

- 2- Vi saknar Inge Tell
- 2- Kalendarium
- 3- Biologisk monitorering
- 4- Arbetsrelaterad sjuklighet i leder och muskler fortfarande ett stort problem
- 5- Nya isocyanatanalyser
- 6- Fisknytta
- 7 Pizzabagare klarade skivan
- 8- Rehabilitering vid trapeziusmyalgi med focus på kvinnor
- 9- PCB i blod och väntetid till graviditet
- 10 Doktorandprojekt:
  Stress i arbetslivet
  en utmaning för
  yrkesmedicinare
- 11- Aromatiska aminer
- 12- Metallexponering i ett gruvområde i Kosovo
- 13-Slem från bröstet Förbättrar diagnostiken av yrkesastma?
- 14 Nyavhandling:
  Organiska
  syraanhydrider
  ett steg på vägen mot ett
  gränsvärde
  Riskfaktorer
  för myeloisk leukemi och
  myelodysplastiska syndrom
- 16-Kaliumaluminiumtetraflourid

### från Östersjön – på gott och ont!

ax och strömming från Östersjön innehåller miljögifter som dioxiner och PCB som kan ge negativa hälsoeffekter, troligen framförallt på foster. Men fet fisk innehåller också n-3 fettsyror som minskar risken för hjärtinfarkt och slaganfall hos medelålders och äldre. Det nya EU-direktivet om gränsvärde för dioxinliknande ämnen i matvaror skulle kunna ha stoppat en stor del av östersjöfisket. Den svenska regeringen har dock fått en dispens som tillåter fortsatt försäljning av den feta östersjöfisken som matfisk, men inte som foderfisk.

Persistenta halogenerade organiska miljögifter som dioxiner och PCB ansamlas i feta livsmedel. I Sverige har framförallt fet östersjöfisk som lax och strömming varit den viktigaste exponeringskällan. Trots att miljögiftshalterna i fisken minskat sedan 1970-talet och att konsumtionen av östersjöfisk inte är så hög i den allmänna befolkningen uppskattar man att hälften av dioxin och PCB tillförseln via kosten fortfarande kommer från fet fisk. För de som äter mycket sådan fisk får detta naturligtvis ännu större betydelse.

#### Negativa hälsoeffekter

Vi har vid Yrkes- och miljömedicinska kliniken i Lund sedan snart 15 år genomfört en rad undersökningar för att försöka kartlägga konsekvenserna för hälsan av att äta förorenad lax och strömming från Östersjön. Våra resultat tillsammans med andra undersökningar tyder på att det är foster som är känsligast för PCB och dioxiner. Som framgår av en artikel i detta nummer av Bulletinen finns det dock föga stöd för att PCB från fet östersjöfisk försenat en önskad graviditet

#### Fisk nyttigt!

Men det finns en annan mycket viktig aspekt på denna kostvana som inte får glömmas bort, nämligen att fet fisk också är nyttigt! Detta illustreras väl i en annan artikel i detta nummer av Bulletinen (2). I en

fall-kontroll undersökning genomförd i en prospektiv kohortstudie kunde man visa att det bland västerbottningar fanns omvända samband mellan biomarkörer för fiskintag (n-3 fettsyror i plasma och kvicksilver i blod) och risken för hjärtinfarkt.

Effekten i denna studie är kraftig men ligger väl i linje med en rad studier som publicerats sedan drygt 20 år tillbaka och som entydigt pekar på att en diet rik på fisk, och då framförallt fet fisk, minskar risken för hjärtinfarkt. Det finns också studier som tyder på att även risken för hjärninfarkt till följd av trombos blir lägre om man äter fisk ofta (3). Det är framförallt tillskottet av n-3 fettsyror från fisken som tillskrivs den skyddande effekten. En rad olika tänkbara mekanismer för detta har föreslagit. Till exempel har n-3 fettsyror visats kunna öka det "goda" kolesterolet och minska triglyceridhalten i plasma, minska trombocyternas vidhäftningsförmåga, sänka blodtrycket hos personer med högt blodtryck, sänka fibrinogenhalten i plasma och förbättra blodets flödesegenskaper. Dessutom har fiskfettsyrorna visats kunna minska behovet av insulin för ämnesomsättning (ett högt insulinbehov är en riskfaktor). Fisk innehåller också antioxidanterna selen och vitamin A och E, som kan tänkas bidra till att minska den oxidativa stress som är en komponent

i utvecklingen av åderförkalkning (4). Våra egna studier av svenska yrkesfiskare från ostkusten visade en klart lägre dödlighet i hjärt-kärlsjukdom jämfört med den allmänna befolkningen, trots kraftiga rökvanor (5). Det är rimligt att tolka detta som att deras höga intag av fet fisk hade en skyddande effekt. Slutsatsen av detta blir att man bör äta mycket fet fisk, men helst fet fisk som är så lite förorenad av miljögifter som möjligt.

För något år sedan inträffade i Belgien den så kallade dioxinskandalen. Denna var resultatet av att PCB-olja blandats med djurfett hos en fodertillverkare, vilket ledde till höga PCB och dioxinhalter i främst kött, ägg och mjölkprodukter. Som en följd av detta finns det nu ett förslag till EU direktiv om en högsta tillåten koncentration av dioxinliknande ämnen i alla matvaror som får saluföras. Visserligen har halterna av dioxinliknande ämnen i östersjöfisk minskat högst påtagligt sedan början på 1970-talet, men fortfarande kommer framförallt strömmingen att få svårt att klara gränsvärdet. De svenska och finska regeringarna har dock lyckats förhandla sig fram till dispensregler för matfisk, medan däremot reglerna kommer att gälla fullt ut för foderfisk. Detta är ett klokt beslut. De flesta äter inte strömming från Östersjön särskilt ofta och kostrekommendationer är säkert en bättre väg att påverka konsumtionsmönstret hos högkonsumenterna, än ett försäljningsförbud.

> Lars Hagmar YMK, Lund 046-173173 lars.hagmar@ymed.lu.se



- 1. Axmon A. PCB i blod och väntetid till graviditet. Bulletin (detta nummer sid 9)
- 2. Skerfving S och Strömberg U. Fisknyttta. Bulletin (detta nummer sid 6)
- 3. Iso H, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. JAMA 2001;285:304-312.
- 4. Dewailly E, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. Am J Clin Nutr 2001;74:464-
- 5. Svensson B-G, et al. Mortality and cancer incidence among Swedish fishermen with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. Scand J Work Environ Health 1995;21:106-115.



#### **April**

Fredag 5 Utbildningsdag för företagsläkare

Klockan 12.15 till ca 16.30, Universitetssjukhuset i Lund. Information: Gudrun Persson tel 040-17 31 85. gudrun.persson@skane.se

Fredag 5 Temadag för företagssköterskor

Stiftsgården Åkersberg i Höör. Information: Kerstin Kronholm-Diab tel 040-17 31 79. kerstin.diab@ymed.lu.se

### Vi saknar Inge Tell

Vår mångårige arbetskamrat Inge Tell har gått bort efter en tids sjukdom. Inge var en mångsidig person, som tidigt visade sin kapacitet genom att avlägga studentexamen som privatist samtidigt som han skötte föräldrarnas gård. Studier i geologi i Lund och vid universitetet i Göttingen ledde 1972 fram till en doktorsexamen. Efter en period i industrin återvände Inge dock till Lund för att studera medicin. Sitt stora intresse för geologi behöll han dock livet ut, till glädje för såväl sig själv som för vänner och arbetskamrater.



Kunskaperna kom också till stor nytta i arbetet som specialistläkare vid yrkes- och miljömedicinska kliniken i Lund från 1987. De geologiska kunskaperna kombinerades med de medicinska i vetenskapliga studier av bland annat samband mellan radonexponering i bostäder och tumörer. Detta miljömedicinska engagemang förde Inge in i verksamheten vid dåvarande Malmöhus läns landstings miljö- och samhällsmedicinska sektion. Här bidrog han starkt till att miljömedicinska riskbedömningar sattes in i ett befolkningsperspektiv. De metoder som då utvecklades och rapporterades var föregångare för andra landsting i Sverige och väckte också internationell uppmärksamhet.

Inge hade i många år ansvaret för klinikens verksamhet i Kristianstad län med närmottagningen vid Centralsjukhuset i Kristianstad som bas. Här var han uppskattad av såväl kollegor som patienter och han trivdes med dem. Med Inge Tells sjukdom och bortgång har vi förlorat en läkare som samvetsgrant utredde skador till följd av dålig arbets- och allmänmiljö, förbättrade förhållandena för dem som drabbats och medverkade till att förhindra uppkomsten av nya skador. Inge blev mycket ledsen när han på grund av sjukdom var tvungen att

Inge var speciell i en positiv betydelse. Han gick ofta sina egna vägar men var en mycket uppskattad och kär kollega och vän, som med sin underfundiga humor och speciella berättarkonst förde oss runt i förunderliga miljöer och händelser, ofta hämtade från Österlen eller Kristianstadtrakterna som han kände som få. Det var också i denna region han var i sitt esse, när han på ett strålande sätt guidade på utflykter till byggnadsverk och stenbrott, till alunskifferbruket i Andrarum eller till "prästens badkar" på

Vi har förlorat en medarbetare, arbetskamrat och vän som vi alltid trivdes med och som vi saknar och sörjer stort.

> **Maria Albin** Jörn Nielsen **Staffan Skerfving** Hans Welinder YMK, Lund

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: Hans Welinder. Redaktör: Görel Svensson, tel 046-173184, e-post: gorel.svensson@ymed.lu.se; Prenumeration, adressändring: Gudrun Persson, tel 046-173180. Tryck: Novapress, Lund. ISSN: 1400-2833.

### Biologisk monitorering

Metod för exponeringsbedömning för samtidig exponering genom lungorna och huden

#### Ett steg på vägen

Fördelarna med en metod för biologisk monitorering; det vill säga en metod där man bestämmer halten av en biomarkör, i till exempel blod eller urin, och där halten av biomarkören står i förhållande till exponering och/eller effekt, är alla överens om. Med en sådan metod tar man hänsyn till den individuella skillnaden i andningsvolym, upptag och biotransformation men även för upptag genom huden och magtarmkanalen. Man kan dessutom se nettoupptaget när man använder personlig skyddsutrustning.

Hur utvecklar man då en metod för biologisk övervakning för ett ämne som kan tas upp genom huden? Man kan bestämma upptaget genom att applicera en känd mängd på huden och se hur mycket som är kvar på huden efter exponeringen. En sådan beräkningsmetod innebär risk för övervärdering av upptaget. Ett annat sätt är att bestämma hur mycket av ämnet som utsöndras. Man måste då, för att inte undervärdera upptaget, veta att den återfunna mängden (ämnet och ämnets metaboliter) är den totala utsöndringen. Sedan gäller det att finna en lämplig biomarkör, provtagningsmedium och provtagningstid eller period som korrelerar med upptaget och som (!!) fungerar tillsammans med övervakningen för ett eventuellt upptag genom lungorna.

För att testa metoden har jag använt lösningsmedlet N-metyl-pyrrolidon (NMP) som test-substans. Som biomarkör har jag valt NMP-metaboliten 5-hydroxy-NMP (5-HNMP) i plasma med en halveringstid av ca 6 tim. Cirka 65% av ett NMP upptag utsöndras i urin som 5-HNMP och den utsöndrade mängden 5-HNMP varierar inte mycket mellan olika personer.

Jag har tidigare visat att halten av biomarkören, 5-HNMP i plasma, provtagning direkt efter skiftets slut, korrelerar mycket väl med 8-timmars (ett skift) exponering för 10, 25 och 50 mg/m³.

#### Figur 1

Om man istället för lufthalten korrelerar halten av 5-HNMP i plasma mot den totala utsöndrade mängden av NMP (=upptaget) blir sambandet ytterligare starkare.

#### Figur2

Jag har därefter, på olika sätt, exponerat 18 personer för vardera 300 mg NMP på huden under 6 timmar. När jag sedan studerar sambandet mellan plasmahalten av 5-HNMP efter skiftets slut (8 tim) och den totala utsöndringen av NMP och NMP metaboliter finner jag en god korrelation.

#### Figur 3

När man sedan kombinerar sambandet mellan plasmahalt och upptag för inandning och hudupptag finner man att för de 12 personer som exponerades för 300 mg NMP iren form på 5 cm² hud erhöll ett upptag som motsvarar 8 tim exponering för 8-13 mg NMP/m³. De 6 personer som exponerades för 300 mg NMP som 50% vattenlösning på 10 cm² erhöll ett upptag som motsvarar 8 tim exponering för 1-5 mg/m³.

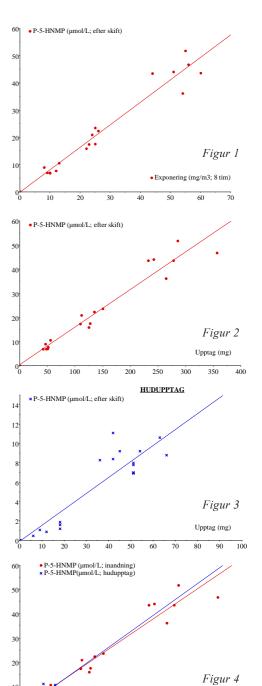
#### Figur 4

Det låter kanske inte imponerande att ha en exponering motsvarande 8-13 mg/m³ alternativt 1-5 mg/m³, men betänker man att hudytan för en hand är ca 250 cm² skulle exponering på en hel hand motsvara 400-650 mg/m³ alternativt 25-125 mg/m³. Skulle man sedan räkna vad det innebär att bli helkroppsexponerad för NMP-aerosol (20000 cm²) skulle exponeringen (upptaget) bli ofattbart högt.

#### Sammanfattning

Denna studie av hudupptag för testsubstansen NMP visar att upptaget kan bli mycket stort. Det är således viktigt att ha metod för biologisk monitorering av exponering. Eftersom upptaget är direkt proportionellt mot den exponerade hudytan gäller att minimera den exponerade hudytan.

> Bengt Åkesson YMK, Lund 046-173193 bengt.akesson@ymed.lu.se



Upptag (mg)

### Arbetsrelaterad sjuklighet i leder och muskler

## Fortfarande ett stort problem Vad göra?

rots stora satsningar på att förbättra arbetsmiljön är muskuloskeletala besvär ett stort problem i arbetslivet och utgör 60-70% av anmälda arbetsskador. Det finns dock stora skillnader mellan olika yrken. Vi har i våra olika undersökningar funnit att mellan 14 och 50% av de anställda hade besvär i nacke/skuldra som i en fysikalisk undersökning kunde tilldelas en diagnos. Åtgärder för att nedbringa sådana siffror måste intensifieras och effekten av dessa åtgärder utvärderas med valida mätinstrument! Organisatoriska förändringar kan både förbättra och försämra situationen, varför förändringarnas konsekvenser måste studeras på ett systematiskt sätt.

#### **Bakgrund**

Arbetslivet - i industrin såväl som i tjänstesektorn - har undergått och undergår, stora och genomgripande förändringar. Genom tekniska framsteg har man i allt större utsträckning mekaniserat och automatiserat produktionen. Förändringsarbetet pågår kontinuerligt, framför allt i syfte att öka produktiviteten, och därmed lönsamheten, men man har även lagt stor ansträngning på att förbättra ergonomin. Förändringarna kan ha stora konsekvenser för den enskilde individens arbetsvillkor, såväl för fysiska som psykosociala förhållanden. Så har till exempel många tunga moment försvunnit, medan fysiskt "lätta", men ensidiga och repetitiva arbetsuppgifter har skapats och i många situationer har möjligheterna till variation minskat. Konsekvenserna av förändringsarbetet har sällan studerats på ett systematiskt sätt (1). Trots goda intentioner att skapa en välfungerande arbetsmiljö är ohälsa orsakad av arbetslivet fortfarande ett påtagligt problem. Detta är tydligt vad gäller den muskuloskeletala besvärsbilden. Fortfarande drabbas en hög andel anställda i skilda verksamheter. Av de drygt 16000 anmälda arbetssjukdomar 1998 avser 60-70% muskler, senor och leder, med nacke/ axlar som vanligaste lokalisering.

#### Yrkesvisa skillnader

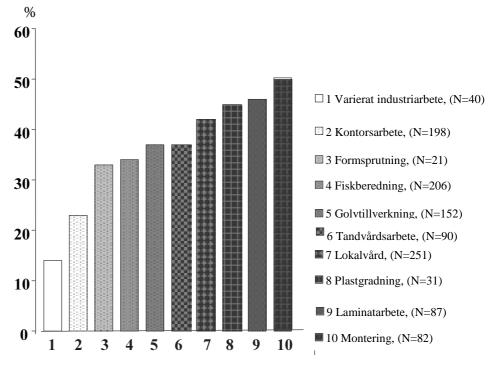
Från kliniken har vi genomfört ett stort antal undersökningar av kvinnor i olika yrken (**Figur**). Dessa undersökningar har omfattat såväl exponeringsmätningar som undersökningar av besvär och sjukdomar i leder och muskler. Vi har därvid fokuserat på framför allt på problem i nacke och armar.

Som framgår av **figuren** finns det mycket stora skillnader i sjuklighet i nacke/axlar mellan olika yrken. Sex yrken avser tillverkningsindustrin.

Lägst andel personer med diagnoser hade gruppen med varierat industriarbete, till exempel maskinoperatörer med rörliga arbetsuppgifter, där förekomsten av diagnoser inacke/axlar var 14%. Som mest har vi funnit att varannan kvinna med monteringsarbete har en diagnos! Så höga siffror kan inte anses vara acceptabla i dagens arbetsliv. Karakteristiskt för dessa arbeten med hög sjuklighet är framför allt ensidiga repetitiva arbetsrörelser med föga möjlighet till variation. Vad avser kontors-

arbete fann vi att så gott som en fjärdedel av de undersökta personerna hade sådana pågående problem; betydligt mer än kvinnorna i varierat industriarbete. En förklaring till detta kan vara att arbets-uppgifterna i många fall blivit alltmer ensidiga och låsta i och med den ökande datoriseringen. Detta framkom tydligt när vi i en undersökning, utifrån en intervju, kategoriserade arbetssituationerna som "låst", "halvrörligt" respektive "rörligt". En jämförelse visade att sjukligheten var dubbelt så hög i det "låsta" som i det "rörliga" arbetet!

Vid undersökningen av lokalvård, där över 40% av sjukhusstäderskor uppfyllde kriterierna för nack/skulderdiagnoser, visade det sig att det fanns stora organisatoriska skillnader mellan två arbetsställen (2). En grupp arbetade med "traditionell" uppläggning – stora grupper, litet eget inflytande och begränsade arbetsuppgifter. Den andra gruppen arbetade i små självstyrande enheter med eget ansvar för fördelning av arbetsuppgifter, kundkontakter, de hade utökade arbetsuppgifter. Före införandet hade de genomgått en omfattande utbildning. I gruppen med (Fortsättning nästa sida)



"traditionell" arbetsorganisation var förekomst av nack/skulderdiagnoser 51% mot 33% i den andra gruppen (se **Figur**).

#### Vad bör göras?

Det råder inget tvekan om nödvändigheten i att åtgärder mot belastningsrelaterade besvär intensifieras. Det finns idag en medvetenhet i arbetslivet bland fackliga organisationer, företagshälsovård och arbetsgivare om dessa problem. Under många år har tillsynsmyndigheten, numera Arbetsmiljöverket arbetat med dessa frågor. I senaste föreskriften på ergonomiområdet (3) ställs ökade krav. Dessa bygger på överenskommelser och inte på vetenskapligt klarlagda samband, eftersom kvantitativa samband ej finns belagda.

En stor mängd vetenskapliga studier rörande sådana samband har publicerats. Vad gäller enskilda faktorer är *repetitivt arbete* av särskild betydelse (4). Dock saknas tillräckliga bevis för att kunna uttala sig om risk i relation till exponeringens tid, nivå och frekvens. Framför allt saknas tillräckliga prospektiva studier, även om en del sådana finns (5). Dessutom är olika tänkbara riskfaktorer kopplade till varandra. Förutom de rent fysiska faktorer anses även de psykologiska och sociala faktorerna i arbetsmiljön ha betydelse för uppkomst av muskuloskeletala besvär/sjukdomar.

Dessutom finns det en interaktion mellan fysisk och psykisk belastning, som innebär att risken för muskuloskeletal ohälsa ökar jämfört med summan av varje belastning för sig.

För att lyckas med att begränsa arbetsrelaterade sjukdomar i rörelseorganen måste man studera effekter av interventioner, för att se vilka förändringar som har uppnåtts.

#### Att följa förändringsarbete

Att på ett systematiskt sätt studera effekterna av förändringen är således nödvändigt, men innebär betydande svårigheter (1). En förutsättning är att kunna göra en "före" och "efter" studie. Ofta stupar det redan på att det gamla produktionssystemet är borta, när förslaget till studien realiseras. Vidare sker ofta många förändringar samtidigt, varför det inte kan hållas isär effekterna av de enskilda åtgärderna. För exponeringsbedömningar behövs också valida mätinstrument, vare sig det rör sig om frågeformulär, observationsmetoder eller tekniska mätningar. För att se eventuella effekter vad beträffar fysisk hälsa och psykosocialt välbefinnande krävs långa uppföljningstider. Dessutom kan man kanske inte förvänta sig att redan drabbade individer tillfrisknar, på grund av det specifika i förloppet av dessa tillstånd. Denna typ av studier är således svårgenomförbara och resurskrävande, samt förutsätter en stark förankring inom arbetsplatserna.

#### Pågående studie

Vi har fått en unik möjlighet att studera effekterna av ergonomiska och organisatoriska förändringar. Det aktuella företaget har sedan många år utvecklat sina produktionssystem i syfte att förbättra ergonomin för att komma till rätta med ett stort antal arbetsskador. Följden är att flera generationer av produktionssystem för golvtillverkning finns samtidigt i drift. Vi har utfört exponeringsmätningar på samtliga produktionssystem. Just nu bearbetar och utvärderar vi betydelsen av en ökad grad av mekanisering och automatisering av tillverkningen. Hur arbetsrörelser och muskelbelastning har påverkats av dessa förändringar återkommer vi till i ett senare nummer av Bulletin.

Istvan Balogh

YMK, Lund 046-173104 istvan.balogh@ymed.lu.se

> Kerstina Ohlsson YMK, Lund 046-173163

kerstina.ohlsson@ymed.lu.se



- 1. Ohlsson K. Hur kan ergonomiska interventioner lyckas? Bulletinen 1998;4:7.
- Ohlsson K, Johansson J. Städarbetet på väg att förändras. Bulletinen 2000;4:14-15.
- 3. AFS 1998:1. Belastningsergonomi. Arbetarskyddsstyrelsen 1998;1:1-53.
- 4. NRC, National Research Council, 2001. Musculoskeletal disorders and the workplace. National Academy Press, Washington, D.C. pp 450.
- 5. Ørbæk P. Pionjärarbete om belastningsskador. Bulletinen 2001;2:9.

## Nya isocyanatanalyser på laboratoriet

a vårt laboratorium har som tidigare meddelats nya avancerade masspektrometrar installerats. De nya instrumenten är kopplade till en vätskekromatograf (LC-MS). Vi har sedan tidigare även mycket känsliga masspektrometrar kopplade till gaskromatografer (GC-MS). Dessa instrument är väl lämpade för analys av isocyanater i luft samt metaboliter av isocyanater i plasma och urin.

För isocyanatbestämning i luft används förnärvarande en metod där provet samlas ien impingerprovtagare i serie med ett filter. Med denna metod sker luftprovtagningen i upp till ca 20 min. I impingern används toluen som lösningsmedel och dibutylamin (DBA) som derivatiseringsreagens. Efter indunstning analyseras proven med hjälp av LC-MS metodik. En styrka med de nya instrumenten är att de möjliggör samtidig bestämning av många olika isocyanater på en gång. Analysen är dessutom mycket snabb. De isocyanater vi idag kan analysera i luft är följande:

hexametylendiisocyanat (HDI), isoforondiisocyanat (IPDI), naftalendiisocyanat (NDI), metylendifenylisocyanat (MDI), metylisocyanat (MIC), samt toluendiisocyanat (TDI; isomererna 2,4 samt 2,6).

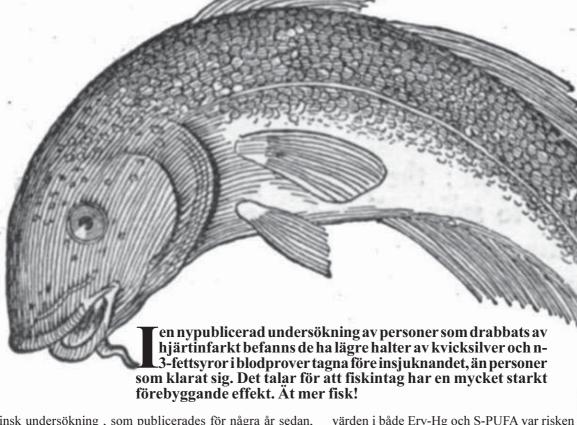
Vidare har vi även möjlighet att analysera isocyansyra (HNCO) med samma metod. För luftproverna ligger detektionsgränserna för ett 20 minuters impingerprov under 0.1 mg/m³ för alla isocyanater utom för HNCO där den är 1 mg/m³.

För närvarande pågår arbete med att sätta upp en ny metod som möjliggör heldagsmätningar av isocyanater i luft. Då sker provtagningen på ett filter impregnerat med metoxyfenylpiperazin (2MP). Dessa prover ska även de analyseras med LC-MS metodik. Denna metod förenklar väsentligt provtagningen av isocyanater i luft.

Vi utför även analyser av isocyanatmetaboliter i plasma och urin. Denna metod bygger på hydrolys av provet varvid den till isocyanaten korresponderande aminen lossnar. Aminen derivatiseras och analyseras medhjälp av GC-MS. De isocyanater vi analyserar i plasma/urin är följande: MDI, NDI samt TDI (isomererna 2,4 samt 2,6). De analyser vi gör idag sker främst inom de projekt vi utför. Vi kan dock även ta emot prov från vår region i den omfattning våra resurser tillåter. Detta sker dock endast efter överenskommelse.

#### **Christian Lindh**

YMK, Lund 046-173819 christian.lindh@ymed.lu.se Bulletin Årgång 19 (2001) Nr 4, sid 5 Fisknytta



I en finsk undersökning, som publicerades för några år sedan, hävdades att personer som drabbas av hjärtinfarkt har högre halter av kvicksilver (Hg) i hår än referenspersoner (Salonen et al 1995). Det var mycket överraskande, eftersom Hg i hår består av metyl-Hg, som nästan helt kommer från fisk, och eftersom fisk i flera studier visats förebygga hjärtinfarkt. De finska författarna trodde, att effekten berodde på att Hg genererar fria radikaler, och att sådana utgör en risk för atheroskleros och därmed infarkt.

Den finska studien innehöll emellertid flera oklarheter. Vi beslöt därför att, i samarbete med en forskargrupp i Umeå, Skellefteå och Uppsala, använda ett unikt material av hälsoundersökningar och blodprover insamlade från 36.405 västerbottningar under perioden 1985-1994. 78 personer drabbades av sin första hjärtinfarkt, i genomsnitt 18 månader efter hälsokontrollen. Vi studerade dessa och 156 matchade kontrollpersoner utan infarkt.

I blodkroppar analyserades vi Hg-halten (Ery-Hg), som nästan enbart består av metyl-Hg, d v s Hg som härstammar från fisk. I Uppsala analyserades n-3-fettsyror i plasma (P-PUFA), som mest härstammar från fet fisk.

Inte överraskande var halterna högre hos personer som vid hälsoundersökningen rapporterat att de åt fisk åtminstone 1 gång per vecka (Ery-Hg median 5,2, variation 2,1-10 ng/g; P-PUFA 6,2, variation 4,7-8,5% av fosfolipiderna) än hos de som åt mer sällan (Ery-Hg median 3,3, variation 1,8-6,6 ng/g; P-PUFA 5,4, variation 4,3-7,6%). Det fanns också - som väntat - en korrelation mellan Ery-Hg och S-PUFA.

Resultaten vad gäller hjärtinfarkt blev överraskande. Låg risk fanns hos personer med högt Ery-Hg och S-PUFA. Materialet analyserades i en multivariat statistisk modell, som tog hänsyn till andra kända riskfaktorer för hjärtinfarkt. Hos personer med höga

värden i både Ery-Hg och S-PUFA var risken mycket lägre än hos de med låga värden; relativa risken var 0,16 (95% konfidensintervall0,04-0,65)!

Det är förstås inte så att Hg skyddar mot hjärtinfarkt. Istället utgör kombinationen av Hg och PUFA ett gott index på fiskintag. Skyddet av fisk stämmer väl med tidigare studier. Men vi har en betydligt starkare skyddseffekt än man sett i tidigare. Det beror troligen på att vårt index är skarpare än de uppgifter om fiskintag

som man tidigare fått genom enkäter eller intervjuer.

Man kan tryggt säga att fiskintag i Sverige ger ett starkt skydd för hjärtat. Varför det inte gjorde det i Finland är svårt att förklara. Det borde utredas. Liksom mekanismen bakom fiskens nyttighet.

#### **Staffan Skerfving**

YMK, Lund 046-173170 staffan.skerfving@ymed.lu.se

**UlfStrömberg** 

YMK, Lund 046-173979 ulf.stromberg@ymed.lu.se



Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, Marklund SL, Huhtasaari F, Schütz A, Strömberg U, Vessby B, Skerfving S. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. Br J Nutr 2001;86:397-404.

## Pizzabagare klarade skivan

**Till kliniken remitterades en 37-årig pizzabagare som under de** senaste 3-4 åren haft påtagliga besvär med nästäppa, rinnsnuva och emellanåt andnöd. För att klara av arbetet har krävts tung medicinering med nässprayer, histaminhämmare et cetera. Den medicinska undersökningen visade att han har utvecklat allergi mot bland annat olika pollen, hund och katt men också mot vetemjöl!

Mannen innehar tillsammans med sin fru en pizzeria sedan 1989. De har genom åren bland annat investerat i ett effektivt ventilationssystem för att evakuera tobaksrök och sanerat lokalen från en större heltäckningsmatta som ersatts av klinkergolv. Restaurangen betyder "allt" för paret så mannen har kämpat vidare trots sjukdomen.

Läkare och yrkeshygieniker besökte vara ur vägen vid servering.

pizzerian för att diskutera lämpliga arbetsmetoder och kanske ytterligare åtgärder på ventilationssidan. Det visade sig att man redan hade låtit installera ett punktutsug i form av en slang (Ø1dm) på drygt en meters höjd över det bord där pizzadegen knådas och kavlas ut. Infångningsavståndet var väl långt men det behövs utrymme för att vända på degen. Utsuget skulle dessutom



Med ett direktvisande dammätningsinstrument Miniram uppmättes partikelhalten i luften ovanför bordsytan. Under knådning/kavling var dammhalten 0,07-0,09 mg/m³. Efter ytterligare några degar uppmättes 0,11-0,14 mg/m³ och denna halt bibehölls vid en kontroll tjugo minuter senare. Mjöldammet höll sig alltså svävande i luften under lång tid.

Kanske kunde utsuget kompletteras med en huv för att förbättra effekten? Mannen skulle undersöka detta och därefter skulle nya mätningar göras.

Vid nästa besök visade det sig att han i stället efter samråd med sin ventilationskonsult hade monterat en glasskiva ca 70 cm ovanför degbordet. Skivan var neddragen på två sidor och fäst mot serveringsbänken. Utsugsslangen var borttagen. Dammätningen visade denna gång 0,10-0,17 mg/m<sup>3</sup> under arbete med degarna, det vill säga något högre värden än tidigare. Redan efter några minuter hade dock halten sjunkit till under 0,05 mg/m3. Mjöldammet sedimenterade således snabbare än då utsuget var anbringat troligen på grund av turbulenta luftströmmar runt detta. Spridningen till angränsande ytor föreföll också att minska.

Pizzabagaren har fortfarande kvar besvär men tycker sig ha upplevt en klar lindring efter det att glasskivan kom på plats. Förutom lägre exponering eftersom mjöldammet inte håller sig svävande lika länge har han förmodligen haft svårt att undvika att ha ansiktet placerat i luftströmmen mot det tidigare utsuget. Förmodligen kan en ytterligare förbättring uppnås om utsuget integreras med glasskivan.

> Jan-Eric Karlsson YMK, Lund 046-177297 jan-eric.karlsson@ymed.lu.se

# Rehabilitering vid trapeziusmyalgi

### med fokus på kvinnor

vinnor med trapeziusmyalgi, ett smärttillstånd i övergången mellan nacke och skuldra, har sämre prognos beträffande återgång till arbetet än män med samma diagnos. Olika träningsmetoder, som styrke-, uthållighets- och koordinationsträning har en smärtreducerande effekt. Effekterna förklaras endast till en mindre grad av förbättringar i bedömd fysisk prestationsförmåga. Träningen resulterade i likartade morfologiska förändringar som kan förväntas hos friska.

Dessa fynd presenteras av Christina Ahlgren som disputerade den 2 mars 2001 vid Umeå universitet med avhandlingen "Aspects of Rehabilitation - with focus on women with trapezius myalgia", omfattande fem delarbeten.

Syftet med avhandlingen var att studera rehabiliteringsprocessen vid muskuloskeletal sjukdom hos unga personer i en arbetande population. I ett försök att förstå varför kvinnor är överrepresenterade när det gäller arbetsrelaterade besvär inriktades studierna speciellt på genusperspektivet i rehabiliteringsprocessen och på utvärdering av träningseffekter i interventionsstudier av kvinnor med trapeziusmyalgi.

Studierna genomfördes i Västerbotten bland anställda yngre än 30 år som rapporterat arbetsrelaterade besvär och rehabiliteringsprocessen kartlades för definierade hög- respektive lågintensiva rehabgrupper. Efter genomförande av en 10 veckors träningsperiod med olika träningsmetoder hos tre olika grupper av kvinnor med trapeziusmyalgi studerades effekten av träningen genom mätning av syreupptagningsförmåga, styrka, uthållighet, koordination och

skattad smärtupplevelse före och efter träningsperioden. Dessutom företogs och analyserades muskelbiopsier från höger trapezius hos ett urval av kvinnorna från träningsgruppen.

Resultaten visade att personer i den högintensivarehabiliteringsgruppen oftare återvände till arbetet. De återvände till samma arbetsplats utan förändringar. Den mest betydelsefulla faktorn för arbetsåtergång efter rehabilitering var att vara man. Möjliga förklaringar till detta visades bl a vara individuella könsbundna attityder och livssituationer. Kvinnorna var till exempel oftare gifta, var rökare, hade bättre utbildning, arbetade i så kallade "white-collar"-manschettyrken. De var också mindre benägna att träna efter att ha

drabbats av arbetsrelaterade besvär och fick mer behandling. Kvinnorna hade oftare än män över fyra timmars hushållsarbete per dag och reducerade sin arbetstid för att ta hand om barnpassning.

Bland kvinnor med trapezius myalgi kunde visas att de olika metoderna med styrke-, uthållighets- och koordinationsträning av skuldermuskulaturen alla resulterade i reducerad smärta vid genomförd självskattning. Träningseffekter kunde påvisas vid såväl fysiska test av styrka, koordination och syreupptagning som vid analys av muskelbiopsier. Samma typ av morfologiska förändringar som kan förväntas uppstå hos friska personer konstaterades. Fysiska framsteg var bara svagt associerade med en smärtreduktion och det anses i likhet med vad andra studier visat dessutom föreligga behov av förändringar i arbetet.

Sammanfattningsvis konstateras att fysisk träning är en användbar metod för smärtlindring hos kvinnor med smärta i trapezius, men träningen bör kombineras med åtgärder på arbetsplatsen. Vikten av att ta hänsyn till könsskillnader vid planering av rehabiliteringen påpekas, liksom livsstilsfaktorer och familjesituation.

Ingrid Åkesson YKM, Lund 046-173164 ingrid.akesson@ymed.lu.se



Ahlgren C. Aspects of rehabilitation - with focus on women with trapezius myalgia. Dissertation. Umeå universitet 2001.

### PCB i blod

### och väntetid till graviditet

idigare studier har visat att kvinnor som äter mycket fet fisk från Östersjön kan ha svårare att bli gravida än de som äter stora mängder västkustfisk. För att undersöka om den försämrade fertiliteten kan vara en följd av hög PCB-exponering har vi analyserat blodprover från dessa kvinnor.

I början av 1970-talet förbjöds användingen av PCB i Sverige. Sedan dess har halterna sjunkit i miljön, men minskningen går långsamt. I Sverige har en av de stora exponeringskällorna för PCB länge varit den feta östersjöfisken. En grupp av kvinnor som äter mycket av denna fisk är de som är gifta med yrkesfiskare på ostkusten. Vi har tidigare jämfört dessa kvinnor med hustrur till västkustfiskare, som också äter mycket fet fisk, dock ej lika förorenad av PCB. I våra studier har vi sett en förlängd tid till graviditet hos rökande fiskkonsumenter (1). För att se om denna sänkta fertilitet kan förklaras av hög konsumtion av fet östersjöfisk har vi analyserat PCB-halten i blod på 121 ostkustkvinnor, och undersökt om det finns något samband med fertilitet, mätt som tid till en önskad graviditet.

Ur frågeformulär som skickats till fiskarhustrur, födda 1945 eller senare, hämtades information om kvinnornas första planerade graviditet. Dagens PCB-halt i blod användes för att skatta halten vid tiden för denna graviditet. Vi tog hänsyn till

- a) att PCB minskar i naturen sedan förbudet 1972,
- b) att kvinnor vid amning kraftigt reducerar sin PCB-halt, och
- c) halveringstiden för PCB. Baserat på de skattade PCB-värdena delades kvinnorna in i tre lika stora exponeringsgrupper: Låg, mellan och hög (se **tabell**).

För att jämföra tiden till graviditet i de tre exponeringsgrupperna räknade vi ut Success Rate Ratio (SuRR), som är en oddskvot för fertilitet. Eftersom graviditet är ett positivt utfall är det fördelaktigt för den exponerade gruppen om SuRR är större än 1.

I tabellen ser man att den väntade dosrespons-effekten uteblev, det vill säga vi kan inte påvisa någon förlängd tid till graviditet för kvinnor med hög PCB-halt. Inte heller bland de rökande kvinnorna syntes någon skillnad mellan grupperna. Andra tänkbara riskfaktorer, såsom användning av p-piller före graviditeten, skiftarbete, och ålder påverkade inte resultaten nämnvärt.

Sammanfattningvis kan man konstatera att vi inte påvisat någon förlängd tid till en önskad graviditet för kvinnor som utsatts förhög PCB-exponering genom konsumtion av fet östersjöfisk. Man skall dock inte glömma att denna exponering, utöver att ge en ökad risk för att föda lågviktiga barn (2-4), också tycks öka risken för bröstcancer hos kvinnor (5), och att det alltså inte är tid att blåsa "faran över" än.

#### AnnaAxmon

YMK, Lund 046-173960 anna.axmon@ymed.lu.se





- 1. Axmon A, Rylander L. Försämrad fertilitet av östersjöfisk? Bulletin från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö 1998;4.
- 2. Rylander L. Risk för låg födslovikt hos barn till fiskarhustrur i öst. Bulletin från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö 1994·4
- 3. Rylander L. Fiskarhustrurs barn väger mindre. Bulletin från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö 1996;2.
- 4. Rylander L. Ökad risk för låg födelsevikt hos barn födda av mödrar med högt intag av östersjöfisk. Bulletin från Centrum för Yrkesoch miljömedicin Lund/Malmö 1999;3.
- 5. Rylander L. Bröstcancer bland fiskarhustrur. Bulletin från Centrum för Yrkes- och miljömedicin Lund/Malmö 1995;4.

#### **Tabell**

Tid till första planerade graviditet för 121 ostkustfiskarhustrur, grupperade efter skattad PCB-halt i blod. Skillnader mellan grupperna anges som Success Rate Ratio (SuRR) med 95% konfidensintervall.

Exponering	N	PCB-halt(ng/g fett)	Tid till graviditetmedian (25%-75%)	SuRR (95% konfidensintervall)
Låg	40	37 - 206	2.0 (0,5-5,0)	1,00a
Mellan	41	207 - 330	2.5 (1,0-6,0)	0,77 (0,47-1,28)
Hög	40	331 - 1036	3.0 (1,0-6,0)	0,95 (0,74-1,23)

### Stress i arbetslivet

### - en utmaning för yrkesmedicinare

linikens beteendemedicinska sektion är engagerad i ett flertal studier av detta aktuella arbetsmiljöproblem. Våren 2002 kommer vi bland annat att undersöka den fysiologiska anpassningen och återhämtningen vid läkares jourtjänstgöring med långa arbetspass, reducerad sömn och nattarbete i kombination med höga krav. En central del i projektet är utveckling och validering av lätthanterliga metoder för screening och uppföljning av stress på arbetsplatser.

#### **Bakgrund**

Under de senaste åren har stressbelastning givit upphov till påtagliga problem i arbetslivet och ett ökande antal långtidssjukskrivna. Det finns ett stort behov av lätthanterliga undersökningsmetoder för lokala aktörer ute på fältet (företagshälsovård, skyddsombud, arbetsmiljöinspektörer). För att kunna bedriva meningsfull prevention krävs tillgång till tidiga riskmarkörer för hälsoeffekter av stress.

Oregelbunden arbetstid och långa arbetspass tenderar att bli allt vanligare. Detta ger i vissa fall upphov till arbetsscheman som är olämpliga ur hälsosynpunkt. Ofta väljer man "dåliga" arbetstider för att få en "bra" fritid med långa sammanhängande ledigheter. Vi vet att skiftarbete ger en ökad risk för hjärtinfarkt och mag-tarmbesvär. I övrigt är kunskapsluckorna stora avseende samband mellan stress, arbetstider och hälsa. Effekter av jourarbete på läkares hälsa är exempel på ett område som är mycket bristfälligt studerat (1).

Exponering för stress påverkar hela det neuroendokrina systemet, som enklast kan studeras via kortisolproduktionen i binjurebarken. Långvarig stress resulterande i förhöjda kortisolvärden diskuteras nu som en orsak till det metabola syndromet (hypertoni, diabetes, bukfetma). Aktuell forskning talar dock för att kronisk stress i vissa fall även kan ge upphov till en nedsatt kortisolproduktion, så bilden är inte helt okomplicerad.

Hjärtfrekvensvariabilitet ([heart rate variability] HRV) är en metod som används för att mäta hjärtats autonoma reglering via variationer i hjärtfrekvens. Stressreaktioner ger en sänkt parasympatisk aktivitet vilket minskar variabiliteten. HRV-analys har hittills främst använts inom kardiologin då den visats vara en stark och oberoende prediktor av mortalitet efter akut hjärtinfarkt.

Metoden ser dock lovande ut även för detektion av arbetsrelaterad stress. Dock är endast ett fåtal studier på detta område publicerade ännu.

Stressproblematiken kräver ett tvärvetenskapligt angreppssätt där vi samtidigt kan mäta individens fysiologiska och psykologiska reaktioner. I mitt doktorandarbete kommer jag att fokusera på användning och utvärdering av stressbiomarkörer i fältundersökningar på arbetsplatser.

#### Undersökningsmetoder

Datainsamling sker till stor del vid undersökningar ute på arbetsplatser i regionen. En prospektiv design kommer att eftersträvas. Flera av studierna bedrivs i samarbete med Institutet för psykosocial medicin (IPM) i Stockholm samt Arbetsmiljöinstitutet (AMI) i Köpenhamn.

Vi använder oss av en analysmodell så kallad "triangulering" där vi kan studera korrelationer mellan:

- 1. Självrapporterad hälsa, stress och arbetskrav.
- Fysiologisk respons; biologiska effekter på hypothalamus-hypofys-binjurebarkaxeln (HPA-axeln) via mätning av kortisolutsöndring i saliv samt påverkan på det autonoma nervsystemet via mätning av variationer i hjärtfrekvens (HRV) med bärbar EKG-utrustning.
- 3. Inverkan av personlighet, kön, tidigare erfarenheter.

#### **Aktuella studier**

Analys av hjärtfrekvensvariabilitet vid 12-timmarspass för pylonarbetare på Öresundsbrobygget pågår och kommer att presenteras i senare nummer av Bulletinen. I anslutning till Arbetsmiljöverkets extra satsning på stress under hösten 2001 undersöker vi 500 arbetstagare inom olika branscher (enligt modellen ovan). Samarbetet har redan gett oss många nya

erfarenheter och ingår i utvecklingen av metoder för fältstudier av stress.

Ikommande undersökningar skall vinärmare studera den fysiologiska omställningen vid extrem arbetssituation med stress, nattarbete och höga krav vid läkares jourarbete. Vi kommer dessutom att utvärdera olika mått på hjärtfrekvensvariabilitet som indikator på fysiologisk stressbelastning. Även inverkan av dygnsrytmförskjutning och sömnbrist kommer att undersökas.

Ovan beskrivna studier kommer att innebära en omfattande stresskartläggning på arbetsplatser i regionen och samtidig metodutveckling avseende enkla fältundersökningar. Detta kan ge ett värdefullt underlag för målinriktat preventivt arbete. Om våra undersökningar dessutom kan ge ledtrådar till de biologiska mekanismerna för sjukdomsutveckling vid stress kan vi vara mer än nöjda.

Birgitta Malmberg YMK, Lund 046-173701 birgitta.malmberg@ymed.lu.se



1. Åkerstedt T. Arbetstider, hälsa och säkerhet-sammanställning av aktuell forskning. Stockholm: IPM, Karolinska institutet 2000: rapport 299.



### Aromatiska aminer

#### i mat

vi omges av kemiska ämnen, nyttiga och onyttiga. Till de för mänskan onyttiga hör till exempel vissa aromatiska aminer som är allergena och/eller carcinogena. Hit hör bland annat kemiska bekämpningsmedel av urea-typ, som brytes ned till aromatiska aminer, till exempel fenmedifam till meta- och orto-toluidin (möjlig carcinogen; IARC-klassning 2B); dessa metaboliter påvisas i urinen hos tysk normalbefolkning.

#### **Onyttiga** aminer

Till sådana aminer hör också en del som används eller bildas i plast- och gummiindustrin; exempel är 4,4'-metylendianilin (MDA), och 2,4-toluendiamin (2,4-TDA). -Den som i yrket eller på fritiden arbetar med polyuretan/isocyanater löper risk att exponeras för tex metylendiisocyanat (MDI) och toluendiisocyanat (TDI) och deras nedbrytningsprodukter MDA och 2,6- och 2,4-TDA. Men också livsstilsfaktorer kan medföra exponering för dessa aminer. Hårfärger innehöll förr 2,4-TDA, numera ingår ofta en kemiskt likartad förening, 2,5toluendiamin (2,5-TDA). Den har påvisats i blod och urin hos frisörer och kunder (se Bulletin 2/1995). Polyuretan-behandlade "glossy jeans" kan under vissa betingelser sannolikt avge både isocyanat och dess amin. Vissa azo-färger som kan tillsättas textilier metaboliseras till aromatiska aminer, däribland MDA och 2,4-TDA, varför dessa skulle kunna finnas i sådana azo-färgade material.

#### Aromatiska aminer i mat

Dessutom skulle den stora och alltjämt ökande användningen av polyuretanprodukter kunna leda till en diffus spridning av isocyanater/aminer till hela vår miljö, också till födan, i vilken för övrigt redan flera carcinogena ämnen (akrylamid, heterocykliska aromatiska aminer, polycykliska aromatiska kolväten) har påvisas, särskilt efter upphettning.

Vi har i studier av yrkesmässigt isocyanatexponerade grupper sett halter av metaboliter av isocyanater/aromatiska aminer hos individer som sedan länge lämnat sina arbeten. Detta har ingivit misstanke om exponering utanför yrket.

#### Stickprov i korv och kött

Vid YMK i Lund gjordes nyligen följande stickprovsundersökning. En misstanke om övergång till livsmedlet av toluendiisocyanat (TDI; summa av 2,4- och 2,6- isomeren) från lim i omgivande förpackning (laminerad plastfolie) föranledde undersökning av sådan förpackad korv (A) samt av korv (B) köpt över disk och förpackad i smörpapper, nötfärs och fläskfärs, de båda senare på skumplastbricka med plasttopp (film). Fria och vävnadsbunda (bnd) reaktionsprodukter av de till isocyanaterna TDI, metylendifenyldiisocyanat (MDI; 4,4'-isomeren) och naftalendiisocyanat (NDI)

korresponderande aminerna (TDA, MDA respektive NDA) bestämdes med GC-MS efter behandling av proven. Dubbla analyser utfördes; i **tabellen** anges halterna iµg/kg.

Vi fann alltså låga halter av främst MDA såväl i både korv och kött. Det kan härröra från livsmedlen själva (genom upptag i djurkroppen av isocyanat/amin eller genom endogen bildning) och/eller från förpackningarna.

Det finns fler källor än maten till exponering för isocyanater/aminer i allmänbefolkningen och för en bedömning av exponering och ev risker krävs naturligtvis betydligt större undersökningar, som också borde innefatta analyser av exponeringsbiomarkörer ('halter' av isocyanat/amin i blod och urin).

#### Gränsvärden

Tyvärr finns inga gränsvärden för aromatiska aminer i livsmedel men halterna i proven överstiger inte den gräns som fastställts inom EU för hur mycket primär aromatisk amin som får migrera från ett förpackningsmaterial av plast innehållande isocyanater: ej detekterbart med detektionsgränsen 20 µg per kg livsmedel eller livsmedelssimulator (Kettil Svensson, Livsmedelverket). I Tyskland har man för närvarande ett 10 ggr lägre gränsvärde (uttrycks som 0,2 µg per 100 ml testlösning). Inom EU finns också gränsvärden för hur mycket isocyanat som får finnas i själva plastmaterialet: 1000 µg=1 mg fria NCOgrupper per kg material (SLVFS 1993:18, i omtryck SLVFS1997:9). Av intresse här är notisen i dagspressen nyligen om en dansk undersökning av plastemballage för livsmedel, där man skall ha funnit halter av aromatiska aminer, som kraftigt överskred EU:s gränsvärden.

Tabell

<u>Livsmedel</u>	MDA (firi)	MDA (bnd)	TDA (firi)	TDA (bnd)	NDA (firi)	NDA (bnd)
Nötfärs (1)	0,90	1,0	0.01	0.03	0,20	0,00
Nötfärs (2)	0,80	1,0	0,01	0,06	0,02	0,05
Fläskfärs (1)	1,8	0,82	0,02	0,02	0,20	0,00
Fläskfärs (2)	1,5	0,80	0,04	0,00	0,00	0,00
Korv A (1)	0,52	1,5	0,00	0,02	0,09	0,00
Korv A (2)	0,46	0,90	0,00	0,02	0,05	0,03
Korv B (1)	2,0	0,82	0,02	0,02	0,42	0,00
Korv B (2)	1,6	0,93	0,05	0,02	0,06	0,04

#### Margareta Littorin

YMK, Lund, 046-173101 margareta.littorin@ymed.lu.se **Christian Lindh** YMK, Lund christian.lindh@ymed.lu.se **Carl-Johan Sennbro** YMK, Lund carl-johan.sennbro@ymed.lu.se **Bo Jönsson** YMK, Lund bo.jonsson@ymed.lu.se

### Metallexponering

### i ett gruvområde i Kosovo

Befolkningen i byn Gracanica sydväst om huvudstaden Pristina i Kosovo lever nära ett blyanrikningsverk som under tiotals år deponerat stora mängder flotationssediment i grannskapet. Vår uppgift var att för SIDAS räkning undersöka om detta innebär risk för blybetingade skador hos befolkningen i området.

Under årtionden har sedimentmassor från flotationsanrikningsverket transporterats bort via pipelines. Sediment har deponerats i två dammar, den ena på västra sidan av Gracanica, den andra på den östra sidan.

I slutet på 80-talet vällde sedimentmassor från den östra dammen ned utefter en sluttning mot Gracanicas nordöstra del. Flera hus förstördes. Den dammen har därefter endast använts i begränsad omfattning. Den västra dammen hade i mitten på 90-talet, när anrikningsverket mer eller mindre upphörde med sin produktion, nått en ansenlig storlek. Den hade då uppnått en yta av ca 1 km x 800 m med en höjd på ca 20 m. Sedan produktionen upphört vid anrikningsverket har dammarna torkat upp. Den västra dammen består i dagsläget av flera miljoner kubikmeter partikulärt sandliknande material som endast ligger några hundra meter från den närmsta bebyggelsen i Gracanicas nordvästra del.

Det deponerade materialet innehåller toxiska metaller som bly, kadmium och arsenik. Genom att det ligger helt öppet för väder och vind kan metallinnehållande damm spridas över staden, vilket kan innebära risker för barn och vuxna. Ett ökat upptag av bly kan ske genom direkt inandning av sedimentdamm, dels i form av boende i en miljö med gradvis tilltagande omgivningskontamination.

Vårt uppdrag var att undersöka graden av blyexponering av invånarna i Gracanica och i grannsamhället Kisnica, som låg nära den östra dammen, och med anledning av resultaten försöka uppskatta hälsoriskerna i området.

#### Undersökningsgrupper

I första hand inriktade vi undersökningen mot barn i området eftersom barn har ett högre intag av jorddamm och ett högre upptag av bly i magtarmkanalen än vuxna. Barn är också mer känsliga för toxiska effekter av bly (1). Vi lyckades med benäget bistånd av sjukvårdsbataljonen vid den svenska KFOR-styrkan i Gracanica och lokala skol- och hälsovårdsmyndigheter i

området få undersöka två grupper med skolbarn (6-10 år). Den ena gruppen (N=30) kom från skolan i Kisnica vid den östra dammen och den andra (N=34; referensgrupp) från en skola i Saskovce som ligger i ett bergsområde ca 10 km från anrikningsverket. Den senare borde endast marginellt påverkas av vindar från anrikningsverket.

Från samtliga skolbarn insamlades venösa blodprover. Vi tog också luftprover med fem stationära pumpar under några timmar i samband med blodprovstagningen, såväl inomhus som utomhus på de två skolorna. Från dessa två skolor samt från fyra andra skolor i Gracanica-regionen insamlade vi dessutom jord- och dricksvattenprover. Samtliga metallanalyser utfördes med induktivt kopplad plasma masspektrometri (ICP-MS).

#### Resultat och slutsatser

Oväntat visade det sig att skolbarnen i referensskolan i Saskovce hade högre metallhalter i blodet av arsenik, kadmium, bly och kvicksilver (tabell). I Saskovce hade 70% av barnen blodblyhalter överstigande 0,5 mmol/L jämfört med 20% i Kisnica. Starka korrelationer påvisades mellan blodhalterna av bly och kadmium, bly och arsenik samt kadmium och arsenik (för samtliga p<0,001).

Blodblyhalterna är höga i ett internationellt perspektiv. Närmare 50% av barnen ligger över 0,5 mmol Pb/L, som betraktas som den högsta acceptabla nivån bland barn (2). Omgivningsexponeringen för bly kan därigenom orsaka permanenta skador hos barnen i området, exempelvis på centrala nervsystemet och njurarna. Uppmätta halter av arsenik, kadmium och kvicksilver är däremot ej anmärkningsvärda.

Metallkoncentrationerna i kommunalt dricksvatten skilde sig ej mellan de 6 skolorna. Halterna (bly – medelvärde 0,55  $\pm$  0,07 µg/L; kadmiumhalten < 0,01 µg/L i samtliga prover) låg på en nivå där de ej bör utgöra någon hälsorisk.

Insamlingstiden för luftproverna var litet för kort för att tillåta alltför långtgående slutsatser. Uppmätta halter i Kisnica-skolan var: bly - median 340 ng/m³, range 260-460 ng/m³ inomhus; 50, 40-70 utomhus och i Saskovce-skolan - 170, 140-320; 230, 90-370. I Kisnica var metallhalterna högre i inomhus- än utomhusluften. Detta beror sannolikt på att barnen virvlar upp damm från golvet under lek och förflyttningar. Någon sådan tendens sågs ej i Saskovce där proverna insamlades under en skolfri dag. Uppmätta blyhalter i luft i Kisnicaskolan låg således under 0,5 μg/m³ och bör därigenom inte innebära någon hälsorisk för barnen på sikt.

Koncentrationen av bly i jord i okontaminerade områden ligger vanligen mellan 10 och 70 mg/g (WHO 1995). Koncentrationen av bly i jord låg högre än så vid samtliga 6 undersökta skolor i området (Kisnica median 0,27 mg/g, range 0,10-0,35 mg/g; Saskovce – 1,5, 1,2-2,2; västra dammen i Gracanica - 1,8; 1,4-2,9). Någon känd gruvbrytning har ej ägt rum i Saskovceområdet vars jordblyhalter var nästan lika höga som i den västra dammen. Den förhöjda blykoncentrationen i jord i denna region kan spegla naturligt förekommande blykoncentrationer i underliggande geologiskt material eller möjligen en tidigare massiv blydeponering från en historisk och för oss okänd gruvbrytning i trakten.

Blyhalten i fem jordprover från samhället Kisnica ökade sex gånger i riktning från skolan ned mot huvudvägen och slamdeponeringsdammen. En motsvarande trefaldig ökning sågs för koppar, zink, arsenik och kadmium. Fynden kan tyda på vindburen spridning från den västra deponeringsdammen. Gradienten kan emellertid också spegla naturliga förekommande variationer i jordinnehållet i området.

Blykoncentrationen i jord påverkar ofta blodblyhalten hos barn genom hand till munaktiviteter och efterföljande absorption i magtarmkanalen av det som sväljts ned. US EPA uppskattade att en ökning av jordkoncentrationen med 1 mg/g skulle öka blodblyhalten med 30-70 µg/L, vilket stämmer tämligen väl med fynden i vår undersökning (3).

Hitintillsvarande undersökningar tyder inte på att vindburen spridning av stoft från de två deponeringsdammarna skulle vara den dominerande förklaringen till de förhöjda blyhalterna i blod bland barn och vuxna i Gracanica och grannsamhället Kisnica.

(Fortsättning nästa sida)

### Slem från bröstet

### Förbättrar diagnostiken av yrkesastma?

n Kanadensisk studie om yrkesastma och inducerad sputum refereras och det berättas om egna erfarenheter med metoden, där främst räkning av eosinofila celler tilldrar sig intresse. Metoden är klart intressant i vetenskapliga arbeten. Om den kan bidra i yrkesastmadiagnostiken hos den enskilda patienten återstår att se.

#### **Bakgrund**

Diagnostisering av yrkesrelaterade luftvägsbesvär som till exempel astma är en komplex utredning, som förutom detaljerad yrkes- och sjukdomsanamnes också kräver en objektivisering av besvären i relation till exponeringen. Specifika provokationer är ofta inte praktiskt möjliga vid utredning av den enskilda patienten på grung av komplexiteten i denna undersökning. Ofta är man tvungen att klara sig med lungfunktionsmätningar i relation till exponeringen på arbetsplatsen. Upprepade metakolintester under och en tid efter exponeringsfrihet kan ibland, men inte alltid ge god information om det föreligger en primär utlöst astma. Men det är fortfarande ett behov av alternativa metoder som mer direkt kan indikera en ökande inflammation vid exponeringen. En sådan metod är studier av celler i sputum som används i forskningssammanhang, men som inte har fått någon större användning i diagnostiken av den enskilda.

I en nyligen publicerad studie från Canada (1) undersöktes effekterna efter provokation med två yrkesallergen (isocyanat och mjöl) på en grupp misstänkta yrkes- astmatiska personer samt en kontrollgrupp av personer med astma som inte var yrkesrelaterad. Hos de som reagerade positivt på den specifika provokation fanns en ökning av eosinofila (och i varierande grad neutrofila) celler i inducerad sputum. Samtidigt minskade makrofagerna. De fick också en ökad

(Fortsättning från förra sidan)

Snarare finns misstankar om naturligt förhöjda blyhalter i jord och underliggande berggrund inom området. För att kunna dra metakolinreaktivitet. De som hade astma av annan orsak reagerade inte. Man konkluderade att en ändring i både metakolinreaktiviteten och en ökning av eosinofila celler i sputum under en exponeringsperiod jämfört med en exponeringsfri period skulle kunna vara ett bra mått på om personen har en primär yrkesastma.

#### Våra studier

På kliniken har vi gjort liknande studier av celler från inducerad sputum. Undersökningarna har utförts på arbetsplatserna. Induktionen av sputum har skett genom användning av hyperton koksalt inhalation.

Sex personer som utsattes för lödrök och som klagade över diffusa besvär från luftvägarna undersöktes före och efter en arbetsvecka. Som kontrollpersoner undersöktes åtta icke-rökande personer från eloch monteringsavdelningen. Ingen av kontrollpersoner ansågs vara exponerad för luftvägsirriterande ämnen. Liksom i ovan nämnda studie fanns en tendens till en ökning av antalet eosinofila (0,4 till 0,9) och neutrofila (34 till 42) celler, medan antalet makrofager (64 till 57) minskade efter arbetsveckan (medianvärden). Kontrollpersonerna hade från början färre eosinofila och neutrofila celler, men fler makrofager än de exponerade.

I den andra undersökning som gjorts har 47 personer deltagit, 32 personer med exponering för organiska syraanhydrider

säkrare slutsatser kommer vi i ett nästa steg att samla in ytterligare blodprover från barn från två av de fyra övriga skolorna i regionen där vi har tillgång till elementbestämningar i jordprover och kommunalt dricksvatten.

i jordprover och kommunalt dricks

### Median och range (μg/L) av arsenik, kadmium, bly och kvicksilver i blod. P-värden från statistiska jämförelser med Mann-Whitney U-test.

Variabel	Insamlingsplats	Insamlingsplats		
	Kisnica	Saskovce		
Antal barn	30	34		
Arsenik	2,5 (1,8-7,9)	3,6 (2,2-5,2)	<0,001	
Kadmium	0,24 (0,12-0,48)	0,36 (0,11-1,1)	0,02	
Bly	62 (24-300)	120 (42-260)	0,03	
Kvicksilver	0,6 (0,1-5,0)	1,1 (0,2-5,5)	<0,001	

(en härdplastkomponent) samt 15 kontroller. Samtliga anhydridexponerade indelades i tre grupper: personer som i arbetet blivit sensibiliserade för anhydrider och som uppvisade symptom, icke- sensibiliserade med symptom, och icke- sensibiliserade utan symptom. Med symptom menas hosta, andnöd och/eller tryckkänsla i bröstet. Kontrollpersonerna hämtades från arbetsställen utan exponering för anhydrider. Det fanns inga skillnader mellan grupperna avseende eosinofila, neutrofila och makrofager. Trots dessa blandade resultat anser vi metoden värd att studeras vidare.

#### **Slutsats**

Att studera inducerad sputum vid utredning av yrkesastma är intressant i forskningssammanhang. Metoden fungerade tekniskt bra; dock kunde vissa personer ha svårighet att hosta upp sputum. Ingen av försökspersonerna upplevde obehag och ingen reagerade med försämring av lungfunktionsparametrarna. Metoden kan därför också användas i fältarbete. När det gäller utredning av den enskilda patienten återstår fortfarande ett stort utvärderingsarbete.

Jørn Nielsen
YMK, Lund
046-173178
jorn.nielsen@ymed.lu.se
Inger Bensryd
YMK, Lund
046-173158
inger.bensryd@ymed.lu.se

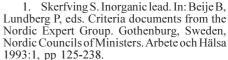


1. Lemière C, Chaboillez S, Malo J-L, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean? J Allergy Clin Immunol, june 2001

#### Lars Gerhardsson

YMK, Lund 046-173175 ardsson@ymed lu se

lars.gerhardsson@ymed.lu.se
Andrejs Schütz



1993:1, pp 125-238.
2. US CDC. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control. US Department of Health and Human Services. Atlanta. October 1991

Human Services, Atlanta, October 1991.
3. US EPA (US Environmental Protection Agency). Air quality criteria for lead. Research Triangle Park (NC). Office of Health and Environmental Assessment. EPA report no EPA/600/8-83/028aF, 1986.

Bulletin Årgång 19 (2001) Nr 4, sid 13

### Organiska syraanhydrider

### ett steg på vägen mot ett gränsvärde

Seema Rosqvist disputerade den 11 oktober 2001 vid Avdelningen för yrkes- och miljömedicin i Lund med avhandlingen "Protein adducts in plasma as biomarkers of exposure to and risk of organic acid anhydrides".

Organiska syraanhydrider är lågmolekylära reaktiva ämnen som hanteras i stora mänger i den kemiska industrin. Två av dessa anhydrider har Seema Rosqvist studerat i sin avhandling, nämligen hexahydroftalsyra anhydrid (HHPA) samt metylhexahydroftalsyra anhydrid (MHHPA). De är kända för att vara bland de mest aller giframkallande substanser man känner till. En stor andel av de arbetare som exponeras utvecklar symtom från de övre luftvägarna och ögonen, men även astma förekommer. Patogenesen bakom den starka allergena effekten är tämligen okänd, men en trolig del i mekanismen är att anhydriderna binder till kroppsegna proteiner och bildar så kallade proteinaddukter. Proteinaddukthalter har även visat sig vara ett utmärkt långtidsexponerings mått.

Målsättningen i Seema Rosqvists avhandling var att utveckla och validera en metod för att mäta proteinaddukthalter av HHPA och MHHPA i plasma. Addukthalterna skulle därefter relateras till symtom hos arbetare, detta för att utreda vilka exponeringsnivåer som ger upphov till sjukdom, så kallat exponerings-responssamband. Även anhydridernas inbindningsmönster till plasma studerades.

I avhandlingen visas att det huvudsakligen är serumalbumin i plasma som bildar addukter

med anhydriderna. Men även andra proteiner visade sig binda mindre mängder anhydrid. Detta visades bland annat med hjälp av immunologiska metoder.

Den analytiska metoden för bestämning av addukthalten går ut på att dialyserad plasma behandlas med syra, anhydriden lossnar från proteinet och den korresponderande HHFsyran bildas. Syran derivatiseras och analyseras med hjälp av gaskromatografimasspektrometri.

För att validera proteinadduktmetoden samlades upprepade urinprov från 10 arbetare under en månads tid. Vid analys av metaboliter i ett urinprov får man ett korttidsmått på exponeringen under den senaste dagen. När plasma addukthalten korrelerades med medelvärdet av urinhalterna under en månad fick man mycket bra korrelationer. Det visar att proteinaddukthalten är ett utmärkt mått på exponeringen under flera veckor. Vidare studerades plasma addukthalten hos arbetare som slutat sina jobb samt under semesterperioder, detta för att undersöka adduktens halveringstid och stabilitet i kroppen.

Plasmadduktmetoden tillämpades i en studie där plasma från 141 arbetare, som exponerats för HHPA och/eller MHHPA, insamlades och analyserades för proteinaddukter.

De medicinska symtomen fastställdes hos de 141 arbetarna genom frågeformulär tillsammans med en medicinsk undersökning och intervju. Dessutom bestämdes specifika antikroppar riktade mot anhydriderna i serum hos arbetarna. Addukthalterna relaterades därefter till antikroppsnivåerna samt till symtom. Man fann i studien signifikanta exponerings-responssamband mellan HHPA addukthalter och specifika IgG och IgE samt arbetsrelaterade symtom ända ner till 40 fmol/ml plasma (lufthalt » 1 mðg/m³). Sambanden var inte lika tydliga för MHHPA, endast en korrelation för IgG hittades. Man drar slutsatsen i avhandlingen att plasma proteinaddukthalter är användbara som mått både på exponering och på risk. Man presenterar även ett förslag till biologiskt gränsvärde för HHPA och MHHPA på 60 fmol/ml plasma.

Seema Rosqvists avhandling är ytterligare ett steg på vägen mot ökad kunskap för de mekanismer som ligger bakom allergier. Den är även ett steg närmre ett gränsvärde för organiska syraanhydrider.

Christian Lindh YMK, Lund 046-173819 christian.lindh@ymed.lu.se



Rosqvist SB. Protein adducts in plasma as biomarkers of exposure to and risk of organic acid anhydrides. Avd för yrkes- och miljömedicin, Inst för laboratoriemedicin, Lunds universitet. Doktorsavhandling. Lund 2001.

 $http://www.lub.lu.se/cgi-bin/show\_diss.pl/med\_573.html$ 

### Risk faktorer

### för myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom

en 26:e september försvarade Jonas Björk sin avhandling med titeln "Case-control studies on risk factors for myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: results and methodological aspects". Avhandlingen grundar sig på en undersökning av cirka 900 leukemipatienter som är undersökta på avdelningen för klinisk genetik mellan 1976-1993.

Leukemipatienterna hade en av tre diagnoser; myedysplastiska syndrom (MDS), akut myeloisk leukemi (AML) och kronisk myeloisk leukemi (KML). Dessa patienter eller deras närmast anhöriga och matchade kontroller från befolkningen intervjuades med avseende på möjliga riskfaktorer för uppkomst av leukemi. Avhandlingen består av sex delarbeten varav fyra är av epidemiologisk karaktär och två är metodologiska. Av de fyra epidemiologiska arbetena berör två sambanden mellan rökning och två av leukemidiagnoserna (MDS och AML) och två samband mellan yrkes- och fritidsexponeringar och två av diagnoserna (AML och KML).

I de metodologiska arbetena studerar Jonas Björk fördelar och nackdelar med en annan teknik att analysera fall-kontroll studier än den förhållandevis traditionella, som har använts i de epidemiologiska arbetena. Där utnyttjar han registerdata som har inhämtats med avseende på yrkeskoder från folk och bostadsräkningarna för de fall och kontroller som ingår i leukemistudierna. Dessa yrkeskoder kopplas samman med en jobbexponeringsmatris. I en jobb-exponeringsmatris har alla yrkeskoder utvärderats och sannolikheten och medelexponeringsnivåer för olika exponeringar angetts i olika tidsperioder. Registerbaserade studier är från ett ekonomiskt perspektiv tilltalande då de är betydligt billigare att genomföra än traditionella studier men inbyggt i den

registerbaserade tekniken är en viss felproblematik. I de två arbetena studeras bland annat hur olika typer av inbyggda fel kan påverka resultaten och i vilken riktning resultaten förändras.

Olika delar av hela leukemiundersökningen har tidigare publicerats i Bulletinen, se referenslista.

#### Håkan Tinnerberg

YMK, Lund 046-177045 hakan.tinnerberg@ymed.lu.se



Björk J. Case-control studies on risk factors for myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: results and methodological aspects. Abd för Yrkes- och Miljömedicin, Lunds Universitet. Dissertation. Lund 2001.

- 1. Björk J. Rökning riskfaktor för myelodysplastiska syndrom. Bulletinen 1999;1;15.
- 2. Björk J och Strömberg U. Andelen exponerade användbart exponeringsmått. Bulltinen 1999;3;10.
- 3. Albin M och Björk J. Akut myeloisk leukemi–epidemiologisk studie av riskfaktorer. Bulletinen 2000;2;7.

### Kaliumaluminiumtetrafluorid

### Synpunkter på ett gränsvärde

Jid två företag inom Södra sjukvårdsregionen har iakttagits en ökad förekomst av bronkiell hyperreaktivitet och/eller astma samt hud- och ögonirritation. Luftvägssjukdomarna har satts i samband med exponeringen för ett flussmedel, kaliumaluminiumtetrafluorid (KATF). Detta ämne har aldrig haft något eget hygieniskt gränsvärde utan jämförs med gränsvärdet för "Aluminium, lösliga föreningar" som i den förra gränsvärdeslistan AFS 1996:2 erhöll ett nivågränsvärde på 1 mg/m³. Det var en sänkning från 2 mg/m³ som gällt från 1980-talet.

Yrkeshygieniska undersökningar på de två företagen har visat att personal insjuknat också på de avdelningar där exponeringen för KATF har legat under Img/m³. Effekten av KATF sker troligen genom en förstärkning av den allergiska reaktionen. Inga specifika IgE antikroppar mot konjugerat KATF är påvisat, och hud prick test är negativt. Dock drabbas atopiker lättast. Ämnet tycks verka som ett allergiadjuvans (1). Oftast måste man tillgripa inkapsling på arbetsplatser där ämnet hanteras. Dessutom krävs i många situationer skyddsutrustning med friskluftsmask, ögonskydd, handskar och skyddskläder.

Vår förvåning blev därför stor då vi studerade den senaste utgåvan av den hygieniska gräns-värdeslistan AFS 2000:3. Nivågränsvärdet för "Aluminium, lösliga föreningar" är fortfarande Img/m³ men har nu erhållit det viktiga tillägget: (som Al). Det innebär att gränsvärdet är baserat på enbart den del av föreningens vikt som utgör

aluminium, vilket för KATF är cirka en femtedel. Detta förfarande att låta gränsvärdet för metallföreningar beräknas efter mängden metall har i och för sig varit den rådande principen vid gränsvärdessättning. Det enda och enligt vår uppfattning mycket berättigade undantaget har varit just "Aluminium, lösliga föreningar" där gränsvärdet har beräknats på hela föreningen. Detta har bekräftats vid telefonkontakt med dåvarande Arbetarskyddsstyrelsen. Det praktiska tillvägagångssättet har varit att analyslaboratoriet fastställt halten aluminium och sedan har detta värde i fallet KATF multiplicerats med en faktor fem för att möjliggöra jämförelse med det hygieniska gränsvärdet. Med lydelsen i den nya upplagan av gränsvärdeslistan innebär det att gränsvärdet för KATF kommer att höjas fem gånger. Att sätta ett högre gränsvärde för ett ämne som KATF är naturligtvis mycket anmärkningsvärt. Det skulle innebära att man i framtiden får svårt att motivera företagen att införa arbetsförbättrande åtgärder, då dessa kan hävda att man ligger under det nya högre gränsvärdet.

En tanke som slår oss är också betydelserna av de yrkes- och miljömedicinska klinikerna. Det är viktigt att det finns instanser som kan göra nya och kritiska iakttagelser avseende sambandet mellan exponering och sjukdom. Därvid skapas underlag för lagstiftning beträffande fastställandet av hygieniska gränsvärden bland annat.

Vad avser KATF är det vår förhoppning att detta ämne inom en snar framtid får ett eget hygieniskt gränsvärde. Enligt vår uppfattning är ett nivågränsvärde på 0,2 mg/m³ något att eftersträva.

Ulf Hjortsberg YMK, Lund 046 177296 ulf.hjortsberg@ymed.lu.se Jan-Eric Karlsson YMK, Lund 046 177297 jan-eric.karlsson@ymed.lu.se



1. Hjortsberg U. Association between exposure to potassium aluminium tetrafluoride and bronchial hyperreactivity and asthma [letter to the editor]. Scand J Work Environ Health 1999;25(5):1-00.

