

Bulletin

Från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö.

Innehåll:

- 1- Ledare:
Akrylamid och cancer
- 2- Kalendarium
- 2- Andrejs Schütz
in memoriam
- 2- Ny ansvarig
utgivare
- 3- Hälsorisker i
gummiindustrin
- 4- Luftvägssjukdom
i gummiindustrin
- 5- Kemisk exponering
i svensk gummiindustri
- 6- Fysisk belastning
och muskuloskeletal
sjuklighet i gummiindustrin
- 7- Gummiarbetare:
Ett segt släkte?
- 8- Addukter och allergi
- 8- Taxa 2003
- 9- Ny avhandling: Sagan om
Den kloka gumman
och terränglöparen
- 10- Biologisk
övervakning
av exponering för isocyanater
- 11- NMP Vanligt lösnings-
medel fosterskadande
för rättor
- 12- Det som är sanning...
- 13- Artisters hälsa
och arbetsmiljö
- 14- Senaste rönen om riskerna
med Miljötabaksrök
- 15- IOHA Internationellt
yrkeshygieniskt arbete
- 16- Bulletinen 2002:
Register



Akrylamid och cancer

Det finns bland de flesta nyhetsmedia ett förhållningssätt till hälsorisker som gör att man vill ha enkla sanningar. Antingen är något otroligt farligt eller så är det helt ofarligt. Svart eller vitt. Verklighetens gråskalor är däremot mediadramaturgiskt ointressanta. Detta förhållningssätt gör det svårt för allmänheten att få en nyanserad bild av vad de olika "hälsolarm" som ständigt strömmar emot oss, egentligen står för.

Ett utmärkt exempel på detta är upptäckten av att akrylamid, som är cancerriskförhöjande på försöksdjur, bildas vid kraftig upphettning av kolhydratrika livsmedel. Efter den numera berömda presskonferensen i slutet av april i fjol, arrangerad av Livsmedelsverket och Stockholms universitet, var det ingen hejd i nyhetsmedia när det gällde vilket allvarligt hälsoproblem som upptäckts. Chipskonsumtionen i landet sjönk som en sten (för att efter några månader börja stiga igen).

I januari i år publicerades en svensk epidemiologisk fall-kontrollstudie, som omfattade totalt 987 fall av cancer i tjocktarmen, njurarna och blåsan och 538 friska kontrollpersoner, vilka intervjuats om sina kostvanor (1). Egentligen hade studien gjorts för att utvärdera hälsorisker av stekyte-mutagener, men författarna återutnyttjade materialet och gjorde grova överslagsberäkningar av hur mycket akrylamid fallen och kontrollerna borde ha fått i sig via kosten. Basen för intagsberäkningen var de halter av akrylamid i

olika livsmedel som Livsmedelsverket presenterade vid den ovan nämnda presskonferensen. Författarna fann inga belägg för att akrylamid i livsmedel skulle öka cancerrisken.

Rapporteringen i den övervägande delen av svenska nyhetsmedia har de senaste månaderna gått ut på att eftersom akrylamid inte ger cancer hos människa, så var larmet från i fjol ett falsklarm. Detta är dock en uppenbar övertolkning av resultaten från den svenska epidemiologiska studien. Den är alldeles för liten för att kunna utvärdera låga små cancerrisker av akrylamid i livsmedel som kan beräknas utifrån etablerade riskmodeller (2,3). Utifrån vad som beskrivs i studien (1) skulle de 2 % som har högst exponering löpa en relativ risk för cancer på endast mellan 1,015 och 1,05, enligt de olika riskmodellerna. För att med tillräcklig statistisk styrka belägga en sådan låg riskökning skulle det krävas en studie med ca 470 000 fall och

hälften så många kontroller! Den svenska studien har alltså inte statistisk styrka att vare sig stödja eller utesluta att akrylamid är cancerriskförhöjande för människa. Men denna slutsats, som ligger på gråskalan mellan svart och vitt, är inte lätt att få genomslag för i nyhetsmedia.

Det som dock är långt allvarligare är att vissa debattörer har använt sina feltolkningar av den svenska epidemiologiska studiens resultat till ett generellt ifrågasättande av de nuvarande principerna för toxikologisk riskbedömning och tillämpning av försiktighetsprincipen (4). Baserat på data om exponering och toxicitet för kemikalier, och emellanåt kemikaliernas epidemiologiska konsekvenser, måste myndigheter och samhälle agera. Detta är själva grundtanken med försiktighetsprincipen. Den progressiva svenska kemikaliepolitiken, som i många stycken är på väg att implementeras inom EU, är ett resultat av att man lärt sig ta till vara den moderna biologin för att skydda människor och miljö, utan att skadorna först ska behöva uppkomma.

Desomavfärdar försiktighetsåtgärder med argumentet "inga skador har påvisats på människor" kräver därmed att människor måste komma till skada innan åtgärder kan vidtas. Detta resonemang framstår som antingen ogenomtänkt eller cyniskt.

Lars Hagmar

YMK, Lund

046-173173

lars.hagmar@ymed.lu.se



1. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami H-O, Augustsson K. (2003) Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 88 (2003): 84-89.

2. Assessment of Health Risks from Exposure to Acrylamide. United States Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. Washington, DC, 1990.

3. Törnqvist M, Bergmark E, Ehrenberg L, Granath F. Riskbedömning av akrylamid. Kemikalieinspektionen, Solna, PM Nr. 7 1998.

4. Stig Hadenius. DN debatt 2003-02-05.

Andrejs Schütz

in memoriam

En minnesskrift innehållande skrivna versioner av de föredrag som hölls på Andrejs Schütz minnesseminarium i mars 2002, Lund, finns nu som supplement till Bulletinen. Beställ kostnadsfritt genom att skicka epost till Mona Frick, mona.frick@ymed.lu.se eller per telefon, 046-173171.

Innehåll:

Inorganic mercury – some aspects on exposure and metabolism

Lars Barregård, Gerd Sällsten, Andrejs Schütz

Nephro- and neurotoxic effects in long-term mercury-exposed gold miners and byers

Lars Gerhardsson, Raul Harari, Andrejs Schütz, Staffan Skerfving

Disposition of toxic metals during pregnancy and lactation

Marie Vahter, Karolin Ask, Agneta Åkesson

Cadmium exposure and risk of kidney and bone disease

Lars Järup

In vivo measurements of elemental lead and cadmium in occupational and environmental studies

Sören Mattsson, Lars Ahlgren, Jan-Ove Christoffersson, Ulf Nilsson, Jimmy Börjesson

Lead concentration in plasma as a marker of exposure and health risk - how far have we come?

Ingvar A Bergdahl

Whole blood and serum levels of toxic and essential trace elements in adolescents

Ebba Bárány, Agneta Oskarsson

Uptake of gold in an allergy perspective

Magnus Bruze

Andrejs Schütz' bibliography 1965-2002 (156 vetenskapliga originalarbeten i internationella tidskrifter)

Bulletin från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö informerar om de yrkes- och miljömedicinska samt yrkes- och miljödermatologiska enheterna vid Universitetssjukhusen i Lund, respektive Malmö, och Lunds Universitet, samt ger viss annan miljömedicinsk information. Bulletin utkommer med fyra nummer per år och är gratis. **Centrum för Yrkes- och Miljömedicin** omfattar två självständiga enheter: Yrkes- och miljömedicinska kliniken (YMK) vid Universitetssjukhuset i Lund samt Yrkes- och miljödermatologiska avdelningen (YDA) vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö. **Adress:** Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund. **E-post:** ymed@ymed.lu.se. **Hemsida (elektronisk utgåva):** <http://www.ymed.lu.se>. **Ansvarig utgivare:** Lars Hagmar, tel 046-173173, e-post: lars.hagmar@ymed.lu.se. **Redaktör:** Görel Svensson, tel 046-173184, e-post: gorel.svensson@ymed.lu.se. **Prenumeration, adressändring:** Gudrun Persson, tel 046-173185, fax: 046-173180. **Tryck:** Novapress, Lund. **ISSN:** 1400-2833.

Bulletin Årgång 21 (2003) Nr 1, sid 2

Kalendarium

2003

Maj

Tisdag 6

Temadag för företagssköterskor

Plats: Hotell Lundia, Lund.
Frågor angående dagen besvaras av Kerstin Kronholm-Diab, telefon 046-173179 eller epost kerstin.diab@ymed.lu.se.
Ur programmet: Tiden och individen; Akrylamid i maten; Info från YMK; Humaniviteten.

Tisdag 27

Utbildningsdag för företagsläkare

Plats: Universitetssjukhuset i Lund, sal F:5, C-blocket.
Tid: 12.15 till ca 17.00.
Kostnad: 200kr, anmälan senast 2003-05-12. Information: Mona Frick, telefon 046-173171, eller epost mona.frick@ymed.lu.se.
Ur programmet: Genusaspekter på muskuloskeletal sjukdom; Nytt gränsvärde för vibrations-exponering; Psykosociala riskfaktorer; Den nya arbets-skadeförsäkringen.

Ny ansvarig utgivare för Bulletinen

Hans Welinder har under de senaste åren varit ansvarig utgivare för Bulletinen. Under hans vänliga men fasta ledning har tidningen blivit allt bättre, vilket avspeglats inte minst i att andra massmedia i hög grad uppmärksammat vad som skrivits i Bulletinen. Hans har nu valt att dra sig tillbaka, och från och med detta nummer är Lars Hagmar ny ansvarig utgivare. Lars Hagmar är professor i miljömedicin och överläkare och chef för Sektionen för epidemiologi och miljömedicin.



Lars Hagmar

YMK, Lund

046-173173

lars.hagmar@ymed.lu.se

Hälsorisker i gummiindustrin

tema i denna Bulletin



I gummiindustrin finns en rad arbetsmiljörisker. Arbetarna exponeras för hundratals ämnen, varav flera kan ge upphov till cancer, luftvägsjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar. Dessutom är många av arbetsuppgifterna i gummiindustrin belastande för muskler och leder. Det är därför hög tid att fokusera på denna industri.

Det är omöjligt att övervaka exponeringen genom att mäta alla de kemiska ämnen som förekommer i gummiindustrin. Tidigare har man mätt lufthalter av damm, cyklohexanextraherbar fraktion (som mått på fettlösliga kemikalier), kvarts, asbest, lösningsmedel och nitrosaminer. Men systematiska kartläggningar av specifika ämnen saknas i stort sett och endast i undantagsfall har biologiska markörer använts. Det finns ett stort behov av att utveckla goda metoder för exponeringsövervakning och av en systematisk exponeringskartläggning.

Tidigare studier har visat på arbete i gummiindustrin ökade risken för vissa cancertyper, som tumörer i urinblåsan, lungorna, struphuvudet, matstrupen samt leukemi. Gummiindustriarbetare har också haft en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. En väsentlig fråga är om dessa risker enbart haft med äldre tiders arbetsmiljöer att göra, eller om dessa riskökningar även kan förknippas med mer moderna arbetsmiljösituationer i gummiindustrin. En förnyad genomgång av tumörsjuklighet och dödsorsaker är därför påkallad.

Många gummikemikaliers skadliga egenskaper innebär att det också skulle kunna finnas risker för negativa effekter på fortplantningsförmågan. Endast ett fåtal, mindre, tidigare studier har gjorts för att undersöka detta, och det finns behov av en mer noggrann kartläggning av dessa eventuella risker.

Flera yrkesgrupper från gummiindustrin, som vulkanisörer och blandare, har haft en ökad risk för allergier och för luftvägsjukdom som kronisk bronkit, emfysem och astma. Flera av de arbetsmiljöer som tidigare förknippats med allergier och luftvägsjukdom har nu försvunnit, men riskerna vid den numera frekventa peroxidvulkaneringen behöver studeras närmare.

Flera arbetsuppgifter i gummiindustrin är belastande för muskler och leder. Det gäller såväl tunga lyft och besvärliga kroppsställningar som ensidiga, ofta upprepade arbetsmoment. Det är väl känt från andra verksamheter att sådana arbeten medför risk för belastningssjukdomar. Tidigare undersökningar från gummiindustrin av samband mellan arbetsmiljö och hälsa har

fokuserats på män. Det angeläget att kunskapen om kvinnors sjuklighet i denna industri också beskrivs.

I syfte att uppdatera kunskapsläget om hälsorisker i modern gummiindustrimiljö har Yrkes- och miljömedicinska kliniken under ledning av professor Staffan Skerfving genomfört ett större forskningsprojekt som nu löpt under tre års tid. Projektet initierades av ALMEGA, Industrifacket och Gummi-branschens förening för miljöfrågor (GFFM) och har finansierats av AFA. Ola Hjalmarsson, Allmänna IndustriGruppen, och Kenneth Strandh, Industrifacket, har tillsammans med en referentgrupp ansvarat för projektet. I det här temaaavsnittet av Bulletinen kommer vi att kort redovisa resultaten från projektet.

Margareta Littorin

YMK, Lund

046-173101

margareta.littorin@ymed.lu.se

Bo Jönsson

YMK, Lund

046-173186

bo.jonsson@ymed.lu.se



Hämta hem slutrapporten på hemsidan: <http://www.ymed.lu.se/papers/Gummi-slutrapport.pdf> direkt, eller via <http://www.ymed.lu.se/>; klicka på Publicerat och sen på gummirapporten.

Luftvägssjukdom i gummiindustrin

Gummiarbetare som vulkaniserare och blandningsarbetare har haft ökad risk för luftvägssjukdom, bland annat av obstruktiv natur (1-3). Även om ogynnsamma arbetsmiljöer delvis eliminerats kan gummiindustriarbete alltjämt innebära en risk, till exempel vid peroxidvulkanering, något som avspeglas bland de patienter som remitterats till Yrkes- och miljömedicinska kliniken i Lund.

Det var därför angeläget att som en del i AFA:s satsning på studier av hälsorisker i gummiindustrin undersöka utbredningen av luftvägsbesvär och sjukdom i en större grupp anställda i svensk gummiindustri (4). Vi ville också relatera besvärerna till markörer för exponering i syfte att söka fastställa orsakssamband och föreslå åtgärder för prevention.

Gummiindustriarbetare har haft en ökad risk att drabbas av luftvägssjukdom som kronisk bronkit, emfysem och astma (1-3). Det finns också rapporter om sänkt lungfunktion och ökad förekomst av symtom från ögon och luftvägar. Dock finns få studier från svensk gummiindustri och få som omfattar kvinnor.

Ögonsymtom och hosta

125 gummiarbetare (55 kvinnor) med vulkningsarbete och 118 referenter (61 kvinnor) har undersökts med enkät som de anställda själv fyllt i, läkarundersökning med intervju, sköterskefrågor om ögon- och luftvägsbesvär de senaste dagarna, andningsfunktionsprov, allergi- och inflammationsblodprover och exponeringsbiomarkörer. Trettiosex procent av vulkaniserarna och 33% av referenterna var rökare,

och 29% respektive 27% var atopiker. Ett antal gummiarbetare undersöktes också med luftprover för nitrosaminer och partiklar (respirabel fraktion). Här redovisas preliminära resultat från besvarade enkäter, lungfunktion och exponeringsmätningar.

Vulkaniserarna hade inte någon ökad risk för pip eller väsningar i bröstet, attacker av andnöd eller näsbesvär (nästäppa, nysningar, snuva) eller näsblod under de senaste 12 månaderna, jämfört med referenterna (Tabell). Däremot förekom oftare hostattacker och besvär av rinnande, kliande och svidande ögon.

Gummiarbetarna med ögonsymtom hade högre halter av nitrosaminer i luften än de utan symtom, de med hosta litet högre nitrosamin- och dammhalter. Gummiarbetarna hade något sämre lungfunktion än referenterna. Halten av totala IgG-antikroppar var genomsnittligt högre bland gummi-vulkaniserarna. Fem (4,2%) av 118 gummiarbetare hade IgE-antikroppar mot latex.

Av intresse är att det hos gummiarbetarna fanns korrelationer mellan vissa mått på exponering och markörer för inflammation

och allergi. Till exempel korrelerade halterna av respirabelt damm med antalet neutrofila leukocyter (en typ av vita blodkroppar) och tiotiazolidin-2-karboxylsyra (TTCA) i urin var svagt korrelerat till halterna i blod av IgE-antikroppar och eosinofila blodkroppar.

Lungfunktionen (FVC och FEV₁) var negativt korrelerad till halterna i blod av IgG- och IgE-antikroppar.

Sammanfattning

Vulkaniserare hade mer besvär med ögonirritationer och hosta och litet sämre lungfunktion än referentpersonerna. "Vanlig" allergi eller rökning förklarar troligen inte dessa skillnader. Bland gummiarbetarna korrelerade exponering för dammpartiklar till markörer för inflammation och högre halter av dessa markörer till lägre lungfunktionsvärden.

Självklart kvarstår många analyser att göra. Dessutom bör studien utökas med fler vulkaniserare och andra kategorier av gummiindustriarbetare och partikelmätningarna förfinas. Undersökningen av luftvägarna bör kompletteras med mekanistiska studier.

Margareta Littorin

YMK, Lund
046-173101

margareta.littorin@ymed.lu.se

Tabell. Ögon- och luftvägssymtom senaste 12 månaderna bland gummiarbetare och referenter

	Gummiarbetare	Referenter	P-värde
Ögonsymtom	58/120	29/117	≤0,0001
Nässymtom	69/119	56/118	0,1
Pip/väsn i bröstet	20/118	29/117	0,2
Andnöd	10/105	14/116	0,7
Hostattacker	38/117	19/115	0,006



1. Littorin M. Icke-malign luftvägssjukdom i gummiindustrin. Del I. Bulletinen 1993;3:12-13.

2. Littorin M. Icke-malign luftvägssjukdom i gummiindustrin. Del II. Bulletinen 1993;4:1516.

3. Littorin M. Ögonkatarr och andnöd vid blandning av gummi. Bulletinen 1999;2:13.

4. Balogh I et al. Hälsorisker, prevention och rehabilitering i gummiindustrin. Slutrapport 2003-03-06. Avd för yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund.

Kemisk exponering

i svensk gummiindustri

Arbetare i gummiindustrin utsätts för många kemikalier med hög giftighet. Det är därför av stor vikt att kunna mäta denna exponering. Här nedan presenteras en del av våra resultat av studier i den svenska gummiindustrin.

För att kunna utvärdera eventuella hälsorisker i gummiindustrin krävs tillgång till goda exponeringsuppgifter. Olika strategier har traditionellt använts för att kartlägga exponeringen i gummiindustrin. En strategi har varit att mäta luftburna partiklar samt vad som kallats gummirök, det vill säga mängden av de partiklar som går att lösa i cyklohexan (cyklohexanextraherbar fraktion). Denna metod har främst använts i Holland och Storbritannien. I Tyskland har en helt annan strategi använts. Här har man i stället analyserat ett specifikt ämne som ett mått på giftigheten av de kemikalier som finns i gummiindustrin, nämligen nitrosaminer som är kända cancerframkallande kemikalier. Tyvärr har även en ”tradition” varit att inte mäta alls, då exponeringen varit alldeles för komplex. Vi har därför alltför få mätvärden av exponeringen i gummiindustrin.

Våra mätningar

I vårt projekt har vi valt en mer utförlig strategi. Vi har mätt nitrosaminer och partiklar i luft. Dessutom har vi i luften mätt bensen, toluen och aldehyder. Vi har även valt ut vissa biomarkörer i urin som kan ge indikationer om exponeringen. De biomarkörer som analyserats är 1-hydroxypyren (1-HP) som ett mått på aromatiska

polycykliska kolväten, anilin som ett mått på exponering för aromatiska aminer, ftalsyra (FA), som ett mått på ftalater, samt tiotiazolidin-2-karboxylsyra (TTCA), som ett mått på koldisulfid och ditiokarbamater. Halterna av nitrosaminer, anilin och TTCA avses spegla exponeringen för vulkrök medan halterna av 1-HP och FA mer har tänkts som ett mått på de individuella ämnena. Möjligheten att mäta nitrosaminer, anilin, ftalsyra och TTCA beror på tillgången till avancerad masspektrometrisk instrumentering, som erhållits genom anslaget från AFA. Inom vårt projekt har cirka 225 urinprover från gummiarbetare från olika företag och cirka 120 urinprover från oexponerade kontrollpersoner analyserats för biomarkörer. När det gäller nitrosaminer har cirka 100 luftprover analyserats.

Vi har funnit att det vid flera företag finns en hög exponering för nitrosaminer, vilket redan föranlett åtgärder inom dessa industrier. Halterna vid flera företag ligger betydligt över det tyska tekniska gränsvärdet på $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Halterna av bensen, toluen och aldehyder var mycket låga och exponeringen för dessa ämnen innebär troligen ingen hälsorisk för svenska gummiindustriarbetare. Då det gäller partiklar kommer fortsatta studier visa vilken eventuell hälsoeffekt de har.

Biomarkörer

När det gäller indexsubstanserna 1-HP, anilin och TTCA i urin finns det stora och signifikanta skillnader ($p < 0.0002$; Mann-Whitney och Student t-test) mellan halterna av dessa hos gummiarbetare och kontrollpersoner, vilket visar på att dessa är utmärkta biomarkörer för exponering i gummiindustrin. Användningen av FA som biomarkör är något mer problematisk då även normalbefolkningen är avsevärt ftalatexponerad. På flera gummiindustrier har dock arbetarna visat sig ha betydligt högre ftalatexponeringar jämfört med kontrollpersonerna. Vi har funnit en stark korrelation ($r = 0.36-0.64$; $p < 0.0002$; Spearman's rank test) mellan nitrosaminer, anilin och TTCA i gummiindustriarbetare, vilket är intressant då alla tre biomarkörerna är tänkta som indexsubstanter på vulkrök. Det finns även en stark korrelation ($r = 0.47$; $p < 0.0002$) mellan 1-HP och FA, vilka båda används som mjukgörare i gummi och främst kan tänkas tas upp genom huden. I flera fall har mätningarna upprepats två gånger vid samma företag och dessa har då visat stor överensstämmelse.

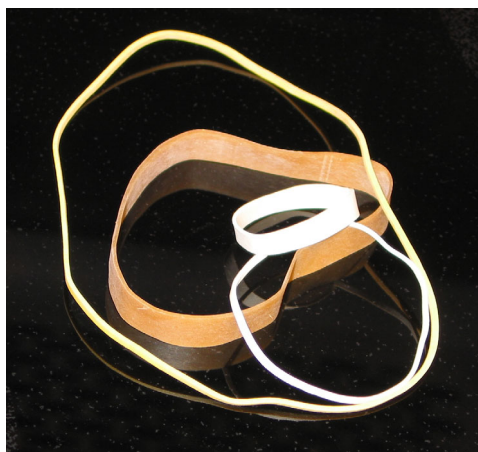
Resultaten visar att nitrosaminer i luft och 1-HP, anilin, FA samt TTCA i urin är värdefulla markörer för exponering i gummiindustrin. Resultaten visar även att halterna i luft av nitrosaminer är för höga vid flera företag och bör sänkas. Även höga halter av polyaromatiska kolväten och ftalater har observerats.

Bo Jönsson

YMK, Lund

046-173186

bo.jonsson@ymed.lu.se



Fysisk belastning och muskuloskeletal sjuklighet i gummiindustrin

Som en del i YMKs studie av arbetsmiljön i gummiindustrin (1) har vi undersökt arbetsbelastningen och den muskuloskeletal sjukligheten för både män och kvinnor vid olika typer av arbete. Muskelaktivitet (EMG), arbetsställningar (inklinometri) och handledsvinklar (goniometri) har mätts för blandningsarbetare, maskinskötare och efterbearbetare (2, 3). För maskinskötare och efterbearbetare karakteriseras belastningen av ett högt tempo med liten möjlighet till muskulär återhämtning. Sjukligheten har studerats med frågeformulär och en fysikalisk undersökning. Vi fann att belastningssjukdom är ett stort problem i gummiindustrin, liksom i annan tillverkningsindustri.

Blandningsarbete

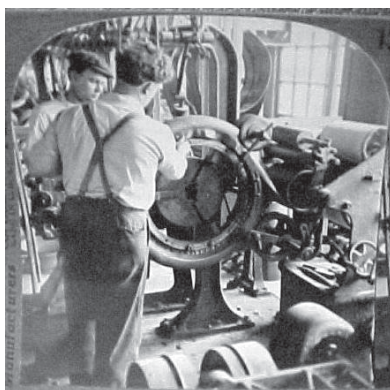
Belastningen under hela arbetspass mättes i blandningsavdelningarna vid två industrier, och resultaten har presenterats tidigare (2). Fastän den genomsnittliga belastningen inte var anmärkningsvärt hög innehåller arbetet många tunga moment.

Arbetet leder till en hög förekomst av ohälsa i leder och muskler. Av de 75 män som undersökts rapporterade var fjärde aktuella besvär från nacke/skuldror och var sjätte från ländryggen. Jämfört med män i varierat arbete konstaterades tre gånger så många sjukdomsdiagnoser i nacke/skuldror vid den fysikaliska undersökningen. Huvuddelen av dessa besvär sammanhänger med tunga arbetsbelastningar vid blandnings- och valsmaskiner.

På basen av dessa undersökningar har en rad sjukdomsförebyggande åtgärder föreslagits. Framför allt behövs bättre lyfthjälpmiddel och maskinell nedskärning av gummit på valsen.

Pressning och efterbearbetning

Belastningen mättes också vid pressning och efterbearbetning av gummiprodukter i en industri (3). Maskinskötarna tar ut de varma gummidetaljerna ur pressarna, blåser formarna rena med tryckluft, samt gör en första rensning av skägg medan detaljerna fortfarande är mjuka. En grupp kvinnor gör sedan en syning och putsning av gummidetaljerna (efterbearbetning). Samtliga



Historiskt gummiarbete

arbetsuppgifter var mycket ensidiga, utfördes i snabbt tempo, och medgav liten möjlighet till muskulär återhämtning.

Leder och muskler hos 82 kvinnor och 36 män i denna sysselsättning undersöktes. Så många som sex av tio kvinnor rapporterade aktuella besvär från nacke/skuldror, och varannan från armbågar/händer. Bland männen var de rapporterade besvären inte fullt så vanliga: Fyra av tio hade aktuella besvär i nacke/skuldror och var fjärde i armbågar/händer. Vid den fysikaliska undersökningen, som ger ett objektivt mått på sjuklighet, konstaterades att tre av tio av såväl män som kvinnor hade minst en diagnos i nacke/skuldror. Sjukligheten var hög jämfört med personer med varierat arbete; fördubblad för kvinnor och fyrdubblad för män. Huvuddelen av besvären var arbetsrelaterade.

En rad sjukdomsförebyggande åtgärder har föreslagits. Den viktigaste är en vidgning av arbetet så att det även omfattar helt andra arbetsuppgifter. På så sätt kan en betydligt större variation i belastningen under arbetsdagen åstadkommas.

Vad bör göras nu?

För att förebygga belastningssjukdom behövs ett tydligt regelverk för fysiska belastningar. Detta måste baseras på solid kunskap om samband mellan belastning och ohälsa. För att etablera sådan kunskap krävs objektiv registrering av belastning. Mätmetoder har varit en viktig förutsättning för framgångsrik bekämpning av andra hälsorisker. Inom ergonomiområdet har möjligheten att objektivt registrera belastning hitintills varit begränsad. Därför fordras satsning på utveckling av metoder, som kan användas i arbetsmiljön. Förutom att föra kunskapsläget framåt kan objektiva mätmetoder ge arbetsmiljömyndigheterna bättre underlag för krav på förebyggande åtgärder och bättre möjlighet att övervaka reglernas efterlevnad.

Gert-Åke Hansson

YMK, Lund

046-173962

gert-ake.hansson@ymed.lu.se



1. Bergendorf U. Hälsorisker inom gummiindustrin – nytt forskningsprojekt. *Bulletinen* 2001:1.

2. Hansson G-Å. Blandningsarbete i gummiindustrin. *Bulletinen* 2002:2.

3. Hansson G-Å, Nordander C. Maskinskötararbete i gummiindustrin. *Bulletinen* 2002:3.

Gummiarbetare

Ett segt släkte?

Förr fanns det en ökad risk för cancer bland gummiarbetare. De som arbetar i gummiindustrin utsätts varje dag för flera hundra olika kemiska ämnen som används i eller bildas under tillverkningsprocessen. Har bättre arbetsmiljö lett till att risken har försvunnit?

Det finns en rad epidemiologiska studier som har visat att gummiarbetare haft en ökad risk för vissa cancertyper såsom leukemi och tumörer i blåsa, lunga, struphuvud och magsäck, liksom en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar (1, 2). I några enstaka studier har också misstanke väckts om ökad missfalls- eller missbildningsrisk.

De ovan nämnda studierna avspeglar exponeringsförhållanden i mitten av förra seklet. Exponeringsnivåerna har generellt sjunkit under de senaste decennierna, och några av de kända cancerframkallande ämnena har inte använts i svensk gummiindustri på många år. I ett internationellt perspektiv är nog också exponeringsförhållandena i den svenska gummiindustrin förhållandevis bättre än på många andra håll.

Dock är gummiarbetare fortfarande en av de yrkesgrupper i landet, som har högst exponering för ämnen med potentiellt mutagen eller reproduktionsstörande effekt. Det är därför angeläget att studera om åtgärderna för att minska exponering verkligen har lett till att överrisker för sjukdom har försvunnit.

Kohortstudier – en investering för framtida forskning

I nära samarbete med de allra flesta större gummiföretagen i Sverige har vi samlat in uppgifter om anställningstid och arbetsuppgifter för ca 20 000 arbetare, som nyanställdes sedan mitten av 1960-talet. Uppgifter om tumörsjuklighet och dödsorsaker bland dessa arbetare kommer från centrala register. På detta sätt kan vi se om det finns en ökad sjukdomsrisk bland dessa gummiarbetare, jämfört med befolkningen i allmänhet. Vi vill särskilt studera risker bland kvinnor, som utgör ca en tredjedel av denna stora grupp. Eftersom tidigare epidemiologiska studier främst har omfattat män är detta angeläget.

En första analys av materialet görs redan nu, fastän vi vet att observationstiden ännu är ganska kort – det tar ju lång tid för tumörsjukdomar att utvecklas, och huvuddelen av gummiarbetarna i studien har ännu inte kommit upp i de åldrar då cancer-sjukdomar börjar visa sig. Först om 10-15 år kommer vi att kunna vara riktigt säkra på vad som skett. Det är förstås otillfredsställande att behöva vänta så länge på säkra resultat, men detta dilemma gäller alla liknande cancerstudier. Genom att sammanställa denna stora kohort har vi dock lagt grunden för fortsatta forskningsmöjligheter.

Vi kommer också kunna studera effekter på fortplantning bland de 6 500 kvinnliga och 12 500 manliga gummiarbetarna genom att utnyttja uppgifter i Medicinska födelseregistret och Missbildningsregistret. Här blir väntetiden på säkra resultat inte så lång.

Med resultat från registerstudierna om tumörsjukdomar, dödlighet och reproduktionsutfall som grund kommer vi inom en nära framtid att ha ett gott underlag för att, om så behövs, kunna gå vidare med mer detaljerade epidemiologiska studier. Sådana studier kan då fokuseras på de områden där det behövs ytterligare klarlägganden. Detta kan särskilt gälla att undersöka betydelsen av specifika exponeringar. Det är också viktigt att undersöka betydelsen av individuella riskfaktorer, till exempel rökvanor, vilka kan påverka den exponeringsrelaterade risken.

Verktyg för exponeringsbedömning

Lika viktigt som det är att ha tillgång till pålitliga uppgifter om effekter är det att ha goda uppgifter om exponeringsförhållanden. ExAsRub är ett pågående EU-projekt i samarbete mellan forskare och gummiindustri i Holland, Tyskland, Storbritannien, Polen och Sverige. En databas som innehåller ca 38 000 enskilda mätresultat

från gummiindustrin (varav 3 650 från Sverige), har färdigställts under det gångna året. Databasen kommer när den är färdig att vara tillgänglig för alla intresserade, och givetvis skall framtida exponeringsmätningar kunna läggas till.

Med denna stora databas som grund kan man skapa statistiska modeller för exponering för kända och möjliga cancerframkallande ämnen. På så sätt kommer vi att få ett kraftfullt verktyg för att kunna göra noggrannare retrospektiva bedömningar av exponering i våra epidemiologiska studier. Man kan också identifiera olika faktorer i produktionen som påverkar exponeringsnivåerna och som varit tänkta att reducera exponeringen.

Kristina Jakobsson

YMK, Lund

046-173177

kristina.jakobsson@ymed.lu.se

Zoli Mikoczy

YMK, Lund

046-173182

zoli.mikoczy@ymed.lu.se



1. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 28. The rubber industry. IARC, Lyon, 1982.

2. Kogevinas M et al. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. Occup Environ Med 1998;55:1-12.



Addukter och allergi

Strukturförändringar hos humant serum albumin (HSA) vid inbindning av organisk syraanhydrid

Då främmande reaktiva ämnen tas upp i kroppen kan de reagera med proteiner och bilda så kallade proteinaddukter. Den förändrade strukturen hos proteinet kan vara ett första steg till att utlösa en allergisk reaktion och kan därför tillföra intressant information om bakomliggande mekanismer.

Hexahydroftalsyraanhydrid (HHFA) tillhör en grupp reaktiva kemikalier som bland annat används vid plasttillverkning. Exponering kan innebära att man drabbas av allergiska besvär, främst från de övre luftvägarna. Man tror att anhydriden reagerar med kroppsegna proteiner som därmed får en förändrad struktur och således kan utlösa ett immunologiskt försvar. I fallet med allergi producerar kroppen en klass av antikroppar som kallas IgE. Dessa IgE-antikroppar binder till mastceller och då IgE-antikropparna tvärbinder antigenet frisläpper mastcellen sitt innehåll, bestående av en rad olika mediatorer, som ger upphov till den allergiska reaktionen. För att försöka fastställa de ingående mekanismerna bakom sensibilisering har en metod tidigare tagits fram för att bestämma inbindning av syraanhydrider till protein där hemoglobin användes som modellprotein (1). En tidigare studie har visat att personer som har IgE-antikroppar påvisade med ett konjugat mellan HHFA och HSA får symtom vid

exponering för konjugatet (2). Dessutom återfinns den största delen av HHFA i plasma hos exponerade arbetare inbundet till just albumin (3).

För att ta reda på hur HSA modifieras syntetiserades konjugat mellan HSA och HHFA. Konjugaten spjälkades med specifika proteaser och addukternas position i aminosyrasekvensen kunde bestämmas med vätskekromatografi/masspektrometri (LC/MS). Då molförhållandet av HHFA till HSA var 0.1:1 hittades enbart addukter till aminosyran lysin. Att bara lysinaddukter återfinns kan tyckas märkligt, men förmodligen bildar HHFA även andra aminosyraaddukter men med låg stabilitet vilket gör dessa omöjliga att detektera med denna metod. De sju lysinaddukter som påvisades var inte lokaliserade till någon unik domän utan var utspridda bland HSAs tre domäner. Det verkade däremot som om HHFA band med högre specificitet till tre av dessa lysiner, vilket gör dessa peptider innehåll-

ande addukter intressanta både ur struktur-synpunkt men också för utvärdering som biomarkörer vid exponeringsbedömning.

Genom fortsatta studier ska vi försöka ta reda vilka de immunogena strukturerna är samt förhoppningsvis även visa hur den tertiära strukturen förändras vid modifiering.

Monica Kristiansson

YMK, Lund

046-173148

monica.kristiansson@ymed.lu.se



1. Kristiansson MH, Jönsson BAG, Lindh CH. Mass spectrometric characterization of human hemoglobin adducts formed in vitro by hexahydrophthalic anhydride. Chemical research in toxicology 2002, 15: 562-569.

2. Nielsen J, Welinder H, Ottosson H, Bensryd I, Venge P, Skerfving S. Nasal challenge shows pathogenetic relevance of specific IgE serum antibodies for nasal symptoms caused by hexahydrophthalic anhydride. Clinical and Experimental Allergy 1994, 24: 440-449.

3. Johannesson G. Näsan- Viktig vaktpost och målorgan. Bulletin 2002; 3:11.

Taxa 2003

Externa serviceanalyser, Yrkes- och miljömedicin, Lund.

Biologiska prov	Analyskostnad Ackrediterade	
	kr/prov	analyser
Bly i blod	174 kr	X
Kadmium i blod **)	312 kr	X
Kadmium i urin	312 kr	X
Kvicksilver i blod och plasma	270 kr	X
Kvicksilver i urin *)	270 kr	
Mangan i urin	312 kr	
Nickel i urin	398 kr	
IgE mot isocyanater	313 kr	
IgE, IgG mot organiska syraanhydrider	313 kr	
Mandelsyra och fenylglyoxylsyra i urin *)	532 kr	
Metaboliter av isocyanater och aminer i plasma*)	840 kr	
Syraanhydridmetaboliter i urin	806 kr	
PCB CB-153 i serum	1 050 kr	
p,p-DDE i serum	1 050 kr	
Cotinine i urin*)	840 kr	
1-Hydroxypyren i urin	840 kr	
Metakolintest	2 027 kr	

Fortsättning på nästa sida!

Se även <http://www.ymed.lu.se/papers/Taxa2003.pdf>

Sagan om Den kloka gumman och terränglöparen

Det var en gång en stor skara terränglöpare, som stod samlade vid startplatsen. Den kloka gumman hade fått i uppdrag att leta reda på och identifiera en okänd löpare, som bar en liten ryggsäck med ett farligt innehåll. Hur skulle nu detta gå till när varken lagtröjor eller startnummer delats ut, och löparna stod så tätt att deras anletsdragen inte kunde urskiljas? Den kloka gumman var inte orolig, för hon hade en plan!

Första delsträckan gick i oländig terräng, vilket gynnade de smidiga och snabba. Den klunga löpare som först nådde målet sändes genast ut på en ny delsträcka, medan andra och tredje klungan fick snällt vänta på sin tur. Andra delsträckan gick över sjöar och myrmark, så var nu de vattenvana löparna gynnade. Målet nåddes nu inte av löpare i klungor, utan de kom flämtande en och en.

Den kloka gumman hade ställt sig vid målet. Med sig hade hon sin stora samling av urklipp från tidningarnas sportsidor, med bild och namn på många löpare. Dessutom hade hon fått låna en mängd lagtröjor, så att hon kunde prova vilken tröja som passade löparen. Hon skulle nog lyckas att både urskilja och identifiera löparen med ryggsäcken....

Löparna är proteiner i serum och nässköljvätska. Ryggsäcken innehöll hexahydroftalsyraanhydrid (HHFA). Detta är en organisk syraanhydrid, ett lågmolekylärt ämne som visats vara sensibiliserande och som kan orsaka luftvägssjukdom. De olika löpsträckorna, som effektivt särskiljer löparna utifrån deras förmåga att röra sig i terräng av olika slag är olika protein-separeringsmetoder. Klipparkivet används vid identifieringen med gas- och vätskekromatografimetoder och masspektrometri. Och lagtröjorna som ibland passar exakt är förstas antikroppar och antisera som används i olika immunologiska metoder.

I sin licentiatavhandling har Gunvor Johannesson visat att HHFA främst binder till serumalbumin, hos marsvin och

människor. I nässköljvätska från exponerade arbetare bands däremot HHFA främst till antileukoproteinaser, IgG, IgA, serumalbumin och lactoferrin. Dessa proteiner är involverade i nässlemhinnans försvarssystem. Det skulle sålunda kunna tänkas att dessa proteiners funktion skulle kunna påverkas negativt av inbundet HHFA. Vidare visades att protein-HHFA-konjugat bands in till specifika IgE och IgE-antikroppar hos exponerade arbetare. Vi har fått värdefull kunskap om de molekylära reaktioner som kan ske vid HHFA-exponering, och som kan ligga bakom uppkomsten av besvär.

Kristina Jakobsson

YMK, Lund

046-173177

kristina.jakobsson@ymed.lu.se



Gunvor Johannesson: Protein adducts of hexahydrophthalic anhydride in plasma and nasal lavage fluid. Licentiatavhandling, Lunds universitet 2002.

Luftföroreningsprov	Två första proverna kr/prov ***	Följande 3-10 prov kr/prov	Följande 11- kr/prov
Damm (filtervägning, inkl filter)			
- totalt	110 kr	80 kr	62 kr
- respirabelt (filterkapsel)	151 kr	104 kr	88 kr
Fenol (XAD-rör)	548 kr	184 kr	151 kr
Ftalater (på glasfiberfilter)	548 kr	184 kr	151 kr
Isocyanat (impinger med DBA)			
Paketpris: ICA, MIC, FI, NDI, HDI, MDI, IPDI, 2,4- och 2,6-TDI	1 575 kr	1 365 kr	1 155 kr
Kviksilver (på absorptionsrör)	270 kr	270 kr	270 kr
Lösningsmedel (på kolrör)			
- 1:a ämnet	704 kr	267 kr	218 kr
- varje ytterligare ämne	129 kr	67 kr	49 kr
- lacknafta	1 096 kr	390 kr	316 kr
Metaller (på filter) *)			
- 1:a ämnet	373 kr	151 kr	126 kr
- varje ytterligare ämne	120 kr	80 kr	62 kr
Organiska syraanhydrider (på XAD-2 eller glasfiberfilter) *)	552 kr		
Nitrosaminer i luft (på ThermoSorb N)	1 500 kr	1 300 kr	1 100 kr
Uthyrning av utrustning	Pris per vecka		
Lågflödespump ****)	717 kr		
Dammprovsningspump ****)	590 kr		

*) P g a lågt provinflöde utförs dessa analyser endast efter överenskommelse.

**) Multielementteknik. Bly och kadmium kan bestämmas samtidigt utan pristillägg.

***) Kostnad per prov för de båda första proverna. P g a en hög initialkostnad för analyserna debiteras samma belopp för ett ensamt prov som för två prover.

****) Pris exkl transportkostnad.

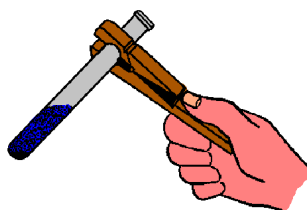
Analyser i anslutning till klinikens egna utredningar av patienter eller arbetsmiljö, är kostnadsfria.

Förfrågningar om analyser, beställning av remisser och provtagningskärl: måndag - fredag kl.08.00 -15.00, tel: 046-17 31 95.

Adress: Yrkes-och miljömedicinska kliniken, Miljöanalytiska sektionen, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund

Biologisk övervakning

av exponering för isocyanater



Bestämning av isocyanater i luft och biologiskt medium kompletterar varandra. En korrekt bild av exponeringssituationen på en arbetsplats, för individuella arbetstagare och olika arbetsmoment ges av de olika mätningarna tillsammans. Ett enkelt första steg i exponeringsbedömningen för en individ kan göras genom en analys av ett blodprov som kan utföras på Yrkes- och miljömedicinska laboratoriet i Lund. En validering av de biologiska markörerna har gjorts vilket gör tolkningen av provsvaren tydligare.

Exponeringsövervakning för isocyanater är av stor vikt då dessa ämnen kan förorsaka flera allvarliga symptom och sjukdomar. Symptom som kan uppstå vid exponering är främst besvär från övre och nedre luftvägar. Isocyanater har varit den vanligaste orsaken till arbetsrelaterad astma men incidensen av nya fall förefaller att vara i sjunkande till följd av preventiva insatser. Uptag av isocyanater sker främst genom andningsvägarna varför det är av intresse att mäta isocyanater i luft. Dock utsätts personer som befinner sig i samma arbetsmiljö för olika totalmängd isocyanat av flera orsaker, till exempel skillnader i arbetsbelastning och kontamination av huden. Därför kan ett biologiskt prov ge kompletterande information om individuell exponering.

Analys

Att mäta isocyanater i biologiska prov är en utmaning. Varken isocyanaten, till exempel toluendiisocyanat (TDI), eller den motsvarande hydrolysisprodukten toluendiamin (TDA) föreligger i fri form i blod eller urin. Istället bildar ämnena **addukter** genom att

konjugeras (bindas) till kroppsegna ämnen som är svåranalyserade. Som lösning på dessa problem gör man analysen lite lättare genom att hydrolysera proven. Då lossnar isocyanataddukterna från sina inbindningsställen och frigöres i aminform. Dessa aminer kan man kvantifiera med gaskromatografi kopplat till masspektrometrisk detektion. Inom ett större projekt har nu en validering gjorts av dessa biomarkörer som exponeringsmått. Detta har genomförts genom att jämföra exponerade arbetares halter av biomarkörer med personliga luftmätningar. Luftmätningarna har gjorts genom provtagning på filter impregnerade med 2-metoxifenylpiperazin under ett helt arbetsskift. Dessutom har halter av biomarkörer bestämts för ett stort antal icke exponerade arbetare i studiens kontrollgrupp.

Resultaten visar på ett starkt signifikant samband mellan personliga luftmätningar av isocyanater och halter motsvarande aminer i hydrolyserad urin och plasma. Biomarkörerna avspeglar därmed kvantitativt exponeringen. Avvikelse hos

enskilda individer från det lineära sambandet kan bero på att lufthalterna avviker från de "normala" förhållandena eller på faktorer som arbetsbelastning och hudupptag.

Referenterna också

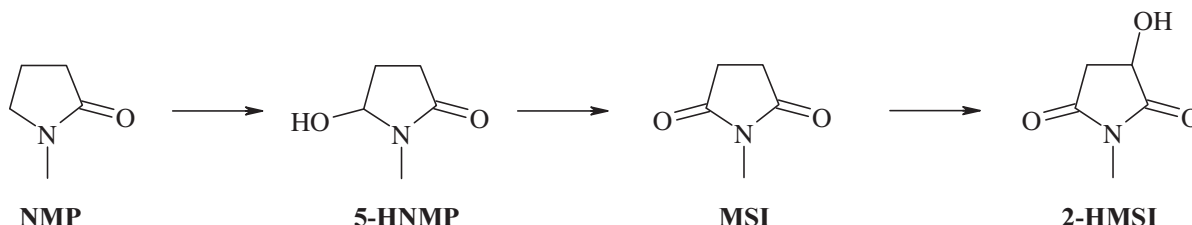
Även hos referenspersonerna utan känd exponering för isocyanater fann vi mätbara (men låga) halter av biomarkörer. Orsaken till dessa värden är ej uppenbar. De behöver ej bero på kontakt med isocyanater utan kan avspegla en exponering för aminer av oklar orsak. En källa kan vara via livsmedel. Kunskap om halterna hos icke isocyanat-exponerade personer är därför viktig för att att påvisa yrkesmässig exponering.

På YMK:s laboratorium i Lund har vi möjlighet att mäta biomarkörer i plasma för exponering för TDI, naftalendiisocyanat (NDI) och metylendifenylisocyanat (MDI).

Carl Johan Sennbro,
YMK, Lund
046-173198
carl-johan.sennbro@ymed.lu.se

NMP

Vanligt lösningsmedel fosterskadande för råttor



Metabolism för NMP

Rapporter om fosterskadande effekter efter exponering för *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP) har tidigare rapporterats. Man vet vilka exponeringshalter av NMP som orsakar fosterskadorna men inga studier har hittills gjorts för att ta reda på vilka biologiska halter det motsvarar. Man vet inte heller hur NMP bryts ner hos råttor eller vilken nedbrytningsprodukt som orsakar fosterskadorna. Detta har vi undersökt tillsammans med en fransk grupp.

Det organiska lösningsmedlet *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP) är ett inom industrin vida använt organiskt lösningsmedel. NMP blandar sig både i vatten och i andra organiska lösningsmedel. Dessa egenskaper innebär att NMP lätt tas upp via andningsvägarna eller via mun- eller hudupptag. Hos människan metaboliseras NMP till i huvudsak tre olika metaboliter, förkortade till 5-HNMP, MSI och 2-HMSI (se **Figur**). I urinen utsöndras ca 65% som 5-HNMP och 35% som 2-HMSI. Endast en mindre del utsöndras som intakt NMP eller MSI (1). De medicinska effekterna hos människa har mest varit irriterade andningsvägar, sveda i ögonen och en del hudbesvär. Hos råttor har man nu kunnat visa att NMP är fosterskadande (2) och det finns även ett omdiskuterat fall där en gravid kvinna som exponerades för NMP fick missfall (3). På råttor har man nyligen också visat att NMP är cancerogent (4). Man vet däremot inte om det är NMP i sig självt som är skadligt eller om det är någon av metaboliterna. Man vet inte heller mycket om hur NMP metaboliseras i råttor efter det att det blivit upptaget eller vilka halter i blodet och urinen som dessa exponeringshalter motsvarar.

Råttor har oralt fått en engångsdos NMP av antingen en icke fosterskadande halt (125 mg/kg kroppsvikt) eller en fosterskadande halt (500 mg/kg kroppsvikt). Urin och blod har sedan regelbundet samlats från råttorna under upp till elva dagars tid. Blodplasma

och urin har därefter analyserats med avseende på NMP och dess metaboliter med hjälp av vätskekromatografi kopplat till en masspektrometrisk detektor (LC/MS).

Förutom NMP fann vi samtliga tre metaboliter som hittas i människa, det vill säga 5-HNMP, MSI och 2-HMSI. Den enda tidigare rapporterade metaboliten i råttor har varit 5-HNMP, den första i kedjan. Nu har vi visat att även MSI och 2-HMSI är två metaboliter i råttor och det kan finnas fler.

Halter

Av den administrerade dosen återfanns ca 72% som NMP eller någon av de tre metaboliterna. Av det som utsöndras står NMP, MSI och 2-HMSI för endast en liten del medan 5-HNMP är den överlägset mest utsöndrade metaboliten med hela 90%. För de råttor som blivit exponerade för en reproduktionstoxisk halt var de högsta halterna i blodplasma 170 µg/ml för NMP, 110 µg/ml för 5-HNMP, 33 µg/ml för MSI och 15 µg/ml för 2-HMSI. Motsvarande värden för de lågexponerade råttorna är 130, 56, 9 respektive 13 µg/ml. Utsöndringen är total inom 30 timmar efter exponeringstillfället. De lågexponerade råttorna kan man se som råttor som blivit exponerade för den högsta halten som inte ger effekt. Värdet för 5-HNMP hos de lågexponerade råttorna, 56 µg/ml, motsvarar en ångexponering på ca 500 mg/m³ för människa. Det svenska

gränsvärdet ligger på 200 mg/m³ men marginalen bör vara mycket större.

Vi har i den här studien visat att råttor har en liknande metabolism som människa. Skillnaden ligger i mängden som utsöndras av respektive metabolit. För 5-HNMP så är utsöndringen i råttor något högre än i människa, medan den för den sista metaboliten är betydligt lägre; bara ca 20% av vad som utsöndras hos människa. Det kan bero på antingen en fortsatt metabolism eller en annorlunda metabolismväg. Halterna av metaboliterna som uppmäts i blodplasma indikerar att en betydande sänkning av det svenska gränsvärdet bör aktualiseras.

Martin Carnerup
YMK, Lund
046-173198

martin.carnerup@ymed.lu.se



1. Åkesson B, Jönsson BAG, Major metabolic pathway for *N*-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Disp* 1992;25:267-269.

2. Saillenfait AM, Gallissot F, Langonné I, Sabaté JP, Developmental toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1705-1712.

3. Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK, Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone: a case report and review of the literature. *J Occup Environ Med* 1996;38:705-713.

4. Malley LA et al. Chronic toxicity and oncogenicity of *N*-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. *Drug Chem Toxicol* 2001;24:315-338.

Det som är sanning...



Den senaste tiden har diskussionens vågor svallat höga angående möjligheterna att förebygga allergier och att underlätta livet för personer med allergiska sjukdomar. För den oinitierade, som fått budskapet via massmedia har bilden antagligen varit förvirrande. Därför görs här ett försök att summera kunskapsläget.

Om man exponeras för främmande äggviteämnen (kvalster, pollen, pälsdjur med mera) kan man bli *primärt sensibiliserad*, det vill säga börja bilda IgE-antikroppar mot ämnet, allergenet. De flesta blir emellertid inte sensibiliserade, utan utvecklar tolerans. Vad som styr denna skillnad i reaktionssätt är inte klart. Men det utspelas under tidiga barnår.

En del av de som blivit sensibiliserade utvecklar allergisk sjukdom. Åter – bakgrunden till detta är oklart. När en person med allergisk sjukdom åter möter samma allergen kan den få symtom - böjvecks-eksem, nässelutslag allergisk snuva och/eller astma. Det brukar kallas för en *sekundär reaktion*.

Det är också så, att en person som brukar ha sådana allergiska symtom ofta utvecklar en överretbarhet (hyperaktivitet) i sina luftvägar. Det betyder att han/hon reagerar starkare på *irriterande ämnen*, så att symtom utlöses.

Men en del av de symtom en allergiker har kan också utlösas av *infektioner*, med framför allt virus. Snuva och astma kan förstås förekomma även hos icke-allergiker.

Det är denna komplicerade bild som spritt viss förvirring i allergidebatten. Det är förstås mycket viktigt att råd till allmänheten är vetenskapligt välgrundade. Annars kan man orsaka mycket bekymmer utan grund, och folk kan till och med känna sig lurade.

Nedan finns därför en tabell som försöker (alla håller säkert inte med om allt) beskriva hur kunskapsläget är vad gäller amning,

miljötabaksrök, pälsdjur, fuktiga byggnader och städning, i förhållande till primär sensibilisering, sekundära reaktioner, irritation och infektioner.

Det framgår att det inte är mycket man säkert vet om faktorer som "underlättar" den *primära sensibiliseringen* mot vanliga allergen. Och okunskapen är förstås ett jätteproblem, eftersom man därmed inte kan ge säkra råd för att stävja den explosiva utvecklingen av sensibilisering hos våra barn.

En fråga som utlöst mycket starka känslor är om innehav av pälsdjur leder till sensibilisering, eller om det till och med kan vara så, att exponering tidigt i livet ger tolerans. Tyvärr är det en fråga som förmodligen aldrig säkert kan besvaras: I riktiga "allergifamiljer" undviker man att skaffa husdjur. Och ändå räcker exponeringen i den allmänna miljön för att sensibilisera en del barn. Därför kan det se ut som om djur skyddar.

Men det finns flera andra anledningar än att undvika primär sensibilisering för att vidta åtgärder: Till exempel: Amning ger en minskad risk för luftvägsinfektioner hos barnet. Miljötabaksrök irriterar lättretade luftvägar och ökar risken för infektion. Den som sensibiliserats mot katt får naturligtvis mer symtom om den utsätts för kattallergen, till exempel i skolan. Städning av skolor leder till lägre allergenexponering, men också att överretbara elever utsätts för mindre irriterande damm. I fuktiga byggnader frisätts irriterande ämnen från nedbrutna byggnadsmaterial.

Det finns alltså mycket att göra! Den apati som ibland synts i debatten är inte befogad. Men vi behöver förstås framför allt forskning som visar varför så många av våra barn primärt sensibiliseras. Om inte deras immunsystem började löpa amok skulle de må mycket bättre och tåla mycket mer.

Staffan Skerfving

YMK, Lund

046-173170

staffan.skerfving@ymed.lu.se

Tabell. Kunskapsläget om astma och vissa risk/frisk-faktorer.

Frisk (F)/Risk (R)-faktor	Allergi			
	Primär sensibilisering	Sekundär reaktion	Irritation	Infektion
Amning (F)	? (+)	-	-	++
Miljö- tabaksrök (R)	?	-	+	+
Pälsdjur (R)	? (+)	++	-	-
Fukt (R)	?	-	+	-
Städning (F)	?	+	(+)	-

Artisters hälsa och arbetsmiljö

Scenartisters arbetsförhållanden skiljer sig i väsentliga avseenden från många andra yrkesgrupper. I deras arbete finns risker för psykiskt och fysiskt slitage som har med yrkesrollen men också med arbetsvillkoren att göra. Dessa accepteras ofta på grund av hård konkurrens eller för att de kommer i skymundan för det konstnärliga arbetet.

I boken "Artisters hälsa och arbetsmiljö" beskrivs på ett lättillgängligt och levande sätt, med fokus på hälsa och arbetsförhållanden, orkestermusikers, operasångares, skådespelares och dansares arbete. Författarna är forskare och kliniker och flera av dem diskuterar artisternas stress utifrån obalans mellan krav och förmåga att möta dessa. Det finns mycket gemensamt hos de beskrivna grupperna.

Arbetsmiljö lågt prioriterat

Arbetsmarkanden för scenartister är begränsad och oftast präglad av osäkra eller korta anställningsförhållanden, vilket skapar en hård konkurrens. Bakom en professionell karriär som scenartist ligger en utgallringsprocess under lång tid där de som lyckas därför är en mycket selekterad och ambitiös grupp med starkt fokus på den konstnärliga kvalitén. Dessa omständigheter bidrar sammantaget till att frågor om arbetsmiljö blir underordnade.

Höga krav och psykisk press

Gemensamt för alla fyra grupperna är den psykiska press som det kan innebära att känna krav på att ständigt vara i toppform och vara utsatt för bedömning, från publik och kollegor, och samtidigt vara rädd att inte räcka till eller nå upp till dessa krav. Speciellt problematiskt blir det då detta tar sig uttryck i rampfeber, det vill säga en kraftig akut stressreaktion i en framträdandesituation vilken kan försämra eller omöjliggöra själva prestationen, till exempel genom "stråkdarr" för en violinist eller muntorrhet för en oboeist. Då den konstnärliga prestationen ofta involverar en persons identitet ökar sårbarheten för kritik eller bristande respons, vilket kan ge en känsla av misslyckande, medan en lyckad prestation och god respons å andra sidan kan vara mycket belönande. Kraven på god prestation hänger också samman med framtida arbetsmöjligheter.

Fysiska besvär

Orkestermusiker har ofta smärta i rörelseapparaten och hörselbesvär. Även dansare har mycket smärtproblem och det är vanligt med skador. Sångare känner naturligt nog ofta en stark oro för rösthälsan och anpassar sin livsföring för att försöka förhindra negativ påverkan på rösten.

Inflytande

Produktionsinnehållet styrs av ledningen och artisten har oftast ett begränsat inflytande över detta, även om vissa möjligheter finns till påverkan genom programråd och liknande. Även i detaljer i repetitionsarbetet är det regissörens, dirigentens, koreografens uppfattning och tolkning som ska förverkligas. Denna ordning upplevs inte som problematisk så länge som detta stämmer med artisternas vilja och intentioner och kraven matchar de resurser som finns.

Arbetstider-rollkonflikt

Konflikter kan uppstå mellan roller som artist, partner och förälder. Arbetstiderna är ofta oregelbundna och obekväma, vilket får negativa följder för samvaro med familj och vänner och deltagande i vanligt socialt liv. Arbetet leder också i perioder till att artisten är mentalt uppslukad av sitt arbete och så tillvida mindre tillgänglig. Samtidigt som familjelivet på så vis kan både komma till korta och upplevas som en belastning så kan det också kan vara väsentligt som en buffert för att klara yrkeslivets krav.

Vad kan göras?

En tidsplanering av spelåret som strävar efter att sprida belastningen på vissa yrkesgrupper eller personer över året skulle kunna bidra till återhämtning och balans med privatlivets krav. Att utveckla ledarnas förmåga att leda är viktigt för att skapa det förtroende som kan uppväga stressen kring framträdanden. För artistens kompetensutveckling är utvecklingsamtalen ett instrument för att diskutera fortbildnings- och träningsbehov, lämpliga roller, repertoar etcetera.

Björn Karlson

YMK, Lund
046-177293

bjorn.karlson@ymed.lu.se



Liljeholm Johansson Y (ed), Engquist K, Lindén J, Ramel E, Sandgren M, Theorell T, Torkelsson E. Artisters hälsa och arbetsmiljö, Institutet för Psykosocial Medicin-IPM, 2001.

Artisters Arbetsmiljö och Hälsa kan beställas på SAMI (Sveriges Artists Musikers Intresseorganisation) tel. 08-4533400 eller på <http://www.sami.se>.



Senaste rönen om riskerna med **Miljötabaksrök**

Toxikologiska rådet höll i december 2002 ett seminarium om "Hälsorisker inomhusmiljön". En litteraturgenomgång av riskerna med miljötabaksrök redovisades. Man kan slå fast att till tidigare kända risker, såsom luftvägseffekter hos barn och lungcancer hos vuxna, kan nu också läggas hjärt-kärlsjukdom samt påverkan på foster.

Miljötabaksrök (eng. environmental tobacco smoke, ETS) har länge betraktats som den största luftföroreningen inomhus, särskilt i hemmet. Andelen rökare i befolkningen har dock minskat de senaste decennierna från 27% till 20%. ETS består av huvudrök in-utandad av rökaren och sidoröken som kommer direkt från glöden på cigaretten. Sidoröken innehåller höga koncentrationer av bland annat flera luftvägsirritanter och carcinogener. Barn är särskilt utsatta om föräldrarna är rökare. ETS exponering kan bli betydande i små, trånga, dåligt ventilerade utrymmen, till exempel i bilar (1,2), barer (3), i hemmet (4,5,6), på vissa arbetsplatser exempelvis restaurangmiljön (5,7).

Kotininhalten i urin har visats sig vara en utmärkt biomarkör för ETS exponering (8). Undersökningar av nivåer av kotinin i urin hos icke-rökare, barn såväl som vuxna, har visat starka samband med antalet rökare/rökta cigaretter i hemmet (2,4,5). Sedan 80-talet har riskerna med ETS exponering uppmärksamats. De första riskerna som som identifierades var luftvägsinfektioner hos barn och lungcancer hos kvinnor gifta med rökare (9).

Tjugo karcinogena ämnen, dvs. de orsakar lungtumörer i djurförsök, är komponenter i ETS (10). Epidemiologiskt fanns redan 1986 en förhöjd risk ($RR=1,3$) för lungcancer i en sammanställning av Pershagen (9). Under åren 1981-1999: tillkom 76 epidemiologiska studier och 20 metaanalyser som visade att kvinnor som aldrig rökt men var exponerade för ETS från maken hade en ökad risk för lungcancer (Pooled $RR=1,29$ 95% CI 1,17-1,43; 11). Missklassificering och/eller confounding (exempelvis dietskillnader) bedöms inte kunna förklara sambandet då dessa faktorer om de har betydelse balanseras ut av att man inte tagit hänsyn till bakgrundsexponeringen för ETS och att en del av makarna (rökarna) slutat röka (12,13). Kotininstudier stödjer att bakgrundsexponeringen är av betydelse - icke-rökare som helt undviker ETS har 10 ggr lägre halter jämfört med "icke ETS

exponerade" (2,5). Således talar såväl biomarkörer, toxikologiska studier och epidemiologiska data för ett kausalsamband mellan ETS och lungcancer.

Ett samband mellan ETS och koronar hjärtsjukdom (CHD) har också påvisats. Mellan 1987-2002 fanns 14 relevanta epidemiologiska studier som visar förhöjda risker [RR 1,24 (1,02-1,62) med Pooled estimate $RR=1,25$ (1,17-1,32); NHMRC 1997; 14,15]. Den relativa risken (25% förhöjd risk) är jämfört med aktiva rökare (50%) större än förväntat utifrån exponeringen (1%). Det skulle det innebära 10-20 x fler döda av CHD jämfört med lungcancer (16,17,18). Effekten skulle kunna förklaras av en icke-linjär relation mellan ETS exponering och CHD.

ETS exponering har visat förhöjda relativa risker (RR) för foster för låg födelsevikt och prematuritet (19).

ETS orsakar ögon och luftvägsirritation (20,21) och bidrar till utvecklingen av Sick building syndrome (SBS) symtom (22,23,24). ETS är huvudfaktorn vid partikelexponering hos barn (25,26,27). I en multipel linjär regressions modell, förklarade ETS exponering 36,1% av variansen vid predicering av $PM_{2,5}$ exponering (28). Endast ett fåtal studier har undersökt risken för astma och KOL hos vuxna så data här är inte tillräckliga för att svara på frågan om ETS orsakar dessa sjukdomar (29).

Det finns övertygande bevis för ett samband mellan ETS och luftvägssjukdom hos barn (30). Trettioåttan relevanta studier av akutbesök, varav 17 undersökte sjukhusbesök visade ökad risk för luftvägssjukdom hos barn (pooled $OR=1,57$, 95% CI 1,42-1,74 med 1 rökande förälder; pooled $OR=1,72$, 95% CI 1,55-1,91 om enbart modern rökte (31). Det var svårt att avgöra om detta var en prenatal eller postnatal effekt, emellertid så var pooled $OR=1,29$ (95% CI 1,16-1,44) om någon annan rökte i hushållet. Flera studier har visat högre

kotininhalter hos fall av astma hos barn jämfört med kontroller.

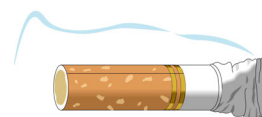
Sammanfattning: Det finns starka belägg för att miljötabaksrök ger fosterpåverkan och orsakar obstruktiv luftvägssjukdom och luftvägsinfektioner hos barn samt lungcancer och koronar hjärtsjukdom hos vuxna.

Stefan Willers

YMK, Lund

046-173102

stefan.willers@ymed.lu.se



Willers S. Miljötabaksrök. Sammanfattning av föredrag vid Toxikologiska rådets seminarium Hälsorisker i inomhusmiljön 4 december 2002 i Solna.

De fullständiga referenserna (nedan) kan fås av författaren.

1. Skarping et al 1988
2. Willers et al 1995
3. Jarvis et al 1989
4. Willers et al 1991
5. Willers et al 1992
6. Willers et al 2002
7. Lindgren et al 1999
8. Willers 1994
9. Pershagen 1986
10. Hecht 1999
11. Taylor et al 2001
12. Hackshaw 1998
13. Nyberg och Pershagen 1998
14. He et al 1999
15. Thun et al 1999
16. Kawachi 1998
17. Jousalahti et al 2002
18. Jiang 1999
19. Lindbohm et al 2002
20. Weber and Fischer 1980
21. Danuser et al 1993
22. Robertson et al 1988
23. Willers et al 1996
24. Mizoue et al 2001
25. Dockery et al 1980
26. Wallace 1996
27. Jansen et al 1999
28. Gauvin et al 2002
29. Bousquet och Vignola 2001
30. Halken et al 1995
31. Strachan and Cook 1997

IOHA

Internationellt yrkeshygieniskt arbete

I Sverige finns det en organisation för yrkeshygieniker som heter Svensk Yrkes- och Miljöhygienisk Förening (SYMF) och som har ungefär 150 medlemmar. Ungefär en tredjedel av medlemmarna arbetar på yrkesmedicinska kliniker, en tredjedel arbetar i någon statlig organisation (till exempel Arbetsmiljöverket eller Arbetslivsinstitutet) och en tredjedel arbetar inom privat industri. SYMF arbetar nationellt för att upprätthålla och höja kompetensnivån för yrkeshygieniker.

Liknande organisationer som den svenska finns i flera länder världen över. För 15 år sedan bildades en internationell förening, International Occupational Hygiene Association (IOHA). Till IOHA är idag strax över 20 nationella föreningar anslutna och antalet medlemmar är cirka 20 000 yrkeshygieniker. IOHA finansieras genom avgifter från de nationella föreningarna. .

Vad gör IOHA

IOHA verkar för att främja och utveckla yrkeshygienen globalt. Detta gör man på flera olika sätt varav nedan är listat några:

- Där det inte finns någon nationell organisation av yrkeshygieniker hjälper man till att skapa en sådan för att stärka yrkeshygienen i det landet. Sådana initiativ finns för närvarande i Rumänien, Estland och Thailand. För att bygga upp en kompetens i yrkeshygien i länder där detta överhuvudtaget inte finns, bidrar IOHA, om det finns möjlighet, med ett mentorsprogram, antingen på individ- eller nationsnivå.

- Man är så kallad NGO (recognized non-governmental organization) till WHO (världshälsoorganisationen) och ILO (internationell facklig organisation). Detta betyder att man tillsammans med WHO och ILO utarbetar vissa dokument och verktyg.

- Man arrangerar en stor konferens vartannat eller vart tredje år för att öka kunskapsutbytet mellan yrkeshygieniker. Förra året hölls den i Bergen i Norge under fem dagar och nästa konferens planeras till Sydafrika år 2004.

- Man arrangerar mindre work-shops och man brukar arrangera yrkeshygieniska sessioner på andra konferenser inom närliggande områden, som till exempel på International Conference of Occupational Health.

- Man tar fram direktiv för en internationell certifiering av yrkeshygieniker. I flera av medlemsländerna finns idag möjlighet att certifiera sig som yrkeshygieniker. Detta är till för att man på en internationell nivå skall veta vad en

yrkeshygieniker skall kunna. Inom kort kommer de brittiska och amerikanska certifieringarna att accepteras av IOHA. I Sverige pågår ett arbete för att införa en certifiering av yrkeshygieniker. När arbetet är genomfört kommer SYMF att ansöka om internationellt godkännande hos IOHA.

Hur styrs IOHA?

IOHA styrs av en styrelse där varje medlemsorganisation har en röst. ifrån styrelsen väljs en president, och han heter idag David Zalk och representerar American Industrial Hygiene Association (AIHA). Sverige har tidigare representerats av yrkeshygieniker från de yrkesmedicinska klinikerna i Göteborg och Stockholm, men från och med senaste styrelsemötet är det nu jag som har äran att representera Sverige i IOHA.

Om man vill ha mer information om IOHA eller om SYMF så finns länkar till deras hemsidor nedan.

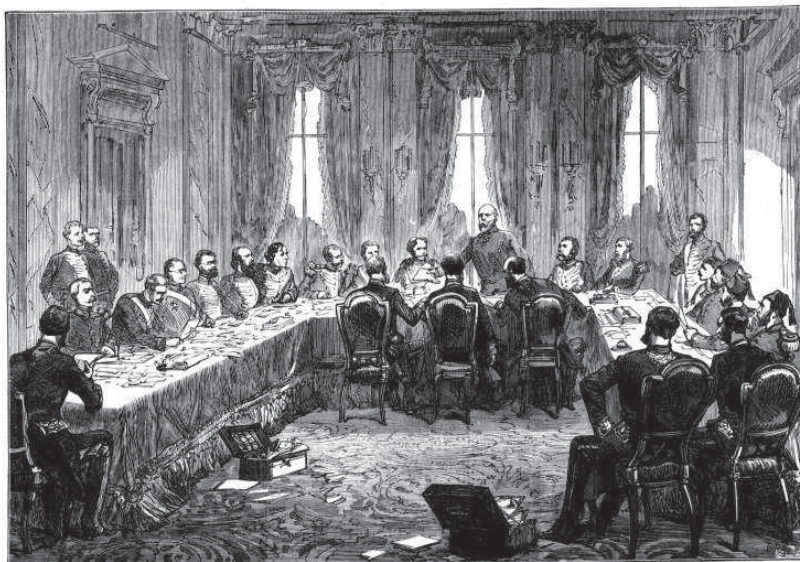
<http://www.ioha.com/>
<http://hem.passagen.se/symf/index.html>

Håkan Tinnerberg

YMK Lund

046-177045

hakan.tinnerberg@ymed.lu.se



SITTING OF THE BERLIN CONGRESS.

Bulletinen 2002: Register

Akrylamid – en het potatis	Lars Hagmar	2/2002
Arbetsskadehandläggning.	Birgitta Pålsson	4/2002
Asbestbetingad sjukdom...	Kristina Jakobsson, Maria Albin, Anna Blomqvist YMK Halland	1/2002
Askungen på avbytarbänken	Svens Erik Mathiassen, YMK/Malmö Högskola	4/2002
Att publicera eller inte publicera	Staffan Skerfving	4/2002
Belastningsskador i fokus (ledare)	Maria Albin, Hans Welinder	1/2002
Belastningsskadorna ökar! Ny rapport från LO	Catarina Nordander	4/2002
Bestämning av isocyanasyra i luft	Håkan Tinnerberg	2/2002
Blandningsarbete i gummiindustrin	Gert-Åke Hansson	2/2002
Bromerade difenyletrar (PBDE) i arbetslivet och miljön	Kristina Jakobsson, Lars Hagmar	4/2002
Den som vill bli fin kan få lida pin	Catarina Nordander	2/2002
Elementkoncentrationer i hår	Ingegerd Rosborg, Lars Gerhardsson	3/2002
Fertilitet och gifter. Kan miljögifter i föda påverka mänsklig fertilitet?	Anna Rignell-Hydbom, Lars Rylander	2/2002
Fiskkonsumtion och benskörhet	Ewa Wallin	1/2002
Från hantverk till övervakning. Unik ergonomisk studie....	Istvan Balogh, Kerstina Ohlsson	3/2002
Förtidspension blir sjukersättning	Birgitta Pålsson	4/2002
Genetisk variation. Sjukdomspåverkan?	Karin Broberg	1/2002
Granska försäkringsläkarnas avslag	Lars Gerhardsson	2/2002
Graviditet och arbetsmiljö i södra sjukvårdsregionen	Margareta Littorin	1/2002
Hur farlig är luften vi andas	Eva Assarsson, Jørn Nielsen	4/2002
Inhalationsallergi mot insekter	Jørn Nielsen	2/2002
Julläsning: I backspegeln	Hans Welinder	4/2002
Kadmium – nya, överraskande och oroande fynd om hjärnskador	Staffan Skerfving	1/2002
Kammarexponering för <i>N</i> -metyl-2-pyrrolidon (NMP)	Martin Carnerup	4/2002
Kan man få diskbräck av tungt arbete?	Britt Larsson	1/2002
Kommentar från YMK: Hur mycket centralisering ger den bästa arbetsskadebedömningen?	Maria Albin	4/2002
Larmet går igen (ledare)	Staffan Skerfving, Hans Welinder	2/2002
Luftvägssjukdom orsakad av den byggda miljön	Stefan Willers	3/2002
Låga blyhalter hos barn	Ulf Strömberg, Thomas Lundh, Staffan Skerfving	4/2002
Maskinskötararbete i gummiindustrin	Gert-Åke Hansson, Catarina Nordander	3/2002
Mobbning – gammalt skådespel på ny scen	Birgitta Pålsson	2/2002
Nagelbyggare drabbad av yrkesallergi	Rashad Al-Asbly, YMDA Malmö,	
	Marléne Isaksson, YMDA Malmö	4/2002
Nattjour. Farligt för hälsan?	Birgitta Malmberg	4/2002
Ny analysmetod för kortisol i saliv	Bo Jönsson	3/2002
Ny avhandling: Biopsistudier...	Catarina Nordander	1/2002
Ny avhandling: Isocyanater biomarkörer för exponering och risk	Stefan Willers	4/2002
Ny avhandling: Lösningemedelsskador och kemiöverkänslighet	Palle Ørbæk	3/2002
Ny avhandling: Personlighetens inverkan...	Björn Karlson	3/2002
Nya bevisregler i arbetsskadeersättningslagen....	Gunnel Åbjörnsson	2/2002
Näsan. Viktig vaktpost och målorgan	Gunvor Johannesson	3/2002
Proteinaddukter som exponeringsmarkör...	Christian Lindh	4/2002
Reaktiva kemikalier: Kan de transporteras i kroppen?	Monica Kristiansson,	
	Stefan Ahlfors, Avd f Dermatologi, Lund	1/2002
Rester av bekämpningsmedel i befolkningen	Margareta Littorin	1/2002
Risker i djupet	Bengt Åkesson	2/2002
Samsyn kring orsaker till arbetsrelaterade muskuloskeletala besvär?	Istvan Balogh, Kerstina Ohlsson	1/2002
Sensibilisering och subjektiva hälsobesvär...	Kai Österberg	2/2002
Sjukskrivningsepidemin: Yrkesmedicinskt perspektiv (ledare)	Palle Ørbæk	3/2002
Slut på orimliga beviskrav? Från hög grad av sannolikhet....	Britt Larsson, Catarina Nordander	3/2002
Som man frågar får man svar....	Roger Persson	3/2002
Stoppa eksemet innan det kommer (ledare)	Magnus Bruze, YMDA Malmö	4/2002
Stress och biologi	Palle Ørbæk	2/2002
Sundare arbetsliv. Regeringens 11-punkters program....	Ingrid Åkesson	2/2002
Taxa 2002	Miljöanalytiska sektionen, YMK	1/2002
Vad händer på RNA-nivå?	Karin Broberg	3/2002
Vanligt med subjektiva hälsobesvär	Björn Karlson	2/2002
Varmförzinkningsstudie i Halland	Jan-Eric Karlsson	3/2002
Varning för keramiska fibrer	Maria Albin	1/2002
Vilken nytta har Du av Yrkesmedicin?	Anna Blomqvist och Anita Karlsson, YMK, Halmstad	3/2002