hög expon.: 17 fall; OR 1,9; 95% CI 0,9-4,2 Män, hög exponering: 22 fall; OR 1,8; 95% CI 0,6-5,1 Manuellt arbete, hög exponering: 33 fall; OR 2,0; 95% CI 1,0-4,1 Tendens till exponeringstrend i samtliga uppdelningar. (Anm. De motsatta strata gav OR nära 1,0) (Författarna pekar förtjänstfullt på studiens svagheter och det finns flera)

Intellektuella krav och psykosocial stress

<p>Intellektuella krav och psykosocial stress</p> <p>Smyth 2004 F/K</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass III AF+Ind</p>	<p>Cleveland, staten Ohio, USA.</p> <p><u>Fall:</u> Patienter registrerade vid 'AD research center' i Cleveland, 122 fall.</p> <p><u>Kontroller:</u> Vänner/grannar till fallen, 235 kontroller. Frekvensmatchade på kön och ålder, och skall vara mer än 60 år gamla.</p>	<p>Intervjuer med 'proxy' respektive kontroller. Efterfrågades det yrke de arbetat längst i. Yrken var kategoriserade utifrån vilka krav arbetet ställde: komplexitet, färdigheter, lärotid, etc.</p> <p>En omfattande databas (DOT) faktoranalyserades för att minska variabeldimensionaliteten.</p>	<p>Fallen hade haft yrken med lägre kognitiva krav och högre fysiska krav än kontrollerna. Statistiskt signifikant skillnad, och denna relaterades till utvecklingen under olika årtionden 20 – 50 tal. Inga konventionella epidemiologiska utfallsparametrar i denna ovanliga men intressanta studie.</p>
<p>Intellektuella krav och psykosocial stress</p> <p>Andel 2005 F/K och CoTwin design för vissa analyser</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass I-II AF+?</p>	<p>En- och tvåäggstvillingar i svenska tvillingregistret upprättat på 1960-talet. Kompletta data angående kognitiv funktion och yrkesliv för 10168 individer \geq 65 år, 10079 kunde inkluderas i F/K studien.</p> <p><u>Fall:</u> Prevalenta AD fall var 146.</p> <p><u>Kontroller:</u> 9854 kontroller.</p> <p><u>CoTwin design:</u> 28 par med 1 tvilling AD, den andra ej AD.</p>	<p>Utnyttjande av det validerade instrumentet "Occupational complexity scores" utvecklade i USA och som är baserat på 12 000 mätningar (Miller 1980). Graderades komplexitet i relation till data, andra människor och föremål/"saker".</p> <p>Yrkesklassificering från USA matchades med motsvarande för Sverige (SCB).</p>	<p>Arbete med hög komplexitet i relation till andra människor skyddade mot AD; OR 0,78; 95% CI 0,63-0,98.</p> <p>Flera andra analyser visade OR signifikant understigande 1,0 för olika former av komplexitet i arbetet som medför kontakt med människor, kontakt med data.</p> <p>Cotwin analysen med jämförbar modell gav OR 0,44; 95% CI 0,20-0,97.</p>
<p>Intellektuella krav och psykosocial stress</p> <p>Bickel 2009 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass I-II AF</p>	<p>Medlemmar i nunne-orden 'School Sisters of Notre Dame': Alla 65 år eller äldre som var registrerade boende i Bayern inviterades (550 personer), 517 uppfyllde inklusionskriterier, 442 deltog i studien frivilligt.</p> <p><u>Fall:</u> 60 fall med Alzheimer.</p>	<p>'Blindad' undersökare hämtade arkivuppgifter och delade in nunnorna i fem grupper: 1 hemarbete, 2 hantverk, 3 sköterskor/barnvårdare, 4 lärare lägre nivå, 5 lärare högre nivå. Medeltid i arbetet var 12 år. Få hade bytt jobb.</p>	<p>Index (0-3) av utbildning, chefsuppdrag och yrkespraktik:</p> <p>3 p: 8 fall; OR 1,0; (referens)</p> <p>2 p: 12 fall; OR 1,5; 95% CI 0,5-4,4</p> <p>1 p: 17 fall; OR 7,6; 95% CI 2,5-23,3</p> <p>0 p: 23 fall; OR 11,5; 95% CI 3,8-34,3.</p> <p>(Detta visar alltså hög OR för icke-utbildade då de mest utbildade etc. är referens. Omkastning (invertering) av OR ger jämförbarhet med övriga studier)</p> <p>Per kategori med lägst utbildade (motsv.)</p>

			<p>som referens ger: Högt utbildade: OR 0,22; 95% CI 0,10-0,50 Erhållet yrkesutbildning: OR 0,11; 95% CI 0,05-0,26 Haft ledande position: OR 0,27; 95% CI 0,14-0,5 Dessa senare siffror gäller demens, men sägs vara likvärdiga för AD.</p>
<p>Intellektuella krav Kröger 2008 Kohort Diagnos: Specialistundersökning Armon klass III AF</p>	<p>Data från CSHA studien, dvs. personer ≥ 65 år som 1990 boende i kommuner eller på institutionsboende i 10 provinser i Kanada. Vid baseline 1990/91 var 8098 boende i avsedda studieorter och fria från demens. Efter selektion för deltagande i minst en follow-up, samt tillgänglig yrkesinformation ("home-makers" exkluderade) var 3557 personer tillgängliga för analys. Av dessa uppvisade 440 incident demens, inkluderande 299 Alzheimer (AD) fall och 93 med vaskulär demens (VD).</p>	<p>Enkäter gav information om personliga och livsstilsfaktorer. Yrkestillhörighet kodades enligt kanadensisk standard 1980. Yrket med längsta anställningstid bedömdes som "principal occupation". Yrkeskoder matchades mot koder från folkräkningskoderna i US Census och brist på överensstämmelse diskuterades inom projektet till consensus kunde nås. Koder för komplexitet var tidigare matchade till yrkeskod (US Census) och kunde därför appliceras direkt på yrket. Klassificering i låg, medel och hög komplexitet gjordes inom projektet med hög reliabilitet. Klassificering av WPA (work-related physical activity) gjordes bl.a med Delphi metoden.</p>	<p>Hög komplexitet avseende arbete med människor AD, OR 0,69; 95% CI 0,42-1,14 VD, OR 0,36; 95% CI 0,15-0,90 Medelhög komplexitet avseende arbete med människor AD, OR 0,77; 95% CI 0,54-1,11 VD, OR 1,03; 95% CI 0,55-1,92 Hög komplexitet avseende arbete med föremål AD, OR 0,82; 95% CI 0,55-1,22 VD, OR 0,50; 95% CI 0,25-1,00 Medelhög komplexitet avseende arbete med föremål AD, OR 1,11; 95% CI 0,81-1,53 VD, OR 0,52; 95% CI 0,30-0,92 Hög komplexitet avseende arbete med data AD, OR 1,34; 95% CI 0,85-2,10 VD, OR 1,60; 95% CI 0,73-3,53 Medelhög komplexitet avseende arbete med data AD, OR 0,99; 95% CI 0,65-1,51 VD, OR 0,76; 95% CI 0,35-1,63</p>

<p>Intellectuella krav och psykosocial stress</p> <p>Wang 2012 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II AF+P</p>	<p>6-årsuppföljning av 913 personer i kohorten Kungsholmen Project, som skapades 1987 av alla som då bodde där och var ≥ 75 år. 197 fall av Alzheimer.</p>	<p>'Base-line' data från formulär 1987. Yrkesuppgifter från första 'follow-up' 1991-93 kategoriserades med hjälp av Nordisk Yrkes Klassificering. . . Psykosocial exponering skattades med en validerad Job Exposure Matrix (Johnson 1993).</p>	<p>Låg-moderat kontroll jmf m hög: 181/16 fall; HR 2,2; 95% CI 1,2-3,9 Låg krav jmf m moderata-höga: 164/33 fall; HR 1,4; 95% CI 0,9-2,0 Jämfört med aktivt jobb (hög kontroll/höga krav) var det signifikant ökad risk för AD för båda kombinationerna låg kontroll/låga krav samt låg kontroll/höga krav. För hög jobb belastning/stress jämfört med aktiv stress erhöles HR 1,9; 95% CI 1,0-3,4.</p>
--	--	---	---

Utbildning

<p>Utbildning</p> <p>CSHA 1994 (The Canadian Study of Health and Aging) F/K</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II-III AF</p>	<p>Personer ≥ 65 år som 1990 boende i kommuner eller på institutionsboende i 10 provinser i Kanada. Fall: 258 fall av 'probable' AD med 'recent onset' (<3år). Kontroller: 535 kontroller frekvensmatchade till fallen på åldersgrupp (10-årsgrupper), studie-center, och typ av boende.</p>	<p>Frågeformulär som fylldes i av 'proxy', för fall och kontroller.</p>	<p>Maximalt 6 års utbildning: 63 fall OR 4,0; 95% CI 2,5-6,4 7-9 års utbildning: 71 fall OR 1,7; 95% CI 1,1-2,6. 10 års utbildning eller mer: 76 fall referensgrupp.</p>
<p>Utbildning</p> <p>Kukull 2002 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II AF</p>	<p>Seattle området i staten Washington, USA. Kohorten skapades 1994 av medlemmar i 'Group Health Cooperative of Puget Sound' (GHC) som var ≥ 65 år, drygt 20 000 personer. Ett slumpmässigt urval på 6742 personer inbjöds. 2581 deltog primärt och 2356 vid minst en 'follow-up'.</p> <p>Fall: 151 fall av Alzheimer.</p>	<p>Utbildningsnivå, 'CASI score at baseline'. Information insamlades vid inklusionen i kohorten men det är något oklar specifikation av instrumentet.</p>	<p>Hög utbildningsnivå (>15 år): 28 fall; RR 0,5; 95% CI 0,3-0,7). Medelhög utbildningsnivå 12-15år: 85 fall; OR 0,7 med 95% CI 0,5-1,0. Lägsta utbildningsnivå, < 12 år: 38 fall; referensgrupp.</p>

<p>Utbildning</p> <p>Karp 2004 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II-III AF+-fonder</p>	<p>931 personer i kohorten Kungsholmen Project i Stockholm, vilken skapades 1987 av alla som då bodde där och var ≥ 75 år.</p> <p><u>Fall:</u> Man fann 76 fall av 'probable' Alzheimer under uppföljning 1987-1993, i praktiken en 3-årsuppföljning.</p>	<p>'Base-line' data från formulär 1987 verkar gälla utbildning. Informant gav kompletterande svar vid intervju om yrkesbaserad SES.</p>	<p>Låg utbildning: 61 fall; RR 3,4; 95% CI 1,9-5,9 (Låg SES: 61 fall; RR 3,3; 95% CI 1,8-6,0 Kombinationen visar att SES som vuxen inte utgör risk. Dock kan låg SES vid 20 års ålder eventuellt vara riskfaktor. Utbildningsfaktorn verkar etablerad, medan SES endast vid låg ålder (ev. även hos föräldrar) förmodas vara relevanta faktorer. När utbildning kom in i modell för SES försvann associationen nästan helt.</p>
--	---	---	---

Manuellt arbete inklusive jordbruksarbete

<p>Manuellt arbete</p> <p>Fratiglioni 1993b F/K</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass III AF+-fonder</p>	<p>Kohorten i Kungsholmen Project, Stockholm, skapades 1987 av alla som då bodde där och var ≥ 75 år. I denna studie ingick 1 810 personer undersöktes.</p> <p>Fall: 'Late onset' i fokus med 98 fall screenade vid inklusion i kohorten..</p> <p><u>Kontroller:</u> 216 kontroller med negativ screening för AD, och matchade på ålder (± 5år) och kön till fallen.</p>	<p>Sköterska intervjuade 'proxy' till alla fall och kontroller.</p>	<p>Exponering för manuellt arbete jämfört med alla andra arbeten: Män: 9 fall; OR 5,3; 95% CI 1,1-25,5. Båda könen: 40 fall; OR 1,4; 95% CI 0,8-2,5. Ingen hänsyn tagen till utbildningsnivå i analyserna. OBS! Dessa RR skall invereras om manuellt yrke skal vara referens!</p>
<p>Manuellt arbete och jordbruk</p> <p>Helmer 2001 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialist-</p>	<p>10-årsuppföljning av PAQUID-kohorten, ett representativt urval av befolkningen ≥ 65 år i sydvästra Frankrike. När den skapades bestod den av 5554 personer och 3777 personer accepterade delta (68%). För denna uppföljning deltog 2950 personer boende i</p>	<p>Intervju. Huvudsakligt yrke indelat i sju kategorier enligt INSEE, en av studien oberoende klassificering.</p>	<p>Vid den enklaste analysmodellen statistiskt signifikant samband mellan demens och manuellt arbete respektive lantbruk. Efter justering för utbildning utplånades sambandet nästan helt. RR beräkning med yrkeskategori 7 ('professionals and</p>

undersökning Armon klass II-III AF+Ind	egen bostad. <u>Fall:</u> 251 fall av AD incidens under 10-årsuppföljningen.		managerials') som referenskategori. Den globala hypotesen (yrke) var däremot icke-signifikant. Resultat för demens: Utan inklusion av utbildning: 'Professionell etc' mot 'Blue collar'; RR 0,66; 95% CI 0,48-0,91. Samma med inklusion av utbildning: RR 0,84; 95% CI 0,60-1,18. För AD ges inga siffror, enbart att det var ej signifikans.
Manuellt arbete Qui 2003 Kohort Diagnos: Specialist-undersökning Armon klass II-III AF+P	6-årsuppföljning av kohorten i Kungsholmen Project, Stockholm (se t.ex. Fratiglioni för definition). 913 individer, vid start icke-dementa, följdes under perioden 1987-1989 till 1994-1996. <u>Fall:</u> 197 incidenta fall av Alzheimer.	Se ovan, Fratiglioni. Yrket enligt NYK och det gäller 'lifetime principal occupation'.	Manuellt arbete: 94 fall; RR 1,6; 95% CI 1,2-2,2 Med utbildning i modellen: RR 1,2; 95% CI 0,9-1,7 Manuellt arbete service: 66 fall; RR 1,5; 95% CI 1,1-2,0 Manuellt arbete tillverkning: 28 fall; RR 2,1; 95% CI 1,4-3,2 Referensgrupp är 'ej manuellt' yrke. Sambanden blir betydligt svagare efter hänsyn till utbildningsnivå och 'vascular disease'. Starkast samband verkar vara för de som arbetat på 1950-talet. OBS! Dessa RR skall inverteras om manuellt yrke skal vara referens!
Manuellt arbete Seidler 2007 F/K Diagnos: Specialist-undersökning Armon klass III-	Se ovan för samma författare under EMF.	Se ovan för samma författare under EMF. Yrkestitel från 'Statistisches Bundesamt':s yrkeskoder.	Exponering för 'blue collar work' som huvudsakligt arbete: 70 fall; OR 1,7; 95% CI 1,0-3,1. Referenskategori, 'white collar work': 114 fall. OBS! Dessa RR skall inverteras om 'blue collar' skall vara referens!

Kemikalier inclusive pesticides

<p>Kemikalier</p> <p>CSHA 1994 (The Canadian Study of Health and Aging) F/K</p> <p>Diagnos: Specialist-undersökning Armon klass II-III</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning</p>	<p>Lösningsmedel: 18 fall OR 0,8; 95% CI 0,4-1,5 Lim ('Glues'): 30 fall OR 1,8; 95% 1,0-3,3</p>
<p>Kemikalier</p> <p>Kukull 1995 F/K</p> <p>Diagnos: Vård Armon klass I-II AF</p>	<p>'Group Health Cooperative i Seattle', staten Washington, USA, med 23 000 medlemmar ≥60 år, inkluderade 1987-1992.. (Se under Graves 1997, EMF, och Kukull 2002, utbildning, för samma studiepopulation.)</p> <p><u>Fall</u>: 193 incidenta fall av 'probable' Alzheimer.</p> <p><u>Kontroller</u>: 243 kontroller slumpmässigt dragna ur studiepopulationen, frekvensmatchade till fallen med avseende på ålder och kön, samt fria från demens, neurologisk sjukdom .</p>	<p>Utbildade intervjuare som var blindade för hypoteser. Informationen gavs av informant både för fall och kontroller.</p>	<p>Lösningsmedel Alla, 27 fall; OR 2,3; 95% CI 1,1-4,7 Män, 20 fall; OR 6,0; 95% CI 2,1-17,3 Kvinnor, 7 fall; OR 0,7; 95% CI 0,2-2,1</p> <p>'Crude OR', dvs. ingen modelljustering för följande specifika lösningsmedel: Benzen/toluen: 9 fall; OR 3,9; 95% CI 1,1-13,4 Fenoler, alkohol: 11 fall; OR 4,9; 95% CI 1,5-15,8 Ketoner: 6 fall; OR 7,8; 95% CI 1,3-47,5 Övr lösningsmedel 13 fall; OR 4,3; 95% CI 1,5-12,4</p> <p>Dos-respons beräknad: Signifikant ökad risk, från 10 år OR 1,7 till 30 år OR 5,2. (Inget CI är beräknat)</p> <p>Notera att kommentatorerna Bleecker och Axelson har en del kritik (speciellt Axelson) kring denna studie.</p>

<p>Kemikalier</p> <p>Graves 1998 F/K</p> <p>Diagnos: Vård Armon klass II-III AF</p>	<p>'Group Health Cooperative of Puget Sound' (GHC) i Seattle, staten Washington, USA. I detta ingår också alla patienter som sedan 1987 får demens-diagnos vid Washington University AD patientregister (ADPD).</p> <p>(Se flera andra studier/publikationer kring denna studiepopulation.)</p> <p>Fall: Man har 89 fall av sannolik Alzheimer som kunde analyseras.</p> <p>Kontroller: 89 kontroller var tillgängliga för analys efter matchning med kön och ålder (± 2 år för yngre, ± 5 år för äldre)</p>	<p>Tränad intervjuare med strukturerat formulär. Informant och kontroll intervjuades, för fall endast informant. Två blinda yrkeshygieniker (medförfattare) klassade information om exponering med hjälp av bland annat en rätt sinnrik 'life calendar'.</p>	<p>Lösningssmedel ja/nej. 35 fall: OR 1,8; 95% CI 0,8-3,9 Duration 1-17 år OR 1,1; 95% CI 0,4-2,8 Duration >17 år OR 2,6; 95% CI 1,1-7,4 Intensitet: låg OR 2,5; 95% CI 0,9-6,6 hög OR 1,4; 95% CI 0,6-3,4</p> <p>Intensitet x duration, lösningssmedel: Låg: OR 1,6; 95% CI 0,6-4,0 Hög: OR 2,0; 95% CI 0,8-5,1</p> <p>Författarnas slutsats: "Totalt sett är lösningssmedel ej betydande riskfaktor för Alzheimer."</p>
<p>Pesticider</p> <p>CSHA 1994 (The Canadian Study of Health and Aging) F/K</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II-III</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning</p>	<p>Pesticider, fertilizers; 29 fall: OR 1,58; 95% CI 0,81-3,10</p>
<p>Pesticider</p> <p>Baldi 2003 Kohort</p> <p>Diagnos: Specialistundersökning (?) Armon klass III- AF</p>	<p>PAQUID-kohort skapad 1987 av 2 792 personer ≤ 65 år i sydvästra Frankrike, departementet Gironde. 1 507 analyserades i denna artikel. Resterande vägrade (614), avlidit (623), kunde ej kontaktas (48). Tidsintervall 1992 – 1998 studerades här. Fall: 96 fall av AD diagnosticerades mellan 1992-1998, främst genom frågeformulär.</p>	<p>Yrkesnamnen vid inklusion 1987. För miljöexponering användes data från register om själva området där individerna var bosatta/arbetade. Exponering för pesticider i yrket avgjordes via en expertbedömning, blindad för fall-status, och gav en 'Job Exposure Matrix'.</p>	<p>Män; RR 2,4; 95% CI 1,0-5,6 Kvinnor RR 0,9; 95% CI 0,5-1,6</p>

Svetsning/Metaller

<p>Svetsning/Metaller</p> <p>Stampfer 2009</p> <p>Kohort</p> <p>Diagnos: Dödsbevis</p> <p>Armon klass III</p> <p>Ind</p>	<p>USAs dödsorsaksstatistik 1985-1999 för män (totalt 4 252 490 personer).</p> <p><u>Exponerade:</u> 107 773 (alternativt 42 139) avlidna med svetsnings-relaterade yrken. 1232 (alternativt 442) hade AD som diagnos.</p> <p><u>Jämförelsegrupp:</u> Övriga avlidna 4 144 717 (alternativt 4 210 351) som inte hade svetsnings-relaterade yrken. 53 660 (alternativt 54 450) hade AD som diagnos.</p>	<p>Yrke från Census 1980 och 1990.</p> <p>Yrken med svetsning enligt två definitioner: 1) yrkeskod 'welders' and 'cutters' 42 139 män, 2) kategoriserade på samma sätt som av (Park 2005) 107 773 män.</p>	<p>Svetsare definition 1): 442 fall, OR 1,0; 95% CI 0,9-1,1</p> <p>Svetsare definition 2): 1232 fall, OR 0,9; 95% CI 0,9-1,0</p> <p>Referens i bägge analyserna är övriga yrken.</p>
<p>Metaller</p> <p>Graves 1998</p> <p>F/K</p> <p>Diagnos: Vård</p> <p>Armon klass II-III</p> <p>AF</p>	<p>Se ovan för samma författare under kemikalier/pesticider.</p>	<p>Se ovan för samma författare under kemikalier/pesticider.</p>	<p>Aluminium, ja/nej, 17 fall: OR 1,5; 95% CI 0,6-3,4</p> <p>Duration, aluminium: Låg: OR 0,9; 95% CI 0,3-3,1 Hög: OR 2,0; 95% CI 0,7-6,0</p> <p>Intensitet, aluminium: Låg: OR 4,5; 95% CI 1,0-21,1 Hög: OR 0,8; 95% CI 0,3-2,2</p> <p>Intensitet x duration, aluminium: Låg: OR 1,5; 95% CI 0,5-4,5 Hög: OR 1,4; 95% CI 0,4-4,5</p> <p>Författarnas slutsats: "Totalt sett är aluminium ej betydande riskfaktor för Alzheimer."</p>

Blandade yrken samt rökning

<p>Blandade yrken Park 2005 Registerstudie Diagnos: Dödsbevis Armon klass III- AF</p>	<p>Se ovan för samma författare under Elektriskt arbete/EMF.</p>	<p>Se ovan för samma författare under Elektriskt arbete/EMF.</p>	<p>*Post hoc analys visade: Statistiskt signifikant förhöjd OR för flygmekaniker, bankkassör, präster, hårfrisörer, advokater, målare/skulptörer, sekreterare, lärare.</p>
<p>Rökning CSHA 1994 (The Canadian Study of Health and Aging) F/K Diagnos: Specialistundersökning Armon klass II-III AF</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning.</p>	<p>Se ovan för samma författare under Utbildning.</p>	<p>Rökning, 81 fall: OR 1,2; 95% CI 0,8-1,8 Rökning ≥ 37 packår, 19 fall: OR 2,8; 95% CI 1,3-6,1</p>