

Information
om arbetsmiljörisker
Bilaga 1

Ref

Värdering av risker i arbetsmiljön

Ur KB:s samlingar

Digitaliserad år 2013



National Library
of Sweden

Av utredningen rörande
information om risker i arbetsmiljön (INRA)

SOU 1982:31

Information
om arbetsmiljörisker
Bilaga 1

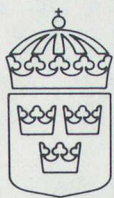
Ref
J

Värdering av risker i arbetsmiljön

Av utredningen rörande
information om risker i arbetsmiljön (INRA)

SOU 1982:31





Statens offentliga utredningar
1982:31
Arbetsmarknadsdepartementet

Information om arbetsmiljörisker

Bilaga 1

Värdering av risker i arbetsmiljön

Bilaga av utredningen rörande information
om risker i arbetsmiljön

Stockholm 1982

Omslag Håkan Lindström
Jernström Offsettryck AB

ISBN 91-38-07013-8
ISSN 0375-250X

Gotab, Stockholm 1982

FÖRORD

I utredningen rörande information om risker i arbetsmiljön har utarbetats ett antal uppsatser som ur olika synvinklar belyser frågor som rör information om arbetsmiljörisker. De har tjänat som underlag för utredningens överväganden. Några av dem torde emellertid också vara av allmänt intresse. De utges därför i bilagor till betänkandet. För innehållet i uppsatserna svarar respektive författare.

I denna bilaga har samlats uppsatser som behandlar värderingen av risker i arbetsmiljön.

I uppsats nr 1 (sekretariatspromemoria) ges en kort beskrivning av vad som är känt om arbetsmiljörisker och skyddsåtgärder.

I uppsats nr 2 (Peter Westerholm) behandlas vissa grundbegrepp inom ämnesområdet epidemiologi och hur forskningsinformation från detta ämne kan utnyttjas i riskbedömning. Det gäller således vetenskapliga fynd som gjorts genom att iaktta sjukdomar i grupper av människor.

I uppsats nr 3 (Jörgen Bäckström) belyses kemiska hälsorisker. En beskrivning ges av vissa grundbegrepp i ämnet toxikologi (giftlära) och användningen av toxikologiska data i praktisk riskbedömning diskuteras.

I uppsats nr 4 (Bo Lambert) har ävenledes behandlats kemiska hälsorisker. Innehållet inriktas på de speciella problem som gäller risker för arvs massa och de viktiga sambanden mellan ärftliga risker och cancer-risker i vår miljö. Även i denna uppsats beskrivs grundläggande begrepp inom detta speciella ämnesområde och diskuteras de problem som är förknippade med utnyttjandet av forskningsinformation för praktiska

riskbedömningar.

Som ett bidrag till diskussionen om de viktiga frågorna rörande offentlighet och sekretess om hälso- och miljöfarliga varor redovisas slutligen utdrag ur viss utländsk lagstiftning.

Stockholm i maj 1982

Ingar Palmlund
Särskild utredare

Innehåll

<i>Vad vet vi om arbetsolyckor och arbetsbetingade sjukdomar i Sverige?</i>	9
1 <i>Statistik om arbetsskador</i>	11
1.1 <i>Yrkeskadestatistiken 1955–1978</i>	12
1.2 <i>Arbetsskadestatistiken fr. o. m. 1979</i>	12
2 <i>Andra statistikkällor</i>	14
3 <i>Vad säger statistiken?</i>	15
3.1 <i>Sjukfrånvaro</i>	15
3.2 <i>Arbetsskador</i>	22
3.3 <i>Annan statistik</i>	34
3.4 <i>Upplevelser av risker i arbetsmiljön</i>	36
4 <i>Hur väl avspeglar statistiken verkligheten?</i>	41
<i>Litteratur och källor</i>	43
<i>Identifiering av arbetsmiljörisker med epidemiologiska studier</i>	45
1 <i>Syfte</i>	47
2 <i>Definition och tillämpningsområde</i>	48
3 <i>Problemområde</i>	53
4 <i>Alltings början – en misstanke</i>	56
5 <i>Användning av rutinstatistik</i>	58
6 <i>Den epidemiologiska planeringsprocessen</i>	64
7 <i>Några epidemiologiska begrepp</i>	69
8 <i>Olika typer av epidemiologiska undersökningar</i>	71
9 <i>Beräkning av riskutfall i befolkningen</i>	86
10 <i>Sambandsbegreppet</i>	88
11 <i>Resultatlösa undersökningar</i>	95
12 <i>Sambandsfrågans praktiska aspekt</i>	97
13 <i>Utbildningsfrågan och information om sambandsfrågor</i>	99
<i>Referenslista</i>	103
<i>Värdering av kemiska hälsorisker i arbetsmiljön, allmäntoxikologiska synpunkter</i>	105

1	<i>Kemiska hälsorisker</i>	107
2	<i>Kemiska produkter i arbetsmiljön</i>	109
3	<i>En riskfri arbetsmiljö?</i>	110
4	<i>Kemisk hygien</i>	112
5	<i>Tillförsel, avgifning, utsöndring</i>	113
6	<i>Dos-effekt</i>	116
7	<i>Akut och kronisk förgiftning, giftbegreppet</i>	117
8	<i>LD 50, Djurexperiment</i>	121
9	<i>Noll-effektdos, säkerhetsfaktor, gränsvärde</i>	123
10	<i>Klassificering</i>	124
11	<i>Vilka är riskerna?</i>	125
12	<i>Praktisk riskanalys</i>	152
13	<i>Kemisk struktur</i>	156
14	<i>Fysikaliska data. Biologiska försök, testning</i>	157
15	<i>Olika kroppsstorlek</i>	166
16	<i>Andra faktorer</i>	167
17	<i>Biostatistik</i>	168
18	<i>Matematiska modeller</i>	170
19	<i>Korttidstester</i>	171
20	<i>Konfirmering av resultat</i>	173
21	<i>Kompletteringar</i>	175
22	<i>Kriterier för urval till test</i>	175
23	<i>Epidemiologi</i>	176
24	<i>Fallbeskrivningar</i>	177
25	<i>Riskevaluering</i>	180
	<i>Risken för genetiska skador av kemiska miljöfaktorer</i>	183
1	<i>Inledning</i>	185
2	<i>Genetiska förändringar och deras verkningar</i>	187
2.1	<i>DNA och den genetiska informationen</i>	187
2.2	<i>Kromosomer och celledelning</i>	188
2.3	<i>Mutationer</i>	190
2.4	<i>Genetiska tillstånd och sjukdomar i den mänskliga populationen</i>	192
2.4.1	<i>Kromosomförändringar</i>	193
2.4.2	<i>Genmutationer</i>	195
2.4.3	<i>Polygena tillstånd</i>	196
2.5	<i>Sambandet mellan mutationer och cancer</i>	197
2.6	<i>Faktorer som påverkar uppkomsten av mutationer</i>	200
3	<i>Mutagena och carcinogena miljöfaktorer</i>	202
3.1	<i>Cancer</i>	202
3.2	<i>Mutationer i könsceller</i>	204
3.3	<i>Mutagena miljöfaktorer</i>	205
4	<i>Metoder för undersökning av carcinogena och mutagena miljöfaktorer</i>	206

4.1	In vitro-metoder (provvrörstester)	206
4.1.1	DNA-skada och DNA-reparation	207
4.1.2	Genmutationer	207
4.1.3	Kromosomförändringar	208
4.1.4	In vitro transformation	209
4.2	Djurstudier (in vivo-försök)	209
4.2.1	Cancerstudier	210
4.2.2	Mutationer i kropps- och könsceller	210
4.3	Undersökningar på människa	211
5	<i>Praktisk tillämpning av testsystem och riskbedömning</i>	213
5.1	Screening	214
5.2	Monitoring	216
5.3	Riskbedömning	217
6	<i>Forskning, utbildning och information</i>	219
6.1	Forskning och utbildning	219
6.2	Information	221
7	<i>Sammanfattning</i>	222
	Översiktslitteratur	225
	<i>Utdrag ut utländsk lagstiftning om offentlighet och sekretess</i>	227
1	<i>Inledning</i>	229
2	<i>Utdrag ur EEC Council Directive 79/831/EEC</i>	230
3	<i>Utdrag ur Public Law 92-516</i>	232
4	<i>Utdrag ur Public Law 94-140</i>	232
5	<i>Utdrag ur Public Law 95-396</i>	233
6	<i>Utdrag ur Public Law 94-469</i>	236

- 4.1. In vitro studies
- 4.2. In vivo studies
- 4.3. Pharmacokinetics
- 4.4. Pharmacodynamics
- 4.5. Therapeutic uses
- 4.6. Contraindications
- 4.7. Adverse effects
- 4.8. Interactions
- 5. Clinical studies
- 5.1. Efficacy
- 5.2. Safety
- 5.3. Toxicology
- 6. Pharmacological actions
- 6.1. Pharmacokinetics
- 6.2. Pharmacodynamics
- 7. Summary
- 8. References

VAD VET VI OM ARBETSOLYCKOR OCH ARBETS-
BETINGADE SJUKDOMAR I SVERIGE?

- en sekretariatspromemoria

av Ingela Byfors

Ulla Åhs

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
CHICAGO, ILLINOIS

VAD VET VI OM ARBETSOLYCKOR OCH ARBETSBETINGADE
SJKDOMAR I SVERIGE?

"Hälsa är ett tillstånd av totalt fysiskt, psykiskt och socialt välbefinnande och inte endast frånvaro av sjukdom eller invaliditet."

Världshälsoorganisatio-
nens definition av hälsobegreppet

Varje arbetsdag dör en person och varje minut skadas mer än en person genom olyckor i arbetet i Sverige. År 1979 dödades 221 personer i sitt arbete och 147 500 skadades så allvarligt att de blev sjukskrivna. Då är också de medräknade som drabbades av olyckor på väg till och från sitt arbete. Uppgifterna är hämtade ur informationssystemet för arbetsskador som startade 1979. Dessförinnan fanns en yrkesskadestatistik med något annorlunda täckning. Officiell statistik över olycksfall i arbetet har sammanställts sedan 1906 och sedan 1936 finns även viss statistik över yrkessjukdomar.

Statistik över inträffade olyckor i arbetet och sjukdomar orsakade av förhållanden i arbetsmiljön är en viktig del av kunskaperna om olika arbetsmiljöer. Vi ska här ge en kortfattad beskrivning av vilken statistik som finns över arbetsskador och vad man kan finna i statistiken.

1 Statistik om arbetsskador

Lagen om yrkesskadeförsäkring 1955 medförde bl a att en relativt detaljerad statistik över inträffade yrkesskador behövde föras. En ny lag om arbetsskadeförsäkring trädde i kraft 1 juli 1977. Samtidigt lades yrkesskadestatistiken om för att man skulle få

bättre underlag för förebyggande arbetsmiljöarbete.

För andra halvåret 1977 och för 1978 finns yrkesskadestatistik som grundar sig på ett urval skadefall. En ny arbetsskadestatistik finns från och med 1979.

1.1 Yrkesskadestatistiken 1955-1978

Yrkesskadesstatistiken, som riksförsäkringsverket svarade för, täckte alla anställda personer i allmän och enskild tjänst, som drabbats av skador i arbetslivet. Statistiken grundade sig på arbetsgivarnas anmälningar till försäkringskassan av inträffade yrkesskador.

Statistiken redovisade arbetsolycksfall, färdolycksfall och yrkessjukdomar. Andra indelningsgrunder var företagets huvudsakliga verksamhet och företagets storlek. Varje skada klassificerades med hänsyn till orsak, skadans lokalisering och huvudsakliga beskaffenhet. För invaliditet och dödsfall gjordes också en viss indelning enligt läkarens diagnos. För yrkessjukdomarna gällde att de indelades i olika sjukdomsgrupper och att statistiken endast omfattade av försäkringskassan godkända yrkessjukdomar.

Statistiken visade sig så småningom inte tillgodose de krav som det olycksfallsförebyggande arbetet ställde. Bl a var publiceringstiden lång, ca två till tre år. Näringsgrensindelningen och även indelning av orsaker till rapporterade skador visade sig vara alltför grov. Statistiken omfattade dessutom endast arbetstagare och ej egna företagare.

1.2 Arbetsskadestatistik fr o m 1979

Den nya arbetsskadestatistiken ska ge underlag för förebyggande åtgärder inom arbetsmiljöarbetet. Uppgifterna om arbetsskador sammanställs i informa-

tionssystemet om arbetsskador (ISA). Arbetarskyddsstyrelsen svarar för verksamheten och statistiken publiceras av statistiska centralbyrån. Arbetsskadestatistiken omfattar arbetsolycksfall och arbetssjukdomar som uppkommit som följd av skadlig inverkan i arbetet. Även färdolycksfall ingår. Normalt ingår i statistiken endast skador som lett till sjukskrivning med undantag för skador som medför lyte eller men, t ex tandskador och bullerskador.

Statistiken grundar sig på anmälningar från arbetsgivare till försäkringskassan av inträffade arbetsskador. Från försäkringskassan överförs anmälan till yrkesinspektionen, där den bearbetas och registreras. Arbetsskadeanmälan innehåller vissa uppgifter om den skadade såsom ålder, yrkeserfarenhet, löneform, arbetsställe etc. Vidare innehåller den en beskrivning i fri text av händelseförloppet när skadan inträffade och upplysningar om vilken personlig skyddsutrustning som utnyttjats. Där ges också uppgifter om sådant som kan ha bidragit till att skadan inträffade.

Arbetsskadestatistiken publiceras både kvartals- och årsvis och publiceringstiden har förkortats. Statistiken omfattar såväl arbetstagare som egenföretagare. Näringsgrensindelningen har förbättrats. Branschstatistik kan erhållas med uppgifterna fördelade på arbetare och tjänstemän.

Möjligheter finns att få information om plötsliga förändringar i rapporterade skador vid användning av t ex vissa maskintyper, olika materialtyper eller kemiska ämnen. Dessutom kan i princip specialbearbetningar utföras för att tillgodose olika önskemål. I praktiken är emellertid arbetarskyddsstyrelsens möjligheter att ge service med specialsammanställningar begränsad.

I och med att ISA infördes har möjligheterna förbättrats att snabbt få fram arbetsskadestatistik. Kvartalsstatistiken ska vara klar ca tre månader efter kvartalets slut och årsstatistiken avses publiceras omkring ett och ett halvt år från slutet av ett redovisningsår.

2 Andra statistikkällor

Arbetsskadestatistiken ger en relativt tillförlitlig bild av antalet inträffade olyckor i arbetet medan den redovisade statistiken över arbetssjukdomar är bristfällig. Detta beror bl a på stränga kriterier för att en sjukdom ska klassificeras som arbetssjukdom, svårigheter att avgöra om en sjukdom har samband med förhållanden i arbetsmiljön, brister i rapportering av arbetssjukdomar m m. För att få en allmängiltig bild av hur olika arbetsmiljöer inverkar på människans hälsa kan man därför behöva använda andra statistikkällor så som sjukfrånvarostatistik, statistik från cancerregistret, missbildningsregistret, Hälso- och sjukvårdsstatistik samt statistik över dödsorsaker.

Denna statistik är ofta inte utformad med tanke på att kunna användas för att bedöma omfattningen av arbetsbetingade sjukdomar, men kan ändå användas för urval av områden eller frågeställningar där fördjupade studier behövs. Uppgifter om registrerade personers yrken och inom vilken näringsgren de arbetar kan t ex saknas. För att kunna använda denna statistik måste man ofta göra specialbearbetningar. Några sådana har gjorts. Ett exempel är undersökningar av sjukfrånvaro för anställda inom olika verksamheter, vilket möjliggjorts genom att uppgifter från lönestatistiken använts tillsammans med sjukfrånvarostatistiken. Ett annat är den datorbearbetning som nyligen gjordes av socialstyrelsens cancerregister tillsammans med folk- och bostadsräkningens

data 1960 för att utröna om det ur registret gick att få fram uppgifter om statistiksamband mellan cancer och arbetsmiljö.

Man kommer troligtvis att få större möjligheter att utnyttja olika statistikkällor i framtiden genom att det utvecklas en förbättrad teknik för samkörning mellan olika register.

Det finns också insamlade uppgifter om hur människor som arbetar i viss typ av olika verksamhet upplever sin arbetsmiljö. Statistiska centralbyråns undersökningar av befolkningens levnadsförhållanden innehåller uppgifter om hur de enskilda upplever fysiska och psykiska arbetsmiljörisker på sin arbetsplats samt hur de bedömer sitt hälsotillstånd. LO:s undersökningar 1975 och 1980 om vilka risker deras medlemmar är utsatta för i sitt arbete är ett annat exempel. Den senast publicerade allmänna redovisningen av arbetsmiljöförhållanden finns i miljöstatistisk årsbok, Arbetsmiljö 1978. En sammanställning baserad på 1979 års undersökning om levnadsförhållandena i Sverige är under utarbetande och kommer att publiceras i statistiska centralbyråns serie om levnadsförhållanden under 1982.

3 Vad säger statistiken?

3.1 Sjukfrånvaro

Den offentliga utredningen om hälso- och sjukvård inför 90-talet (HS 90) har på basis av bl a statistiska centralbyråns undersökningar över levnadsförhållanden i Sverige (ULF) analyserat sjukskrivningen och pekar på att variationer i arbetsmiljön har stor betydelse för behovet av vårdinsatser. I sammanfattningen i betänkandet sägs:

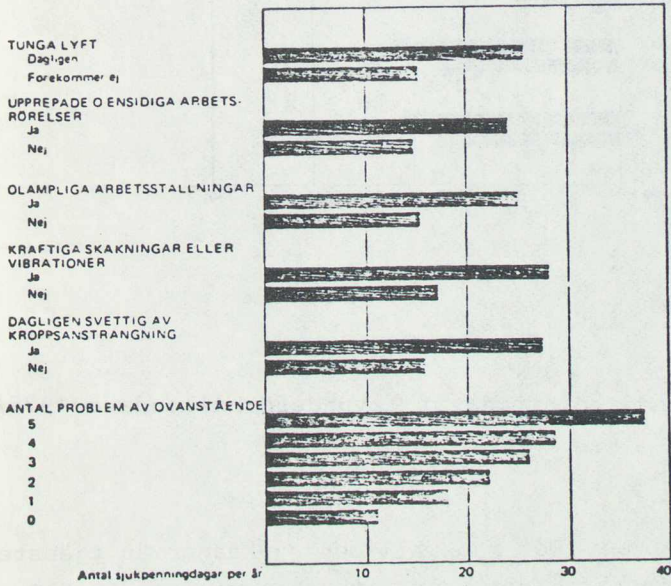
"Det finns ett starkt samband mellan låg inkomst och många sjukdagar respektive sjukfall per år. Inkomsten i sig torde inte förklara detta fenomen, utan olika inkomster torde avspegla olikheter i förhållanden på arbetsplatsen. Analyser bl a av SCB vad avser samband mellan sjukskrivning och arbetsförhållanden (1975/76) visade t ex cirka tre gånger fler sjukpenningdagar per år bland dem som har arbeten med tunga lyft, ensidiga arbetsrörelser samt olämpliga arbetsställningar och vibrationer än bland dem som inte utsätts för dessa "belastningsfaktorer".

Vidare har de yrkesgrupper som besväras av gas, damm, rök eller dimma avsevärt högre antal sjukpenningdagar jämfört med dem som inte berörs av dessa luftföroreningar. De yrkesgrupper som speciellt drabbas av dessa besvär återfinns inom järn-, stål- och metallverk.

Betraktar man den psykosociala miljön finns den en tydlig samvariation mellan bl a inflytande över det egna arbetet och sjukfrånvaron."

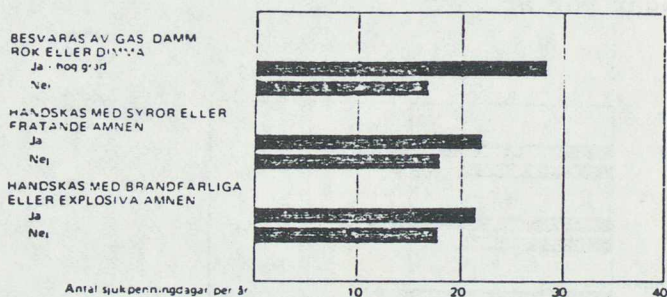
Den analys som HS 90 gjort ger en indikation om att arbeten med tunga lyft, ensidiga arbetsrörelser, olämpliga arbetsställningar och vibrationer samt arbeten som orsakar besvär av gas, rök och dimma förorsakar samhället höga kostnader. De som hade de mest "belastade" arbetena - tunga lyft, upprepade ensidiga arbetsrörelser m m - hade i genomsnitt 38 sjukpenningdagar per år vilket kan jämföras med 12 sjukpenningdagar för grupper som hade arbeten utan någon av dessa belastningsfaktorer. De yrkesgrupper som besväras av gas, damm, rök eller dimma hade i genomsnitt 28 sjukpenningdagar per år. Figur 1 och 2 belyser detta.

Figur 1 Frånvaro från arbetet och olika mått på fysisk belastning i arbetet. Antal sjukpenningdagar per år.



Källa: SCB:s undersökningar av levnadsförhållandena 1975/76

Figur 2 Frånvaro från arbetet och kontakt med farliga ämnen. Antal sjukpenningdagar per år.



Källa: SCB:s undersökningar av levnadsförhållandena 1975/76

Arbetare har fler sjukfall och sjukdagar än tjänstemän. Figur 3 visar till exempel att arbetare inom LO-SAF avtalsområden hade i genomsnitt drygt två sjukfall under 1976 och 26 sjukdagar. Motsvarande siffror var för tjänstemän 1,3 sjukfall och 10 sjukdagar. Andel personer med långa sjukskrivningar är också högre för arbetare än tjänstemän.

Figur 3 Sjukfallens längd samt antal ersatta sjukdagar för olika grupper arbetstagare, procentuell fördelning

Kategori	Procentandel av de anställda			Sjukfall/ anställd	Ersatta sjuk- dagar/ anställd
	Utan sjuk- fall	Sjukfallens längd 1-3 dgr	30+ dgr		
Arbetare inom SAF-LO-området	24	31	37	2,1	25,7
Tjänstemän inom SAF-området	35	36	26	1,3	10,4
Kommunalt anställda	31	33	31	1,7	18,4
Landstingsanställda	27	40	28	1,9	12,8 tjänstemän 25,7 övriga
Statsanställda	34	38	24	1,6	16,6

Källa: Socialstyrelsen redovisar 1981:6, Sjukfrånvaron i Sverige

Det finns också skillnader i sjukfrånvaron mellan män och kvinnor i olika verksamheter. Tabell 4 visar t ex att statligt anställda kvinnliga tjänstemän har högre sjukfrånvaro än statligt anställda män medan det omvända förhållandet gäller för statligt anställda arbetare. Uppgifterna är här hämtade från en samhällsekonomisk analys av frånvaron utförd vid arbetslivscentrum.

Figur 4 Uttag av sjukledighet efter yrkesställning och socioekonomisk grupp under 1978.

Yrkesställning och socioek.grupp	Antal förvärvs- arbetande indiv. ³⁾		Prod.bortfall i milj.timmar		Prod.bortfall i rel. till faktiskt arbetad tid	
	kv.	män	kv.	män	kv. %	män %
Statl.anställda arbetare	34.000	96.000	3,3	18,9	5,7	9,0
	84.000	82.000	16,1	8,9	9,2	3,3
Kommunalt anst. arbetare	283.000	51.000	41,3	10,6	8,5	8,2
	205.000	70.000	36,4	7,3	7,3	2,4
Privat anst. arbetare	269.000	644.000	49,9	119,9	10,8	8,1
	197.000	268.000	26,5	44,0	6,3	4,6
Företagare (inkl.jordbrukare)	27.000	62.000	4,4	17,3	3,1	3,8
Ekon.inaktiva ²⁾	20.000	3.000	2,3	1,0
Anställd ej klass.1)
Totalt	1139.000	1289.000	193,8	239,0	8,2%	6,2%

1)Uppgift osäker p.g.a. för litet antal individer i urvalet.

2)I gruppen ekonomiskt inaktiva redovisas: pensionärer, studerande, medhjälpare familjemedlem och övriga.

3)Som erhållit sjukersättning

Källa: Gladh, L., Gustafsson, S., Lundgren, I.,
En samhällsekonomisk analys av frånvaron.
Arbetslivscentrum 1981:46

Stora variationer mellan olika verksamheter finns. Figur 5 visar antal ersatta sjukdagar per person 1972 och 1976 för arbetare inom LO-SAF området inom olika branscher. Verksamhetsområden med höga sjukskrivningstal är t ex livsmedelsindustri, verkstadsindustri och grafisk industri.

Figur 5 Antal ersatta sjukdagar per person år och 1972 respektive 1976 efter arbetsgivareförbundet (enbart arbetare inom LO-SAF-området)

Arbetsgivareförbund	Sjuktal		Ökning (%)
	1972	1976	
Allmänna gruppen	25,4	31,3	23
Träindustriförbundet	15,3	22,6	47
Livsmedelsbranschen	20,1	28,3	41
Skogsindustriförbundet	15,0	23,1	53
Läderindustri Arb giv förb	23,2	27,3	18
Byggnadsämnesförbundet	17,4	25,3	45
Verkstadsföreningen	20,6	32,3	57
Elektriska Arb giv förb	10,4	13,1	25
Rörledningsfirmorna	15,0	17,4	16
Chokladindustriförbundet	23,6	33,5	42
Biltrafikens Arb giv förb	13,5	15,4	14
Motorbranschens Arb giv förb	13,2	16,3	24
Grafiska Arb giv förb	17,2	25,5	49
Trädgårdsbr Arb giv förb	10,4	17,6	68
Bageri- och kond Arb giv förb	12,8	21,4	68
Handelns Arb giv org, Centrala gruppen	15,3	18,5	21
Målarmästarnas Riksförening	12,3	20,1	63

Källa: Socialstyrelsen redovisar 1981:6 Sjukfrånvaron i Sverige

3.2 Arbetsskador

Av de inrapporterade arbetsskadorna avser det övervägande antalet arbetsolyckor. 1979 inrapporterades 147 500 arbetsskador av vilka 112 900 , d v s 77 procent, var arbetsolyckor. Antalet registrerade fall av arbetssjukdomar uppgick samma år till 20 300 och färdolycksfallen till 14 400.

Figur 6 Arbetsskador år 1955-1979

	Arbetsolycksfall		Arbetssjukdomar		Färdolycksfall		Samtliga arbetsskador	
	Antal	Därav dödsfall	Antal	Därav dödsfall	Antal	Därav dödsfall	Antal	Därav dödsfall
1955	120 833	425	1 404	4	13 527	145	135 764	574
1960	115 525	365	2 083	1	11 905	163	129 513	529
1965	116 029	317	2 119	8	12 568	139	130 716	464
1970	121 824	272	3 555	9	11 378	117	136 757	398
1975	115 423	190	3 814	13	12 229	90	131 466	293
1979	112 880	135	20 256	18	14 396	68	147 532	221
								28,0
								mlj. arbets-timmar

Källa. Arbetsskador 1979, Sveriges officiella statistik, arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

Figur 6 visar utvecklingen av antalet arbetsskador under perioden 1955-79. Den största förändringen under perioden avser dödsfall som anmälts som följd av arbetsskada. Dessa har mer än halverats från 574 dödsfall 1955 till 221 dödsfall 1979. Arbetsolycksfallen har minskat från ca 121 000 1955 till ca 113 000 1979, medan antalet anmälda färdolycksfall varit tämligen oförändrade.

Det är svårt att dra några slutsatser från uppgifterna över anmälda arbetssjukdomar. Den relativt stora ökningen av arbetssjukdomar som registreras för 1979 beror på ändrade regler för yrkessjukdomsbegreppet. Den tidigare yrkesskadestatistiken gällde för vissa särskilt uppräknade sjukdomar, medan arbetsskadestatistiken gäller i princip för alla sjukdomar som inrapporteras som arbetssjukdomar. På grund av osäkerheten i arbetssjukdomsbegreppet avser den följande analysen inträffade arbetsolyckor.

Förekomsten av arbetsolyckor är starkt beroende på typ av verksamhet och arbetsmiljöns utformning. Det inträffar t ex 8 gånger fler arbetsolyckor per en miljon arbetstimmar inom järn och stålgjuterier än inom datorindustri och kontorsmaskinindustri. Generellt kan sägas att arbetare inom jordbruk, skogsbruk, gruvor, tillverkningsindustri och byggnadsindustri är mer utsatta för arbetsolyckor än vad tjänstemän och arbetare inom handel och offentlig förvaltning m m är.

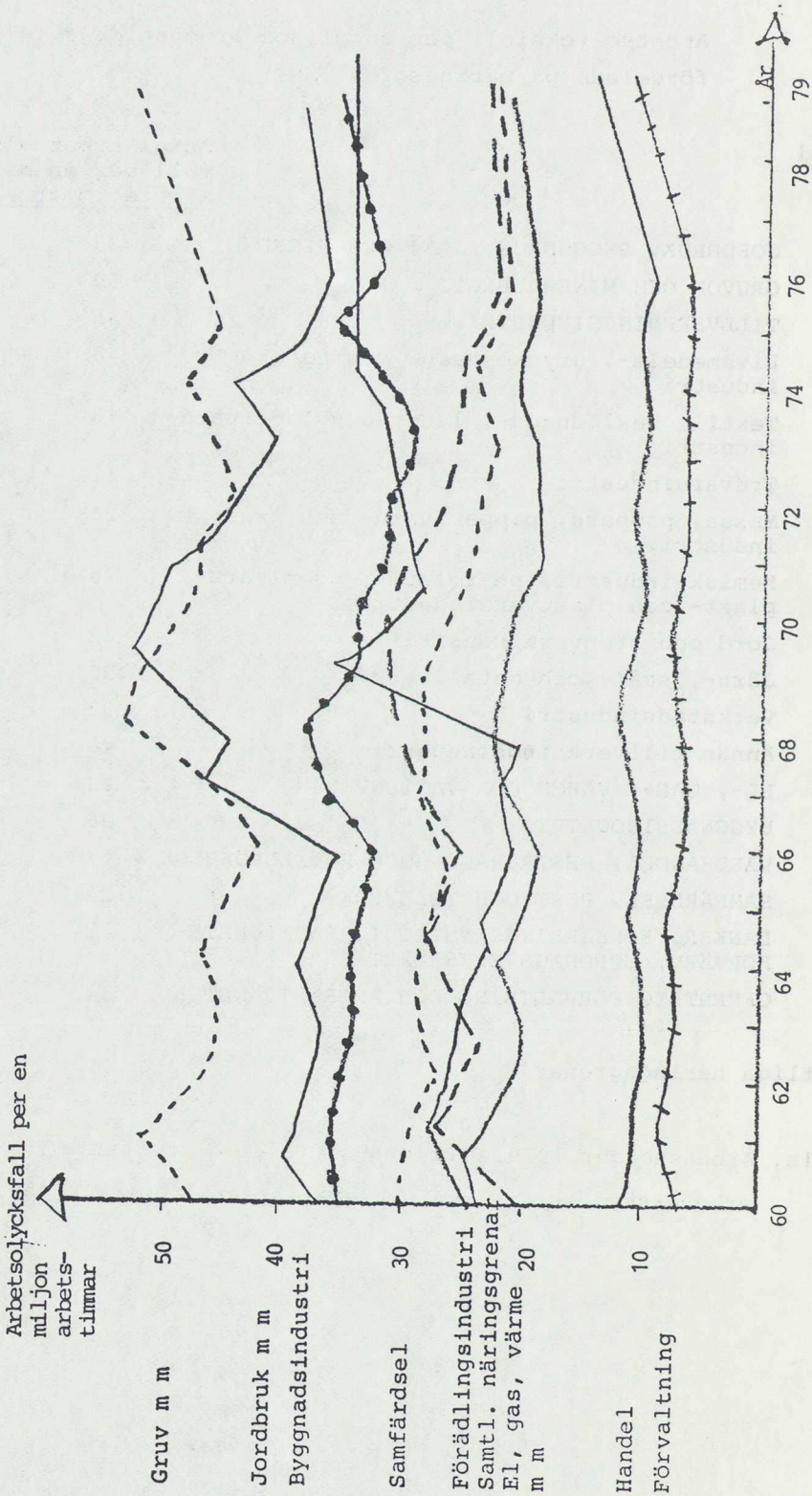
Figur 7 visar antalet anmälda arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar 1979 inom de olika näringsgrenarna. Här kan nämnas att skillnaden mellan näringsgrenar i inträffade arbetsolyckor under de år som det funnits yrkesskadestatistik d v s från 1955 i stort visat samma mönster. Inom jordbruket och byggnadsvaruindustrin har frekvensen arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar ökat under 1960-talets senare hälft och sedan minskat under 1970-talet. Se figur 8.

Figur 7 Arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar 1979
fördelade på näringsgren (SNI)

<u>SNI-kod</u>		<u>Antal arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar</u>
1	JORDBRUK, SKOGSBRUK, JAKT OCH FISKE	39
2	GRUVOR OCH MINERALBROTT	52
3	TILLVERKNINGSINDUSTRI	35
31	Livsmedels-, dryckesvaru- och tobaks- industri	48
32	Textil, beklädnads-, läder och lädervaru- industri	18
33	Trävaruindustri	47
34	Massa, pappers, pappersvaru- och grafisk industri	24
35	Kemisk industri, petroleum-, gummivaru-, plast- och plastvaruindustri	28
36	Jord och stenvaruindustri	42
37	Järn-, stål- och metallverk	50
38	Verkstadsindustri	33
39	Annan tillverkningsindustri	40
4	EL-, GAS-, VÄRME OCH VATTENVERK	23
5	BYGGNADSINDUSTRI	38
6	VARUHANDEL, RESTAURANG- OCH HOTELLRÖRELSE	14
7	SAMFÄRDSEL, POST OCH TELEVERK	22
8	BANKER, FÖRSÄKRINGSINSTITUT, FASTIGHETS- FÖRVÄRV, UPPDRAGSVERKSAMHET	7
9	OFFENTLIG FÖRVALTNING OCH ANDRA TJÄNSTER	11
	Samtliga näringsgrenar	22

Källa. Arbetsskador 1979. Sveriges officiella statistik,
arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

Figur 8 Antal arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar inom olika huvudgrupper av näringsgrenar 1960-1979



Källa: Yrkeskador 1960-78, Sveriges officiella statistik, Arbetskador 1979

Skillnaderna i inträffade arbetsolyckor är dock stora även mellan verksamheter inom de olika näringsgrenarna. Figur 9 ger exempel på verksamheter med hög frekvens arbetsolycksfall.

Figur 9 Enskilda näringsgrenar (SNI) med högt antal arbetsolyckor per en miljon arbetstimmar 1979

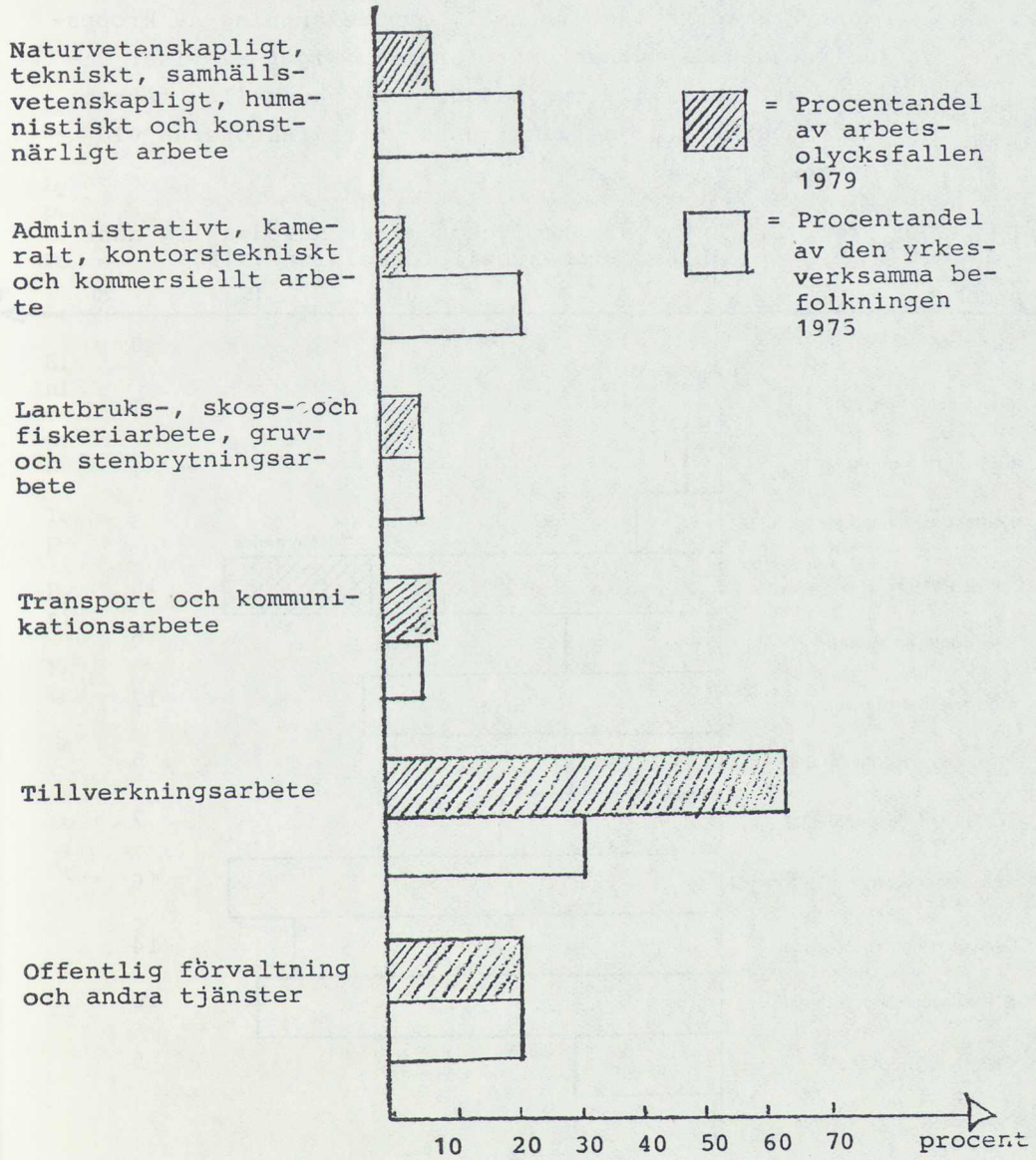
År 1979

SNI-kod	Näringsgren	Antalet arbetsolycksfall per en miljon arbetstimmar
31111	Slakterier	128,4
38411	Skeppsvarv	89,8
37202	Återvinning av icke järnmetall ur skrot (bly, aluminiumsmältverk)	80,3
37102	Järn- och stålgjuterier	80,1
31112	Charkuterier	78,4
37102	Ferrolegeringsverk	66,3
91004	Brandväsendet	65,7
92002	Renhållningsverk	62,6
23020	Gruvor utom järnmalmsgruvor	61,5
33111	Sågverk, hyvlerier, träimpregnering	61,3
38421	Rälsfordonsindustrier	60,6
50201	Byggnadsplåtslagerier	56,6
71232	Stuveri	56,5
23010	Järnmalmsgruvor	56,4
	Samtliga brancher	22,0

Källa. Arbetsskador 1979, Sveriges officiella statistik, arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

Även inom en viss näringsgren ter sig olycksfallsrisken olika beroende på vad man arbetar med. En arbetare inom tillverkningsindustri har således betydligt större risk att råka ut för en olycka än tjänstemannen i tillverkningsindustrin. Figur 10 visar att 64 procent av olyckorna 1979 inträffade vid tillverkningsarbete, vilket ska jämföras med att 31 procent av de yrkesverksamma i befolkningen arbetar med detta. Endast 4 procent av samtliga arbetsolyckor avsåg administrativt, kameralt, kontorstekniskt och kommersiellt arbete. Det är 23 procent av de yrkesverksamma som arbetar i sådan yrken.

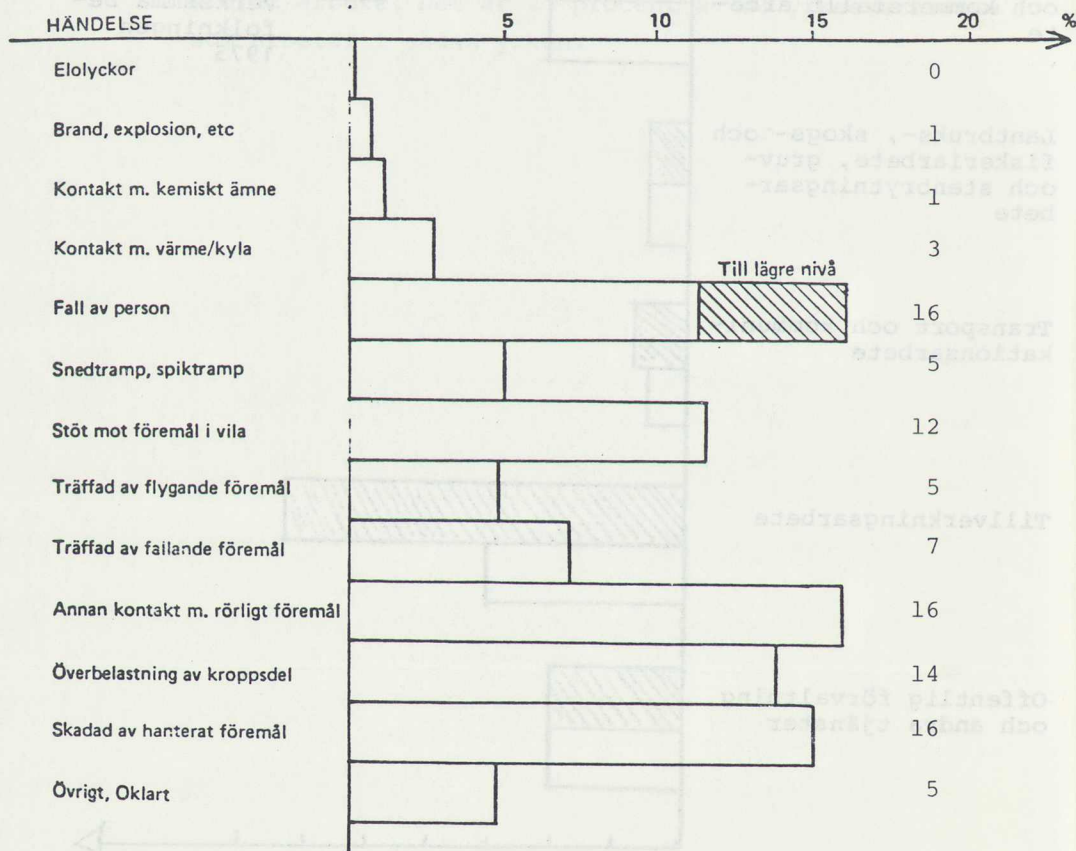
Figur 10 Arbetsolyckor fördelade efter olika yrken 1979.



Källor: Arbets-skador 1979, samt Statistisk årsbok 1980.

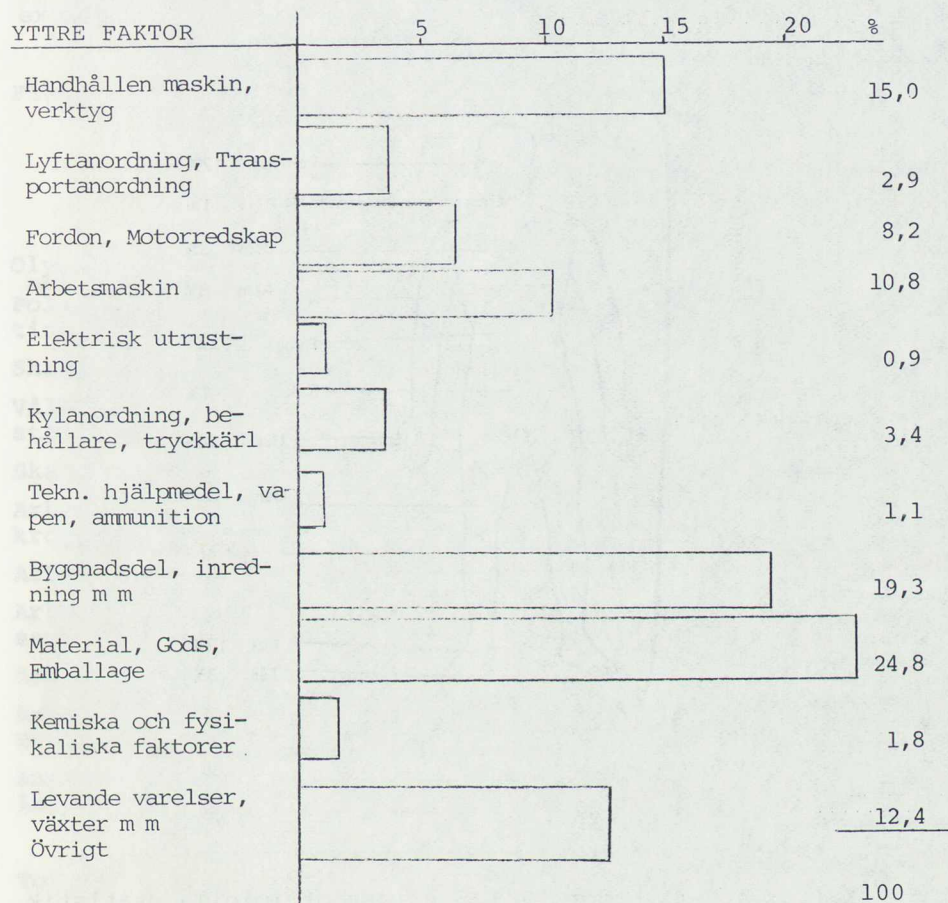
Från arbetsskadestatistiken kan även uppgifter fås om vad som orsakade arbetsolyckan. Figur 11 visar att de vanligaste händelserna vid olycka är fall av person, kontakt med rörligt föremål, överbelastning av kroppsdelen och skada av hanterat föremål. Figur 12 visar vidare att material, byggnadsdel och handhållen maskin eller verktyg är de vanligaste yttre faktorerna vid arbetsolycka.

Figur 11 Antal arbetsolyckor efter huvudsaklig händelse. Procentuell fördelning 1979.



Källa: Arbetsskador 1979, Sveriges officiella statistik, arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

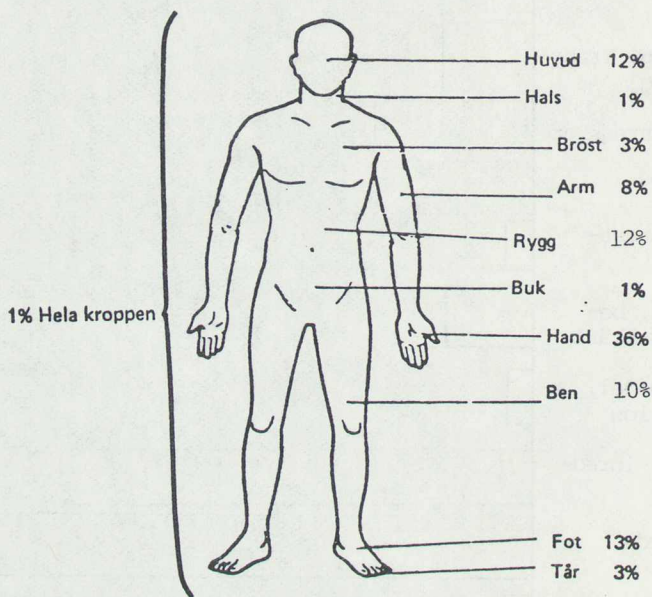
Figur 12 Antal arbetsolyckor efter huvudsaklig yttre faktor. Procentuell fördelning 1979.



Källa: Arbets-skador 1979, Sveriges officiella statistik, arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

Händer och särskilt fingrar är de oftast skadade kroppsdelarna. Se figur 13.

Figur 13 Arbetsolyckor efter huvudsaklig kroppsdel, 1979



Källa: Arbetsskador 1979, Sveriges officiella statistik, arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån.

Den nya arbetsskadestatistiken gör det möjligt att genom specialbearbetningar få fram uppgifter som belyser skadorna inom t ex en viss bransch. Figur 14 ger exempel på detta.

Figur 14 Exempel på specialbearbetningar av arbetsskadestatistiken

	<u>Datum</u>
Olyckor med grävmaskiner	79-12-05
Polisolyckor inom Kalmar yrkesinspektionsdistrikt	80-01-08
Skador på apotek	80-02-07
Våld från patient bland landstingsanställda	80-02-13
Skador inom rennäringen	80-03-10
Arbetsolyckor med motorsåg efter skadad kroppsdel (huvudsaklig och övriga)	79-12-12
Arbetsolyckor med industrirobot	80-04-03
Arbetsolyckor inom restaurangbranschen samt bland hushållsarbetande	80-11-20
Arbetsolyckor inom däck och slangindustri	80-11-20
Arbetsskador bland svetsare och med svetsutrustning 1979	81-03-18
Anmälda arbetssjukdomar orsakade av belastningsfaktorer 1979	81-03-13

Totalt finns ca 100-150 specialbearbetningar gjorda sedan den nya arbetsskadestatistikens start 1979.

Källa: Internt PM från arbetarskyddsstyrelsen 1981-04-09.

3.3 Annan statistik

Även andra register har använts för att klarlägga statistiska samband mellan arbete och ohälsa. Ett exempel är den bearbetning som gjordes av det s k cancerniljöregistret hösten 1980. Den gav inte några färdiga besked om orsakssamband mellan yrkesarbete och cancerfrekvens. Däremot visade den att i vissa yrken finns s k överrisk för cancer. Bearbetningen pekade därigenom på frågor som bör verifieras och studeras närmare. En slutsats var att enbart registerdata inte räcker för sådana specialstudier. Man måste ingående granska en tillräckligt stor grupp i det yrke som frågeställningen gäller och man måste även noggrannt gå igenom miljöförhållanden för att identifiera den faktor eller de faktorer som orsakar risken. I figur 15 redovisas de högsta överriskerna enligt bearbetningen.

Figur 15

De högsta överriskerna för cancer enligt yrkesbearbetningen i cancer-miljöregistret. Kvoten O/E anger kvoten mellan observerade fall och antalet förväntade fall enligt riksgenomsnittet.

Diagnos	Yrke	Kvot O/E	Observerat antal (O)	Förväntat antal (E)
1. Tunntarm	Isolerare	7,14	2	0,28
2. Nassvalg	Glashytttearb	6,89	2	0,29
3. Svalg UNS	Måln o lackering	6,81	3	0,44
4. Lungsäck	Svetsare, gas-skarare	4,76	4	0,84
5. Nedre svalg	Kemiska processarb	4,47	6	1,34
6. Tunntarm	Glashytttearb	4,00	2	0,50
7. Lungsäck	Kemiska processarb	4,00	2	0,50
8. Urinorgan; ospec el multipel	Grafiskt arb	3,96	4	1,01
9. Lungsäck	Rörledningsarb	3,73	4	1,07
10. Luftstrupe, bronk o lunga; primär	Isolerare	3,64	23	6,31
11. Primär lever	Skorstensfejare	3,57	3	0,84
12. Mellanöra, näshåla och näsans bihålor	Hytt- och metallugnsarb	3,47	5	1,44
13. Spottkörtel	Kemiska processarb	3,33	4	1,20
14. Lunga, lungsäck; ej spec som primär el sekundär	Kemiska processarb	3,27	6	1,83
15. Livmoderhals	Glashytttearb	3,06	3	0,98
16. Tunga	Maskinbefäl, däck o maskinmanskap	3,03	3	1,03
17. Primär lever	Ospec yrke	2,91	3	1,03
18. Bindväv o muskulatur	Hytt- o metallugnsarb	2,88	9	3,12
19. Gallvägar	Skoarbetare	2,88	9	3,12
20. Tunga	Militärt arb	2,79	4	1,43
21. Bukspottkörtel	Isolerare	2,59	6	2,31
22. Livmoderhals	Bank- o maskin-snick, möbelsnick m fl	2,54	6	2,36
23. Livmoderhals	Järnbr o metallv	2,46	8	3,25
23. Manslem	Kemiska processarb	2,46	4	1,62
25. Svalg UNS	Servicearb	2,43	4	1,64
26. Lungsäck	Måln o lackering	2,40	6	2,49
27. Leukemi	Skorstensfejare	2,22	6	2,70
28. Luftstrupe, bronk och lunga; primär	Skorstensfejare	2,18	16	7,33
29. Urinorgan; ospec el multipel	Adm arb, kameralt	2,17	45	20,68
30. Lunga el lungsäck; ej spec som primär el sekundär	Gruv o stenbrytn	2,09	7	3,34
31. Luftstrupe, bronk och lunga; primär	Grafiskt arb	2,05	197	95,92
32. Aggstock, aggledare o breda livmoderbandet	Järnbr o metallv	2,04	5	2,45

Källa: Cancer och Miljöfaktorer. Rapport socialstyrelsen, Cancer-miljöregistret 1980

Isolerare har således en överrisk för cancer i tunntarmen. Observerat antal cancerfall för isolerare är ca 7 gånger större än de skulle ha varit om frekvensen cancer i tunntarmen för isolerare hade varit lika som för hela befolkningen. Glashytttearbetare har en överrisk för cancer i nässvalget som är ca 7 gånger större än för hela befolkningen. Arbete med målning och lackering medför överrisk för cancer i svalg. Svetsare och gasskärare har överrisk för cancer i lungsäck etc.

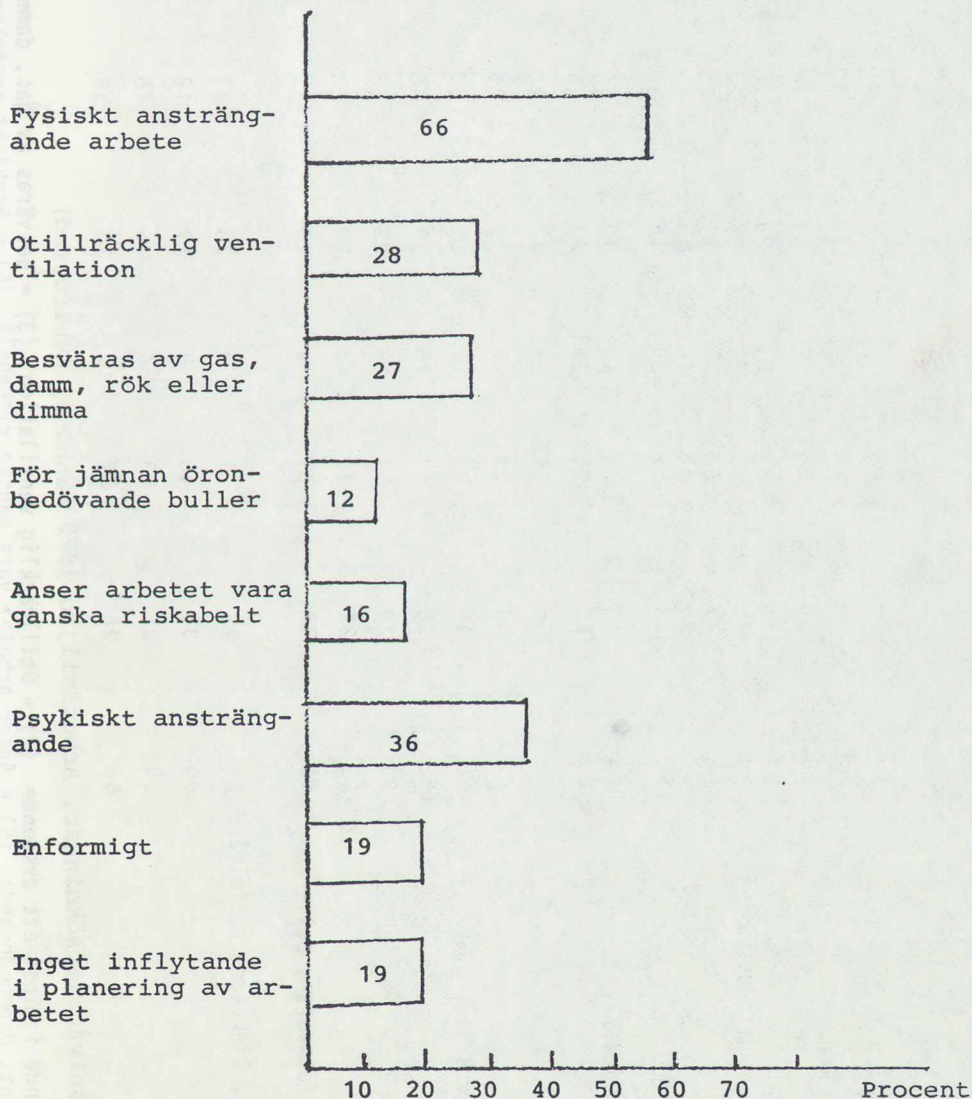
3.4 Upplevelser av risker i arbetsmiljön

De mest omfattande undersökningar som gjorts i Sverige över hur människor upplever sin arbetsmiljö och de risker som finns i denna är statistiska centralbyråns levnadsnivåundersökningar. Dessa görs fortlöpande. De senast bearbetade och sammanställda uppgifterna avser år 1979 vad gäller arbetsmiljön. Av dem framgår att av samtliga sysselsatta upplever 66 procent att arbetet är fysiskt ansträngande i minst ett avseende samt att 27 procent besväras av gas, damm, rök eller dimma etc. Figur 16 visar hur stor andel av de yrkesverksamma som upplever olika arbetsmiljöproblem.

Figur 17 visar att arbetsmiljöproblem upplevs i betydligt större utsträckning av arbetare än av tjänstemän. Variationen är dock stor mellan arbetare i olika verksamheter. Sålunda upplever t ex 40 procent av arbetare i massa- och pappersindustri för jämnan öronbedövande buller medan motsvarande andel för arbetare inom parti- och detaljhandel är 8 procent.

Figur 16 Upplevelsen av arbetsmiljön, procentandel av de sysselsatta

Procentandel sysselsatta som upplever



Källa: SCB:s levnadsnivåundersökningar, Arbetsmiljön 1979 (ännu ej publicerad)

	Fysiska miljöfaktorer				Psyksiska miljöfaktorer			
	Ansträngande (1)	Ventilation (2)	Kemisk (3)	Buller (4)	Olycksfall (5)	Ansträng. Enformigt (6)	Inflytande (7)	Enformigt (8)
ARBETARE								
Jordbruk	87	34	38	19	24	30	30	28
Skogsbruk	93	10	52	31	33	17	20	22
Tillverkningsindustri	88	40	54	37	24	23	43	40
Livsmedelsindustri	92	28	31	26	28	20	48	42
Textil och beklädnadsindustri	94	45	63	34	16	22	57	48
Trävaruindustri	86	27	64	38	21	20	38	29
Massa-, pappers- och grafisk ind.	88	45	45	40	23	19	44	38
Kemisk industri m m	92	33	52	29	18	16	47	44
Järn-, stål- och metallverk	93	43	64	58	32	17	47	33
Verkstadsindustri	87	43	55	38	23	27	42	41
Byggnadsindustri	96	36	66	21	42	20	15	19
Parti- och detaljhandel	82	34	28	8	19	26	25	23
Restaurang- och hotellrörelse	90	45	30	6	25	37	34	29
Samfärdsel	89	36	51	18	31	36	27	38
Post- och televerk	91	29	31	5	25	26	37	30
Bank, försäkringar m m	79	27	40	3	29	22	27	16
Offentlig förvaltning, försvars-, polis- och brandväsen	85	28	27	9	15	32	39	25
Undervisning, forskning, sjukvård, socialvård	83	28	10	13	20	47	21	19
Övriga näringsgrenar	90	35	46	9	17	18	34	27
TJÄNSTEMÄN	39	25	13	4	6	46	9	7
SÄMMLIGA SYSSLESÄTTA	66	28	27	12	16	36	19	19

Källa: SCB:s levnadsnivåundersökningar, Arbetsmiljön 1979 (ännu ej publicerad)

(1) = Fysiskt ansträngande i minst ett avseende (2) = Otillräcklig ventilation (3) = Besvär av gas, damm, rök el dimma
 (4) = För jämn bullrigt, öronbedövande (5) = Anser arbetet vara ganska riskabelt (6) = Psykiskt ansträngande (7) = Enformigt

LO har också gjort undersökningar över medlemmarnas upplevelse av olika arbetsmiljörisker. En undersökning gjordes 1970 och ytterligare en 1979/80 som i stort motsvarar den tidigare undersökningen. Jämförelser är därför möjliga att göra. Figur 18 visar några resultat från undersökningarna.

Figur 18 Skyddsombud och medlemmar i LO, upplevelse av arbetsmiljön

Skyddsombudens uppfattning om förekomst av olika arbetsmiljöproblem under de senaste fem åren. Procent.		Medlemmarnas uppfattning om förekomst av olika arbetsmiljöproblem (inom parentes motsvarande siffror för 1970). Procent.	
Klimat	61	Belastningar	71 (51)
Olycksfall	58	Buller	54 (41)
Ergonomi	56	Stress	52 (31)
Buller	55	Drag	45 (40)
Luftföroeningar	40	Temperatur	42 (29)
Syn och belysning	37	Gaser	24 (12)
Kemisk-tekniska produkter	36	Vibrationer	24 (14)
Psykosocial belastning	35	Belysning	21 (11)
Vibrationer	23	Metalldamm	15 (10)
		Damm	26 (14)
		Lösningsmedel	21 (8)
		Svetsrök	14 (10)
		Syror	14 (8)
		Oljedimma	12 (5)

Källa: Krav på arbetsmiljön, LO 1981

LO kommenterar undersökningarna så här:

"Resultatet av 1980 års undersökning i jämförelse med 1970 års visar att medlemmarna oftare nu än för 10 år sedan anger att arbetsmiljöfaktorer förekommer i besvärande eller hälsofarlig mängd på arbetsplatserna. År 1970 var det totalt 82 procent av medlemmarna som markerade att olika miljörisker förelåg "i hög grad" och "i någon mån". Motsvarande siffra var nu, 1980, 87 procent.

Detta kan då vara lätt att tolka så att arbetsmiljön i motsvarande grad skulle ha försämrats under 70-talet. Ett deprimerande konstaterande mot bakgrund av de förändringar som vidtagits under denna 10-årsperiod med bl a nya lagar, avtal m m, som borde ha givit förutsättningar till förbättring av miljön.

Tolkningen är emellertid av olika skäl mer komplicerad än så. Bl a försvåras tolkningen av att det är medlemmarnas subjektiva bedömningar av arbetsmiljön som undersökts. Medlemmarnas bedömningar påverkas bl a av vilka kunskaper de har. Under den gångna 10-årsperioden har arbetsmiljön, inte minst genom ökat fackligt engagemang uppmärksamats alltmer. Utbildning och information om arbetsmiljön har ökat och man har fått nya lagar och avtal som har ställt ökade krav på arbetsmiljön. Förutsättningarna för fackligt inflytande har också förbättrats.

Alla dessa faktorer måste vägas in när man ska söka förklaringen till att medlemmarna är mer kritiska nu än 1970 till sin arbetsmiljö. Med de ökade kunskaper som våra medlemmar har idag är det mycket sannolikt att de snarare underskattade riskerna 1970 än att de idag överskattar riskerna. Det är dock en hel del av resultatet som stöder antagandet att också vissa faktiska försämringar skett i arbetsmiljön."

Källa: LO 1981, Vad händer med arbetsmiljön?

4 Hur väl avspeglar statistiken verkligheten?

Statistik över arbetsskador är en naturlig utgångspunkt för att uppskatta risker inom yrkeslivet och är ett hjälpmedel för att analysera dess orsaker. Statistikens kvalitet och aktualitet påverkar möjligheterna att göra sådana uppskattningar.

Kvaliteten beror på vilka uppgifter som insamlas och hur de ställs samman och - inte minst - hur stort bortfallet är, d v s den del av verkligheten som inte speglas i insamlade uppgifter. Statistikens aktualitet beror på hur lång tid det tar att insamla, bearbeta och publicera den.

Det är av stor betydelse att statistiken har så kort fördröjningstid som möjligt d v s att det är så kort tid som möjligt från det en händelse inträffar till det att den avspeglas i statistiken. All statistikbaserad riskuppskattning bygger nämligen på antagandet att riskmönstret endast förändras långsamt under bearbetningstiden. Man utgår från att sannolikheten för att olika händelser ska inträffa är lika med de frekvenser inträffade fall som uppmätts i det förflutna. Ju längre statistikens fördröjningstid är, desto sämre blir naturligtvis uppskattningen. Dessutom kan upptäckten av nytillkommande riskmoment allvarligt försenas.

Även det statistiska bortfallet är av stor betydelse. Det finns t ex många arbetsskador som inte anmäls som sådana, i synnerhet lättare skador och tillbud. När det gäller arbetssjukdomar har som nämnts den officiella statistiken avsevärda brister. Rent allmänt kan sägas att i statistiken är den verkliga förekomsten och omfattningen av arbetssjukdomar underskattad.

Det är förenat med särskilda svårigheter att kartlägga arbetssjukdomar beroende på att det ofta är en stor tidsförskjutning mellan exponering för en risk och identifiering av en sjukdom. För många sjukdomar gäller att de inte blir registrerade som arbetssjukdom, trots att de kanske är det, eftersom det inte går att klarlägga att sjukdomsorsaken finns i arbetsmiljön.

Andra orsaker till att arbetssjukdomar inte blir registrerade är

- att den drabbade personen inte söker medicinsk hjälp,
- att sjukdomen inte diagnostiseras korrekt,
- att sjukdomen inte anmäls till försäkringskassan och därigenom undgår registrering.

Frågan om anmälan görs eller inte är alltså beroende på om den drabbade söker hjälp för sin sjukdom eller ej. Detta är i sin tur beroende på den insjuknande personens kunskaper och attityder. Vidare beror registreringen även på den diagnostiska standarden och noggrannheten hos de läkare som ställer diagnos. Här kommer sådana faktorer in som närhet till läkare och sjukhus, tillgång till specialister av olika slag etc. Dessutom är registreringsgraden beroende av om vederbörande läkare uppfattar sjukdomen som något att rapportera som en arbetsskada eller ej. Kunskaper och attityder hos läkare och annan vårdpersonal spelar här stor roll.

LITTERATUR OCH KÄLLOR

Hälso- och sjukvård inför 90-talet, HS 90

SOU 1981:1 Hälsorisker

SOU 1981:2 Ohälsa och vårdutnyttjande

Sjukfrånvaron i Sverige Socialstyrelsen redovisar
1981:6

Vad händer med arbetsmiljön? LO 1981
Krav på arbetsmiljön, LO 1981

Miljöstatistisk årsbok 1978, Arbetsmiljön, Statis-
tiska centralbyrån

Statistiska centralbyråns undersökningar av levnads-
förhållanden i Sverige 1975/76 samt preliminärt ma-
terial för 1979

Yrkesskadestatistiken 1955-78, riksförsäkringsver-
ket och statistiska centralbyrån

Arbetsskador 1979, Sveriges officiella statistik,
arbetarskyddsstyrelsen och statistiska centralbyrån,
Stockholm 1982

Cancer och miljöfaktorer, socialstyrelsen cancer-mil-
jöregistret 1980

En samhällsekonomisk analys av frånvaron, Gladh, L.,
Gustafsson, S., Lundgren, I-B., arbetslivscentrum
1981:46

STATISTISKE BILLAG

Statistiske bilag til den samlede rapport for 1951

SOM 1951: 1. Bilag

SOM 1951: 2. Bilag

Statistik over den samlede økonomi for 1951

1951

Ved bilag til den samlede rapport for 1951

Krav til arbejdsstyrken i 1951

Statistik over den samlede økonomi for 1951

1. Bilag

Statistik over den samlede økonomi for 1951

2. Bilag

1951

Statistik over den samlede økonomi for 1951

3. Bilag

Statistik over den samlede økonomi for 1951

4. Bilag

1951

Statistik over den samlede økonomi for 1951

5. Bilag

Statistik over den samlede økonomi for 1951

6. Bilag

1951

IDENTIFIERING AV ARBETSMILJÖRISKER MED
EPIDEMIOLOGISKA STUDIER

av Peter Westerholm

IDENTIFIERING AV ARBETSMILJÖRISKER MED EPIDEMIOLOGISKA STUDIER

1. SYFTEN

I denna uppsats kommer att översiktligt beskrivas epidemiologisk metodik. Vidare diskuteras den roll som epidemiologiska undersökningar spelar ifråga om att identifiera och mäta risker i arbetsmiljön. Uppsatsen har skrivits med syftet att förse utredningen om information rörande arbetsmiljörisker (INRA) med ett åskådningsmaterial. Dess målsättning är att ge en orientering om ämnesområdet epidemiologi. Den har inte målsättningen att utgöra en grundläggande lärobokstext.

Uppsatsen syftar främst till att belysa epidemiologins roll i riskbedömning, det vill säga beskrivning och mätning av riskens typ, sannolikhet och storleksordning. Riskbedömning skall ses skilt från riskvärdering. Riskvärdering är ett begrepp med bredare perspektiv. Den innefattar vägning av riskens sociala betydelse och ställningstaganden till frågan om risken är acceptabel eller inte för individer och grupper som på olika sätt berörs av den. Riskvärdering har starkt samband med frågan om hur risk upplevs - riskperception. Denna del av problemet har inte behandlats i uppsatsen.

Till uppsatsen finns fogad en förteckning över referenser som läsaren hänvisas till på några ställen i texten. De har karaktär av nyckelreferenser i så måtto att de kan utnyttjas som ingångar till en mera fullständig dokumentation om det problemområde som de behandlar. För den som önskar mera skolmässigt fördjupa sig i ämnet epidemiologi finns ett gott utbud av grundläggande läroböcker, bland vilka flera getts ut från trycket under de senaste tre till fyra åren.

2. DEFINITION OCH TILLÄMPNINGSSOMRÅDE

Epidemiologi är benämningen på det vetenskapliga ämnesområde som behandlar sjukdomar och sjukdomsframkallande faktorerers fördelning bland grupper av människor. Följande typer av frågeställningar är vanliga inom epidemiologin.

- Omfattning och fördelning av hälsostörningar innefattande dödlighet och sjukdomar i grupper av människor

- Förekomst och fördelning av kända eller okända sjukdomsframkallande faktorer och deras faktiska påverkan av hälsotillståndet hos berörda grupper av människor.
- Vilken speciell typ av information behövs och vilka metoder och tillvägagångssätt behöver tillgripas för att korrekt bedöma värdet av sjukdomsförebyggande åtgärder eller effekten av insatta vårdåtgärder?

Epidemiologiska undersökningar kan grovt inordnas under följande fyra huvudrubriker, vilka kommer att närmare förklaras i den text som följer.

- Beskrivande
- Analytiska
- Interventiva
- Metodinriktade

De beskrivande undersökningarna söker svar på frågeställningar som enklast kan sammanföras under frågorna:

- VEM drabbas av sjukdomen?
- VAR och NÄR inträffar sjukdomsfallen?

Man behöver som grund för ingående undersökningar i första hand en uppfattning om sjukdomens fördelning i befolkningen med avseende på person, tid och rum. Det är detta som de beskrivande undersökningarna syftar till att ge. Om man lyckas identifiera en grupp av personer med hög förekomst av sjukdomen kan detta ge vägledning om orsakerna till det som man iakttar. Om det till exempel kan konstateras att cancer i urinblåsan är vanligare bland män anställda i en viss typ av kemisk industri än bland män som inte har sådan

anställning, så är detta en viktig beskrivande observation. Den behöver analyseras vidare eftersom enbart denna kunskap inte räcker till för att sätta in förebyggande åtgärder. Det behövs mer detaljerade uppgifter om huruvida denna översjuklighet kan knytas till vissa avdelningar eller delar av produktionsprocessen i den aktuella industrin. Kanske är det vissa bestämda typer av arbeten som främst berörs.

På basis av de beskrivande studierna är det därför möjligt och i regel även nödvändigt att utföra mera djupgående analytiska undersökningar. Med fördel inriktas dessa på så kallade högriskgrupper, således grupper som konstaterats ha anmärkningsvärt hög förekomst av den sjukdom som man intresserar sig för. Som högriskgrupp kan man givetvis också betrakta grupper av anställda som i sina arbeten utsätts för kraftig exposition för ämnen eller produkter med hälsofarliga egenskaper.

I de analytiska studierna undersöks med olika tekniker närmare de hypoteser som kan fås fram av de beskrivande studierna. Hypotesen kan till exempel gälla samband mellan någon arbetsmiljöfaktor och en sjukdom eller grupp av sjukdomar. De analytiska studierna söker att besvara frågan VARFÖR den högriskgrupp som man eventuellt lyckats identifiera har en så hög förekomst av sjukdomen. För att fortsätta exemplet med urinblåsecancer kan den analytiska studien inriktas på frågan om något särskilt ämne eller grupp av ämnen spelar en roll som orsaksfaktor i sammanhanget. Man formulerar hypoteser eller sätter upp teoretiska modeller för orsakssammanhang som sedan undersöks och testas med speciella metoder. För dessa undersökningar behöver man inte bara uppgifter om sjukdomen, utan även ingående information om nuvarande och tidigare miljöförhållanden i den undersökta gruppen. Denna information kan gälla uppgifter om vilka kemiska ämnen som används och tidigare använts, i vilka mängder de

förekommer eller förekommit, produktions- och arbetsprocessens beskaffenhet och miljöförhållanden i övrigt. Det bör observeras att det oftast krävs av miljöinformationen att den skall spegla miljösituationen och dess ändringar över lång tidsperiod - så kallad longitudinell information. Uppgifter om miljöförhållanden vid en viss tidpunkt, till exempel vid tidpunkt för undersökningen, är i regel inte tillräckliga. Detta kallas för tvärsnittsinformation, vilket innebär att informationen är giltig för den tidpunkt då informationen inhämtades. Den behöver inte med nödvändighet vara representativ för den miljösituation som var för handen för säg 10 eller 15 år sedan. Man kan således inte nöja sig med en aldrig så noggrann kartläggning av den nuvarande miljösituationen. Det är nödvändigt att sätta sig in i även tidigare förhållanden i den undersökta industrin. Just häri ligger en betydande del av de svårigheter som en väl genomförd epidemiologisk undersökning måste kunna bemästra. Epidemiologin är i hög grad beroende av historisk information, d v s uppgifter om händelser, händelseförlopp och förhållanden i miljön i förfluten tid.

Om man emellertid har goda informationskällor och möjligheter att utnyttja dem på rätt sätt finns förutsättningar för att uppställa hypoteser om vilket ämne eller vilka ämneskombinationer som orsakat den höga förekomsten av urinblåsecancer i det ovan använda exemplet. Genom testning av hypoteserna eller modellerna får man fram underlag för bedömning av hypotesens riktighet eller förmåga att förklara de fenomen som man iakttar.

I det tredje slaget av studier som ovan nämnts, de interventiva, undersöks inverkan av en känd och definierbar miljöförändring på sjukdomsförekomst eller hälsotillstånd. Ordet interventiv härleds av latinets intervention som till svenska närmast kan översättas med inverkan eller ingripande. I detta slag av studier undersöker man med andra ord inverkan eller effekt av

en insatt förebyggande åtgärd. Inom arbetsmiljöområdet finns endast ett fåtal interventiva undersökningar. Som exempel på en numera klassisk interventiv undersökning skall här i stället nämnas genomförda undersökningar av förekomsten av tandröta i städer i USA (ref nr 1). Beskrivande och ana-

lytiska undersökningar hade gett resultat som gav anledning förmoda att ett tillskott av fluorider till dricksvattnet kunde minska förekomsten av tandröta i befolkningen. Ett fluorideringsprogram genomfördes under kontrollerade betingelser och man jämförde, under en period som sträckte sig över flera år, tandröta i befolkningen i två städer. Till den ena stadens dricksvatten blandades ett tillskott av fluor. Vattnet i den andra staden hade en naturligt låg fluorhalt och lämnades utan åtgärd. Man kunde i denna undersökning bekräfta den i förväg uppställda hypotesen att förekomsten av tandröta sjunker efter tillsats av fluor i dricksvattnet.

Inom arbetsmiljöområdet är interventiva studier ovanliga. Anledningen härtill är bland annat de moraliska betänkligheterna inför anordnande av sådana försöks-situationer. De är lätta att förstå. Vi kan ju inte för vetenskapliga syften, dessbättre får man väl tillägga, möblera med människor.

Däremot finns exempel på undersökningar som utförts före respektive efter införandet av miljöinriktad lagstiftning. I England fastställdes 1931 hygieniska bestämmelser om användning av asbest. Dessa innebar, enligt den tidens synsätt, avsevärt skärpta krav på miljön. Med utgångspunkt i den miljöförändring som resulterade av dessa bestämmelser har studier utförts av risken för lungcancer bl a i engelsk textilindustri. I dessa undersökningar har man kunnat visa en minskad risk för lungcancer som väl kan sättas i samband med den förbättrade miljösituationen när det gäller exponering för asbest. Flera sådana exempel finns. Den minskade

riskan för lungsjukdomen silikos till följd av miljösanering är en iakttagelse som gjorts på många håll och i många branscher. I dessa fall har man helt enkelt med epidemiologisk undersökningsteknik studerat verkningarna av en administrativ åtgärd, i detta fall skärpta bestämmelser. Man kan säga att man undersökt ett naturligt förekommande experiment.

Den sista kategorin, metodstudier, faller egentligen utanför ämnet för denna uppsats. Den skall dock nämnas eftersom utförande av metodstudier utgör en naturlig del av den vetenskapliga utvecklingen inom ämnet epidemiologi. Metodstudier förekommer ibland som komplement till studier av de tidigare nämnda tre slagen. De kan inriktas på granskning av förutsättningarna för epidemiologisk verksamhet över huvud taget. Vidare kan de gälla informationskällornas kvalitet och brister i olika avseenden och undersökningar av datainsamlingars pålitlighet. De kan även gälla olika tekniker för matematisk/statistisk dataanalys eller eliminering eller kontroll av olika typer av felkällor.

Allmänt kan epidemiologin ge bidrag till kunskapsutveckling när det gäller samband mellan miljöfaktorer och ohälsa på följande sätt:

- Framtagande av misstankar och ledtrådar.
- Belysande av sjukdomsframkallande mekanismer.
- Mätning av riskfaktorers inverkan.
- Belysande av effekten av riskförstärkande faktorer och felkällor.
- Mätning av effekten av insatta åtgärder.

3. PROBLEMMRÅDE

När det gäller samband mellan arbetsmiljö och hälsa finns två omständigheter som måste beaktas då de ger upphov till svårigheter i en analys.

Den ena är att sjukdomar endast undantagsvis har en enda orsak. Det vanliga är att sjukdomar har flera orsaker. I själva verket är det så att dessa olika orsaker kan samspela med varandra och med individens medfödda och förvärvade egenskaper på ett mycket komplext sätt. Som följd av detta nödgas man konstatera att arbetsbetingade sjukdomar endast sällan är specifika för arbetsmiljö. Med specifik avses här karaktären av sjukdomens samband med arbetsmiljön. Sjukdomar kan vara mer eller mindre specifika i detta avseende. Silikos, som är en yrkesbetingad lungsjukdom är ett exempel på en för arbetsmiljön höggradig specifik sjukdom. Detta innebär att sjukdomen praktiskt taget helt kan hänföras till en bestämd faktor i arbetsmiljön.

Den orsakas av kvartsdamm som fastnat i lungorna vid inandning. Därför kallas den även för kvartsdammlunga. Sjukdomen uppträder så gott som enbart vid yrkesmässig exposition för kvartsdamm. Detta kan förekomma till exempel hos stenhuggare och gruvarbetare. Inom keramisk industri är silikos en klassisk yrkesrisk. De flesta sjukdomar har i övrigt ett ospecifikt samband med arbetsmiljön. Detta innebär att de förekommer i befolkningen beroende på även andra faktorer än de som är att hänföra till arbetsmiljön. Lungcancer är till exempel en sjukdom som till största delen orsakas av rökning. Risken för lungcancer kan emellertid även ökas av att man inandas luftföroreningar med cancerframkallande egenskaper på arbetsplatsen. Man vet till exempel att den ökade förekomsten av lungcancer hos asbestexponerade arbetstagare är ett uttryck för en risk orsakad av asbest. Hos anställda som arbetar med asbest och som röker är denna risk ett resultat av exponering för asbest och tobaksrökning i kombination. I närmare undersökningar av denna kombinationseffekt har man kunnat isolera och uppskatta storleken av den risk som åstadkoms av rökningen respektive asbestexponeringen var för sig. En komplikation i dessa räkoperationer har varit den omständigheten att faktorerna

asbestexponering och rökning förstärker varandras effekt (= inverkan på risk) då de förekommer i kombination. Kombinationseffekten visade sig alltså vara starkare än summan av de båda riskfaktorernas inverkan var för sig (ref nr 2 och 3). Alltnog kunde man få fram ett skattat mått på den riskökning som åstadkoms av asbest enbart. Då är det väl att märka att man kan inte skilja ut de individer i en grupp som fått sin lungcancer på grund av asbestexponering och vilka som fått den på grund av rökning. Lika litet går det att med säkerhet påstå att den lungcancer som drabbar en bestämd individ inte skulle ha uppstått om vederbörande aldrig varit i kontakt med asbest eller om han eller hon aldrig rökt.

Orsak till sjukdom är därför från epidemiologisk synpunkt att betrakta som ett gruppfenomen. Detta gäller i synnerhet sådana situationer där problemet gäller en sjukdom som har många tänkbara - kanske med varandra samverkande - orsaksfaktorer. Man söker och hittar kanske ett samband på gruppnivå mellan en miljöfaktor eller en miljö och en sjukdom eller hälsostörning. Detta kan till exempel utgöras av iakttagelsen att bland en viss grupp industrianställda finns en anmärkningsvärt hög förekomst av en speciell typ av cancer. På individnivå är det däremot omöjligt att peka ut vad som orsakat sjukdomen i det enskilda fallet.

Givetvis finns inget som hindrar att man bestämmer sig för att använda kriterier för när ett enskilt sjukdomsfall skall anses vara orsakat av arbetsmiljön. Det är exempelvis nödvändigt att i försäkringsmässiga bedömningar fatta beslut av detta slag och att utarbeta kriterier som används i en juridisk eller administrativ beslutsprocess. Man kan även i sådana sammanhang tänka sig att arbeta med negativa kriterier, innebärande att man bestämmer sig för miljösituationer och exponeringar som inte anses orsaka sjukdom. En total avsaknad av kriterier resulterar i svårigheter att hålla en konsekvent linje när man har

att ta ställning till ett stort antal fall. Att utarbeta sådana kriterier och principer kan av lättförstådda skäl vara mycket svårt och särskilt då i fall där sjukdomen ifråga är ospecifik och där arbetsmiljöns riskökande inverkan är liten eller måttlig.

Den andra omständigheten är att hälsoeffekter av arbetsmiljöfaktorer yppar sig först sent i livet. När det gäller sådana sent uppträdande effekter är därför epidemiologiska undersökningar inte pålitliga förrän efter en lång observationsperiod. I extrema fall kan denna observationstid behöva uppgå till 30 - 40 år efter exponering för det ämne eller den faktor man är intresserad av. Mesotheliom, en relativt sällsynt och elakartad tumör i lungsäck och bukhinna, har ett starkt samband med exponering för asbest och kan uppträda först 25 - 35 år efter första exponering. Sådana sjukdomar kan alltså undgå upptäckt om man arbetar med korta observationstider.

4. ALLTINGS BÖRJAN - EN MISSTANKE

Misstankar om samband mellan miljö och hälsa härrör som regel från iakttagelser av enskilda fall eller från laboratorieundersökningar. Som exempel på misstankar utgående från enskilda fall och som senare lett till mer utvecklade och kompletta kartläggningar kan nämnas det historiskt välkända exemplet med den engelske läkaren Pott's undersökningar av pungen cancer bland sotare i slutet av 1700-talet. Från modern tid kan nämnas exemplet med samband mellan exponering för vinylklorid och den sällsynta, elakartade tumören angiosarkom i levern. Exponering för lösningsmedel i arbetsmiljön är ett annat aktuellt exempel. Kartläggningen och beskrivningen av den neuropsykiatriska sjukdomsbild som kan orsakas av lösningsmedel började med iakttagelser av enskilda fall där yrkesmässig exponering misstänktes.

En väsentlig förutsättning för uppkomsten av en befogad misstanke är vakenhet för inträffandet av ovanliga fall

eller anhopningar av sjukdomsfall parad med kombinationsförmåga. Detta leder till att fallen sätts i samband med riskmiljöer eller riskfaktorer i dessa miljöer. Här skall återigen erinras om att denna möjlighet starkt begränsas av förhållandet att flertalet arbetsbetingade sjukdomar förekommer i befolkningen även utan påvisbart samband med arbetsmiljöfaktorer. Våra möjligheter att påvisa en riskfaktor i arbetsmiljön när det gäller dessa sjukdomar är därför beroende av

- förekomst av den aktuella sjukdomen eller hälsostörningen bland grupper som exponeras för den misstänkta arbetsmiljöfaktorn,
- förekomsten av samma hälsostörning eller sjuklighet oberoende av arbetsmiljön.

I praktiken drar den sällsynta händelsen lättare till sig uppmärksamheten än den vanligt förekommande. Det är precis som vid fågelskådning. Enstaka exemplar av en fågelart med ovanlig förekomst lägger man lätt märke till. Förändringar i de fågelstammar som utgör ett ständigt inslag i den naturmiljö man observerar är betydligt svårare att fånga upp. Det är mot en sådan bakgrund uppenbart att en liten eller till och med måttlig ökning av en vanlig sjukdom är svår att fastställa. Det kan till exempel gälla åderförkalknings-sjukdom i hjärtat eller vanligt förekommande cancer-typer. För att hitta något sådant krävs som regel mera strikt upplagda epidemiologiska undersökningar. Särskilt gynnsamma förutsättningar att få fram en kvalificerad misstanke föreligger då en sällsynt sjukdom har starkt samband med arbetsmiljön i den meningen att den sällan uppkommer av annan orsak än arbetsmiljön. Silikos är, som tidigare nämnts, exempel på en sjukdom med ett sådant specifikt samband.

Vad som ovan sagts innebär i korthet att observationer av enskilda sjukdomsfall eller till och med anhopningar

av sådana fall är en osäker utgångspunkt i bedömningar av samband mellan hälsa och miljö. Detta innebär självfallet samtidigt att de i och för sig utgör otillräckligt material för en riskbedömning och riskvärdering. Däremot kan iakttagelser av detta slag utgöra en början till en närmare systematisk granskning, såväl medicinskt som miljömässigt, av de sjukdomar och den sjuklighet som förekommer. En sådan granskning kan leda till formulering av en hypotes eller grundad misstanke, vilken i sin tur kan utgöra den frågeställning i vilken en epidemiologisk undersökning läggs upp. Samtidigt skall sägas att en vakenhet och intuition för de händelser som inträffar omkring oss är en väsentlig förutsättning för identifikation av risker. Det är därför viktigt att utbildningsvägen främja och stimulera den nyfikenhet som krävs för att uppdaga sådant som är okänt eller obeaktat i vår miljö. Den engelske statsmannen Sir Winston Churchill har på ett målande sätt beskrivit vårt beteende sålunda:

"Vi snubblar på vår väg ibland händelsevis över sanningen, men de flesta av oss reser oss igen utan att lägga märke till den och skyndar vidare som om ingenting hänt." *)

Det är detta beteende som vi på alla sätt måste försöka motverka.

5. ANVÄNDNING AV RUTINSTATISTIK

I Sverige i likhet med många andra länder samlas rutinmässigt statistiska uppgifter om dödsorsak, inträffade cancerfall, fall av medfödda missbildningar, uppgifter om sluten sjukhusvård m m. De för statistikproduktionen ansvariga myndigheterna publicerar periodvis statistiska sammanställningar om dessa uppgifter. Dessa sammanställningar syftar till att beskriva dödlighet,

*) Originalcitaten lyder:
"Men occasionally stumble over the truth, but most of them pick themselves up and hurry off as if nothing had happened."

dödsrisker, sjuklighet, vårdkonsumtion av olika slag m m. En översikt av tillgänglig registerstatistik på hälso- och sjukvårdsområdet har getts av Rosén 1981 (ref nr 4). I denna artikel diskuteras också i kort-het dessa statistikkällors användningsmöjligheter. Exempel på statistikkällor ges i tabell 1 hämtad från Roséns artikel.

Tabell 1. Exempel på statistikkällor som belyser befolkningens hälsförhållanden och dess sjukvårdsutnyttjande

Statistikkälla	Bearbetningar av statistiken är möjlig på	
	länsnivå	kommunnivå
1 Dödsorsaksregister	x	x
2 Undersökn av levnadsförhållanden (SCB)	x	x
3 Missbildningsregister	x	x
4 Medicinskt födelseregister	x	x
5 Cancerregister	x	x
6 Tuberkulosregister	x	x
7 Sjukskrivningsstatistik	x	x
8 Förtidspensionering	x	x
9 Yrkesskadestatistik	x	x
10 Statistik fr gynekologisk hälsundersökning	x	
11 Statistik fr hälsokontroller av 4-åringar	x	x
12 Statistik om smittsamma sjukdomar	x	x
13 Försvarsmaktens inskrivningsstatistik	x	x
14 Patientstatistik fr sluten kroppssjukvård	x	x
15 Patientstatistik fr psykiatrisk vård	x	x
16 Läkemedelsstatistik	x	x
17 Statistik om läkemedelsbiverkningar	x	x
18 Abortstatistik	x	
19 Tvillingregistret	x	x
20 Blyregister		
21 Dammlungregister		
22 Statistik om distrikts-tandvård	x	
23 Statistik om vägtrafikolyckor		
24 Bygghälsoregister		
	20	17

Eftersom den utredning för vilkens räkning denna uppsats skrivs (INRA) främst fokuserats på problem som gäller arbetsmiljön skall här särskilt nämnas det informationssystem för arbetsskador (ISA) som sedan 1979 organiseras och drivs av arbetarskyddsstyrelsen. I detta system registreras arbetsolycksfall och arbetsorsakade sjukdomar på basis av de anmälningar som av arbetsgivaren insänds till försäkringskassan. Med en särskild rutin för uppgiftsinsamling registreras även uppgifter om förhållanden som kan ha orsakat den anmälda arbetsskadan.

Man kan konstatera att om man systematiskt gör statistiska sammanställningar av de uppgifter som samlas inom ovan uppräknade statistikområden så kan man få fram en i och för sig god och översiktlig bild av de fenomen de beskriver. Man kan vidare få fram en bild av variationer och utvecklingstendenser inom dessa sakområden för den som vill företa närmare analyser. Som exempel på sådana sammanställningar kan nämnas de årliga rapporterna från socialstyrelsens cancerregister respektive missbildningsregister. (Ref nr 5 och 6).

Man bör emellertid vara klar över att registren har olika inriktning och att de inrättats med varierande motiv. Det som man kan avläsa i dem utgör alltså del- aspekter av befolkningens hälsoproblem. I en del av registren är det möjligt att bilda sig en uppfattning om registrerad dödlighet och sjuklighet m m i geografiskt eller av administrativt avgränsade delar av landet, exempelvis kommun, grupper av kommuner eller län. Däremot bör man observera att dessa informationskällor inte på långa vägar när ger en total bild av all förekommande sjuklighet. De är vidare inte inrättade för att skilja ut just arbets- eller yrkesbetingade hälsorubbningar.

Registren kan med sin befintliga utformning och innehåll sällan användas för att identifiera eller bekräfta misstänkta samband mellan miljö och hälsa. Man kan i princip fånga upp ökningar eller minskningar i den sjuklighet eller dödlighet man registrerar men man kan inte förklara dem enbart med den information som rutinmässigt registreras. En arbetsmiljöfaktor kan ge utslag i rutinmässigt fördd hälsostatistik av detta slag endast under följande två förutsättningar

- sjukdomen ifråga utlöses till övervägande del av just arbetsmiljön,
- den exponerade gruppen anställda är stor.

Detta innebär att en bestämd arbetsmiljö kan medföra en till och med avsevärt ökad risk för en viss vanlig sjukdom men ändå undgå upptäckt om den exponerade gruppen är liten. För att identifiera en högriskgrupp krävs därför i regel särskilda studier som inriktas på det aktuella problemet. För detta krävs information om de miljöer som frågan gäller. Vidare krävs kunskaper om och möjligheter att använda de speciella analytiska metoder som krävs i undersökningar av samband mellan miljö och ohälsa. Man kan konstatera att registren inte innehåller tillräcklig information för sådana särskilda studier. Vad de saknar är erforderlig information om miljön. Hälsostatistiska informationskällor av typ socialstyrelsens cancerregister och missbildningsregister utgör värdefulla hjälpmedel i epidemiologiska undersökningar. Analyser av samband mellan miljö och ohälsa förutsätter tillgång till uppgifter om såväl miljö som den ohälsa som undersöks. Registren innehåller i sig endast information om vissa sjukdomar eller viss sjuklighet. I en analys måste information från dessa register därför kombineras med tillräckliga, relevanta och tillförlitliga uppgifter om de arbetsmiljöförhållanden som man vill sätta i samband med dessa sjukdomar. I praktiken innebär detta ett krav på att samla in mil-

jöinformation. Hur mycket och vilket slag av miljöinformation som behövs och i vilken form man vill samla in den beror naturligtvis på vilken frågeställning, eller vilken hypotes man inriktar sin undersökning på. Under alla omständigheter bör man tänka igenom detta behov och se över sina möjligheter att få en effektivt fungerande organisation för att tillgodose behovet av sådan miljöinformation tidigt i planeringen av en undersökning som baseras på utnyttjandet av registerdata.

Det finns emellertid enstaka rapporter från försök att utnyttja befintlig rutininformation om yrke och arbetsmiljö. Som exempel på sådana rapporter kan nämnas de undersökningar över samband mellan yrke och dödlighet som utförts och publicerats i våra grannländer Danmark, Finland och Norge under de senaste tre åren. I dessa sammanställningar och analyser har utnyttjats uppgifter om yrken erhållna vid folkräkningar i kombination med respektive lands dödlighets- och dödsorsaksstatistik. Här skall också nämnas en mycket ingående och analytiskt upplagd undersökning av samband mellan yrke och socio-ekonomiska förhållanden och dödlighet och dödsorsaker i England och Wales 1970-72 som publicerats av Office of Population Censuses and Surveys i London 1978 (ref nr 7). I Sverige har inte utförts någon motsvarande undersökning.

Som exempel på en svensk ansats att analysera samband mellan cancer och miljö med hjälp av registrerad rutininformation kan nämnas en 1980 publicerad rapport från socialstyrelsens cancer-miljöregister (ref nr 8). I denna rapport redovisas, utöver ett rikhaltigt och på många sätt tankeväckande tabellmaterial, en diskussion av möjliga osäkerhets- och felkällor.

I detta sammanhang är det viktigt att säga att det är inte enbart miljösidan som kan ge svårigheter i utnyttjandet av registerinformation. Att arbeta med register som innehåller information om sjuklighet är långt ifrån problemfritt. Den information om sjukdomar eller hälsostörningar som man kan hämta från detta slag av

datakällor kan vara behäftad med olika slag av brister. Det kan röra sig om ofullständig registrering innebärande att det som registreras endast utgör en del av det som händer i verkligheten. Detta kan bero på ineffektiva rapporteringssystem eller på rent administrativa förhållanden.

Som ett exempel på detta kan nämnas att i den patientstatistik från slutna kroppssjukvård eller motsvarande statistik från slutna psykiatrisk vård som återfinns i tabell 1 ovan endast innehåller data från den slutna vården. Hela öppenvårdssektorn saknas, vilket innebär att sådan sjukvård som inte innebär inläggning på sjukhus inte finns med. Denna sjukhusbaserade statistik ger alltså en ofullständig bild av befolkningens hälso- eller kanske snarare ohälsförhållanden. En annan faktor som kan ställa till med besvär i en epidemiologisk analys är den bristande enhetligheten i registrerad sjuklighet. Det som av någon vårdinrättning registreras under diagnosen hjärtinfarkt kan av andra benämnas och registreras som bröstsmärtor. Man kan även tänka sig att i registren förekommer direkta fel. Ofullkomligheter av detta slag påverkar kanske inte registren i de funktioner och de syften för vilka de huvudsakligen inrättats. Men i en epidemiologisk undersökning kan brister i fullständighet, enhetlighet och korrekthet ha till följd att data blir alltför opålitliga för epidemiologiska analyser. Var och en som planerar att i en undersökning utnyttja rutinmässigt registrerad information bör därför i planeringskedet sätta sig in i registrets ursprungliga syften, datainsamlingsmetoder och övriga rutiner. En god kännedom om registrets kvalitet i olika avseenden är en grundläggande förutsättning för dess utnyttjande i epidemiologiska analyser. Man bör hela tiden komma ihåg att ett epidemiologiskt utnyttjande av registerdata innebär ett nyttjande för ett helt annat syfte än det som motiverade registrens inrättande från början. Allmänt om epidemiologiska undersökningar gäller att

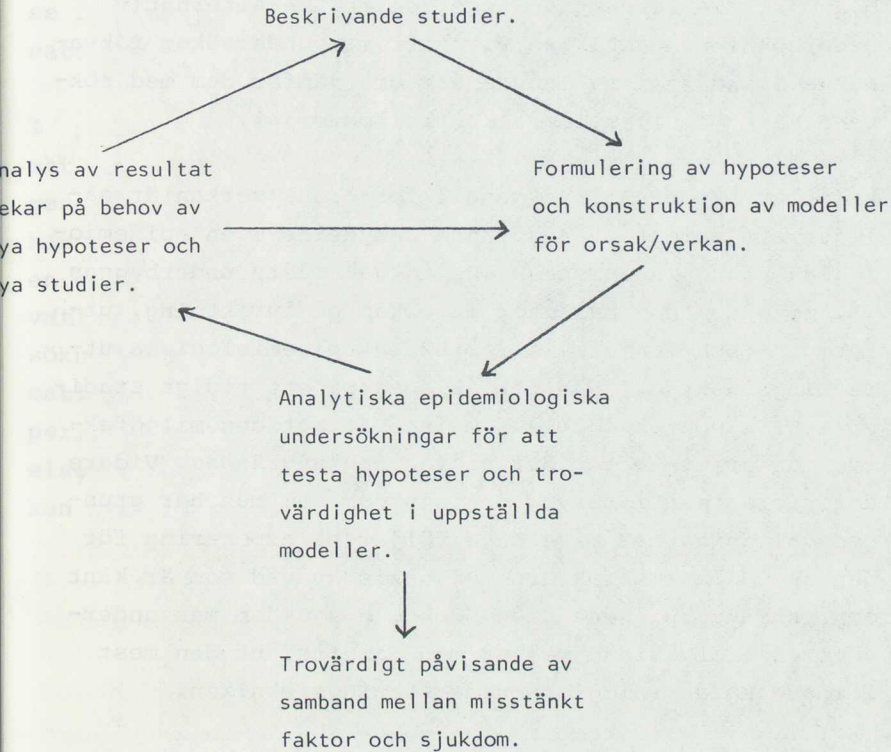
kraven på kvalitet i datakällor i grunden är beroende av vilken frågeställning som man avser att använda data till och vilka ambitioner man har ifråga om precision i analysen.

Epidemiologen står ofta inför valet att använda befintliga och rutinmässigt insamlade data - och godta deras brister och skevheter - eller att i särskild ordning samla in egna data för den aktuella frågeställningen eller hypotesen. I register finns redan insamlade uppgifter. Det är från ekonomisk synpunkt därför tilltalande att använda dem. Ekonomin sätter ofta praktiska och hårda gränser för vad som kan åstadkommas i epidemiologiska undersökningar och datainsamling är i regel mödosamt och dyrt. Om man emellertid bestämmer sig, trots kostnaden, att samla in egna data så har man givetvis bättre kontroll över kvaliteten i de uppgifter man samlar in. Valet är därför en fråga om avvägning mellan kvalitet och ekonomi. Frågan gäller hur man skall utnyttja tillgängliga medel och möjligheter på effektivast sätt för att få fram de uppgifter som behövs för undersökningen. I grunden är det, som sagt, den vetenskapliga frågeställningen och ambitionsnivån som avgör vilken avvägning som är lämpligast.

6. DEN EPIDEMIOLOGISKA PLANERINGSPROCESSEN

I det föregående har berörts några olika utgångspunkter och tillvägagångssätt för formulering av misstankar. Det kan ske via iakttagelser av enstaka anmärkningsvärda sjukdomsfall. Det kan även komma genom identifikation av grupper med hög eller låg förekomst av någon speciell sjukdom eller hälsostörning. När man kommit så långt är det dags att ställa frågan VARFÖR sjukligheten är som den är och vad som orsakar eller orsakat det fenomen man iakttar. Denna fråga leder till att man ställer upp en hypotes som kan underbyggas eller förkastas genom en analytisk epidemiologisk undersökning. Resultaten av sådana undersökningar kan sedan föra vidare till nya hypoteser eller behov av nya beskrivan-

de eller probleminventerande studier. Detta händelseförlopp kan schematiskt återges med följande modell. (Se även ref nr 9).



Tillvägagångssättet är vanligen att man först studerar mellan en faktor och en sjukdom på grupp-nivå och där-
efter på individnivå. Man kan exemplifiera detta till
exempel med att först företa inledande undersökningar
av förekomst av lungcancer mellan olika länder. På
basis av de skillnader man därvid kommer på kan man
se om det finns samband mellan tobakskonsumtionen i
länderna och förekomsten av lungcancer. Om man finner
ett sådant starkt samband i något land - något som med
dagens kunskap förefaller mer än plausibelt - är det
korrekta steget att härnäst undersöka om sambandet
även finns på individnivå. Detta innebär att man söker
bekräftelse på att det verkligen är rökarna som åstad-
kommer det starka sambandet mellan tobakskonsumtionen

och lungcancer och inte befolkningens naturliga bakgrundsfrekvens av lungcancer. Man väljer ut något land där goda förutsättningar finns att göra en undersökning som innebär att man jämför förekomst av lungcancer bland rökare respektive icke rökare. En alternativ undersökningsmodell kan vara att man undersöker rökvarorna bland fall av lungcancer och jämför dem med rökvarorna i ett eller flera kontrollmaterial.

Valet av hypotes eller modell för orsak/verkan är således ett moment av avgörande betydelse i en epidemiologisk planeringsprocess. Detta val måste underbyggas väl eftersom den har stor inverkan på inriktning, utformning och innehåll i fortsatta epidemiologiska utredningsinsatser. Man bör således på ett tidigt stadium ställa upp en modell som innebär att den miljöfaktor man är ute efter definieras och avgränsas. Vidare definierar man i förväg den sjukdom som man har grundad anledning att misstänka följer på exponering för den aktuella riskfaktorn. På basis av vad som är känt om riskfaktorn å ena sidan och den sjukdom man undersöker å andra sidan väljer man därefter ut den mest lämpade epidemiologiska undersökningstekniken.

Det kan i detta sammanhang inte nog understrykas hur viktigt det är att företa noggranna litteraturstudier när man definierar sitt problem och formulerar sin hypotes. Den vetenskapliga dokumentationen om den frågeställning som ställs upp måste gås igenom. Utöver att man får reda på vad som gjorts eller inte gjorts förut på det aktuella området får man en inblick i de svårigheter, problem och felkällor som andra stött på och hur dessa eventuellt kunnat bemästrats eller - i motsats härtill - huruvida de kommit att utgöra oöverstigliga hinder. Man bör i ett sådant inläsningskede vara speciellt uppmärksam på hur felkällor och osäkerhetsfaktorer kan identifieras och kontrolleras eller undvikas i en planerad analytiskt inriktad epidemiologisk undersökning. Detta kan vara av stor betydelse för att slutsatsdragningen av den egna undersök-

ningen skall kunna ske på ett tillfredsställande sätt. Som tidigare framgått måste man till exempel i varje undersökning av arbetsmiljöns inverkan på risker för lungcancer kunna diskutera rökningens möjliga betydelse i sammanhanget. Helst skall man naturligtvis ha data som medger en ordentlig analys.

I planeringsskedet bör man sålunda vara medveten om att det finns en rad försvårande omständigheter för genomförandet av en epidemiologisk undersökning. De kan vara av flera slag. En del av dem ligger i att en epidemiologisk undersökning baserar sig på observation av naturligt förekommande händelser. En undersökning av sådant slag är inte tillgänglig för systematisk planering på samma sätt som fallet är med experimentella studier utförda under laboratoriebetingelser. Som exempel på sådana begränsande faktorer kan nämnas:

- Fördröjningstid eller latenstid. Detta innebär att den sjukdom eller hälsostörning som risken är ett uttryck för yttrar sig med lång tids, kanske flera års, fördröjning. Det kan alltså gå lång tid mellan exponering och effekt.
- Omsättning bland den exponerade personalen. Detta innebär att en del av den exponerade gruppen anställda bytt arbete och kanske även bostadsort på så sätt att de i praktiken är svåra att nå för uppföljande undersökningar.
- Den exponerade gruppens storlek är liten. Detta innebär att det antal anställda som exponerats för den riskfaktor man misstänker kan vara alltför litet för att medge säkra statistiska analyser.
- Utspädning av exponering. Detta innebär att inom den grupp som undersöks finns en stor andel personer vilkas exponering är låg, sporadisk eller rent av obefintlig.

- 21 -

- Den exponerade grupp man undersöker kan vara eller ha varit exponerad för en rad andra faktorer eller arbetsförhållanden vilka - utöver den miljöfaktor man analyserar - kan på ett mer eller mindre okänt sätt inverka på hälsotillståndet.
- Den ökning av risk som betingas av den undersökta miljöfaktorn är liten och svår att skilja från den bakgrundsrisk, betingad av faktorer utanför arbetsmiljön, som finns i allmänbefolkningen.

Utöver dessa begränsningar står man i en analytisk epidemiologisk undersökning inför metodproblem av mera teknisk art där följande faktorer kan ge upphov till svårigheter.

- Uppgifter om tidigare exponering eller expositionsförhållanden saknas eller är otillförlitliga.
- Uppgifter om riskökande eller så kallade riskmodifierande faktorer (till exempel rökvanor) saknas.
- Oklarhet och bristfälliga diagnostiska kriterier ifråga om den sjukdom eller den hälsostörning som undersöks.
- Svårigheter att hitta jämförelsegrupper eller referensvärden med vilka man kan jämföra den undersökta gruppens observerade sjuklighet eller dödlighet.

Vad som ovan sagts är bara en erinran om några av de problem som man kan ställas inför i analyser och tolkningar av epidemiologiska undersökningar. Det är väsentligt att beakta dem i planeringsskedet, alltså innan

undersökningen utförs.

7. NÅGRA EPIDEMIOLOGISKA BEGREPP

Epidemiologin handlar om bland annat att uttrycka förekomst av sjuklighet. Det är därför av stor vikt att på ett enhetligt sätt kunna beskriva sådana händelser på gruppnivå. Det mått som vanligen används är incidens. Härmed avses antalet nya eller nydiagnostiserade fall av en viss sjukdom i en definierad befolkning under en bestämd tid.

Incidens (engelska "incidence rate") eller

$$IR = \frac{\text{antal nya fall under viss tidsperiod i grupp av befolkningen}}{\text{genomsnittliga storleken av denna befolkningsgrupp under samma tidsperiod}}$$

När det gäller observerade grupper med god stabilitet eller liten rörlighet är incidensen ett relativt enkelt mått att få fram. I verkligheten är dessa grupper emellertid inte stabila. Det finns åtskilligt av yrkesrörlighet och geografisk rörlighet som komplicerar bilden. Industrier expanderar eller läggs ned. De anställda slutar och övergår till andra arbeten eller fortsätter i samma arbeten vid andra företag. En del flyttar bort från orten och andra flyttar in. Man har både emigration och immigration. Det är därför inte sällan svårt och därtill föga meningsfullt att söka beräkna en medelbefolkning som är nämnaren i den kvot som incidensen utgör. Man gör då i stället ofta så att man beräknar antal personår under observation. Detta begrepp är en produkt av den observerade gruppens storlek och observationstidens längd. En person som varit anställd under tiden 1/1 -66 till 31/12 -80 bidrar med femton observationsår och en som nyanställts 1/1 1976 bidrar med fem personår. Hundra personer som observeras under tio år resulterar alltså i ettusen personår under observation. Ettusen personår kan även resultera av att etthundra personer observeras under tiden 1960 till 1964, femtio personer observeras under 1965 till 1969 och tjugofem

under tiden 1970 till 1979. Detta ger $100 \times 5 + 50 \times 5 + 25 \times 10 = 1.000$ personår under observation. För varje enskild individ som ingår i undersökningen beräknas alltså antalet personår under observation. Det sammantagna antalet personår kan därefter användas som nämnare i stället för medelbefolkningen i beräkningen av incidens. Då får man ett genomsnittligt mått på årlig incidens.

Ett annat mått som ofta förekommer i epidemiologiska diskussioner och analyser är "relativ risk", här för korthets skull betecknad som RR. Denna storhet uttrycker jämförelse mellan den iakttagna sjukligheten eller dödligheten och motsvarande sjuklighet eller dödlighet i en jämförelsegrupp eller referensgrupp. Den relativa risken uttrycks som en kvot $RR = \frac{R}{R_1}$ där R är incidensen i den undersökta gruppen anställda och R_1 är incidensen i en referensgrupp. Om kvoten RR är större än 1 är risken att få en sjukdom större i den undersökta gruppen än i referensgruppen och om den är mindre än 1 gäller motsatta förhållandet. Relativ risk är ett matematiskt mått - en kvot. Den äger giltighet i den eller de grupper man studerat. Den kan emellertid bli ett annat tal om man gör om undersökningen på en annan grupp även om undersökningsförhållandena är likvärdiga. Man kan med andra ord säga att den relativa risken har slumpmässiga variationer. Man kan även uttrycka det så att den relativa risken är underkastad en viss statistisk osäkerhet. Denna osäkerhet kan uppskattas och anges storleksmässigt med speciell statistisk teknik.

Ett välkänt riskmått som är besläktat med relativ risk är SMR eller standardized mortality ratio. Den svenska termen för denna storhet är standardiserat dödstal.

$$\text{SMR} = \frac{\text{observerat antal döda}}{\text{förväntat antal döda}} \times 100$$

Det förväntade antalet döda i nämnaren kan till exempel erhållas genom beräkning på basis av aktuella dödsrisker för allmänbefolkningen. Sådana dödsrisker är möjliga att ta fram i vårt land - liksom för många andra länder - för olika köns- och ålderskategorier av befolkningen. SMR är som framgår av namnet ett standardiserat mått. Detta innebär att man i beräkningen av förväntad dödlighet vanligen tar hänsyn till ålders- och könssammansättningen i den grupp man observerar. Detta görs genom att man beräknar dödligheten i en teoretisk jämförelsepopulation eller befolkningsgrupp som är lika stor och har samma ålders- och könssammansättning som den grupp man observerar. Ett SMR som är större än 100 pekar på en ökad risk i den undersökta gruppen jämfört med referensgruppen. På motsvarande sätt innebär ett SMR som ligger under 100 att den undersökta gruppen har en jämförelsevis lägre dödlighet.

8. OLIKA TYPER AV EPIDEMIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

Epidemiologiska undersökningar kan vara av två slag:

- Tvärsnittsunderaökningar
- Longitudinella undersökningar

I tvärsnittsundersökningar studeras både miljöförhållanden och hälsoförhållanden i en undersökt grupp vid en bestämd tidpunkt. I praktiken utförs de på exempelvis en industri eller ett företag inom en avgränsad tidsperiod. Undersökningen omfattar då naturligen de anställda vilka under den aktuella tiden är sysselsatta i den produktion eller arbetsprocess som man intresserar sig för eller - enligt vad som sagts tidigare - för vilken man uppställt en misstanke eller hypotes om hälsofarlighet.

De anställda undersöks med avseende på förekomst av den sjukdom som man är ute efter och med avseende på expositionsförhållanden. Man inhämtar således samtidigt uppgifter om den aktuella miljön och om sjukligheten. Man bör emellertid vara klar över att om en miljö resulterar i just hög dödlighet eller sjuklighet eller eljest hög personalomsättning så kan detta - teoretiskt sett - undgå upptäckt i en tvärsnittsundersökning. Hälso störningar som föranleder omplacering eller avgång från arbetet eller ger sig tillkänna först efter att vederbörande har slutat sitt arbete ser man inte i detta slag av undersökning. De som är kvar är kanske endast de mest motståndskraftiga eller de som ännu inte hunnit insjukna. De är alltså inte representativa för hela den exponerade gruppen. Om de personalgrupper som av olika anledning inte medtas i undersökningen är särskilt drabbade av sjuklighet kan en tvärsnittsundersökning ge ett helt missvisande resultat. På samma sätt utgör miljödata inhämtade i en tvärsnittsundersökning en osäker bas för analys. De kan inte med säkerhet betraktas som representativa för tidigare miljöförhållanden. Framför allt är detta fallet om det finns en lång fördröjningstid mellan en exponering för en viss miljöfaktor och effekten i form av en sjukdom. Den nuvarande förekomsten av silikos bland de anställda i ett gjuteri kan till exempel ha dåligt samband med de senast uppmätta värdena av damm och kvartshalter i gjuteriets inre miljö. Grunden för den silikos som förekommer nu lades för många år sedan av de damm- och kvartshalter som förekom då. Dessa har i regel ändrats under åren - och som man hoppas till det bättre.

Givetvis finns samband mellan miljö och ohälsa som inte har denna för bedömningen försvårande tidsfördröjning. Man bör dock vara medveten om denna felkälla och den bristande representativitet som vidlåder uppgifter om såväl hälsa som miljö i tvärsnittsundersökningar. Sammanfattningsvis är tvärsnittsstudier enkla att utföra men den information som erhålles har ett begränsat värde. De kan, i medvetande om dessa ofullkomligheter,

ibland användas i beskrivande och hypotesskapande syfte. Man kan även göra analyser av samband mellan miljö och hälsa när det gäller sjuklighet som uppträder omedelbart i anslutning till exponeringen. Så fort man kommer in på analys av orsaker till sjukdom som uppträder efter lång tids fördröjning krävs dock longitudinella undersökningar. I longitudinella undersökningar beaktas miljö- och hälsoförhållanden och dessas förändringar under en längre tidsperiod.

De longitudinella undersökningarna kan indelas i två huvudgrupper, de prospektiva (framåtblickande eller framåtriktade) kohortundersökningarna och de retrospektiva (bakåtblickande eller bakåtriktade) fall/kontrollundersökningarna. Gemensamt för longitudinella undersökningar är att de - till skillnad från tvärsnittsundersökningarna - inriktas på expositionsförhållanden och sjuklighet under lång tid för de personer som ingår i undersökningen.

Den terminologi som används när man talar om longitudinella studier fordrar en förklarande kommentar eftersom den har varierande användning hos olika specialister, vilket ibland ger upphov till missförstånd. Tyvärr saknas en enhetlig terminologi. I denna uppsats används prospektiv som beteckning på studier där den sjukdom som undersöks inträffar efter att man definierat den miljö eller den grupp som utgör föremål för studien. Man påbörjar sin undersökning vid den tidpunkt man själv väljer och följer därefter den grupp man undersöker med observationer under lång tid framåt. En prospektiv studie (synonymer: kohortstudie, uppföljande studie) inleds således med att man definierar den grupp (så kallad kohort) som man tänker observera. De individer som utväljs att tillhöra denna observerade grupp skall uppfylla ett antal i förväg uppsatta kriterier med avseende på lägsta godtagbara exponering för den faktor eller de faktorer man är ute efter. Studiens effektivitet och pålitlighet minskar om man i sin observationsgrupp tar med personer som har en obetydlig eller rent av obefintlig expone-

ring för faktorn ifråga. Av denna anledning är det viktigt att på ett tidigt stadium bemöda sig om att få bästa möjliga bild av expositionsförhållanden nu och tidigare i den miljö eller de miljöer man studerar. I en prospektiv studie som påbörjas i nutid har sjukdomsfallen ännu inte inträffat, vilket innebär att då den studerade gruppen definierats och utvalts måste man vänta på att sjuklighet av olika slag uppträder och registreras i gruppen. Om den hypotes som undersöks gäller långtidseffekter av någon viss miljöfaktor fordras således lång tids observation av den studerade gruppen innan resultat kan erhållas. Av denna anledning är det vanligt att utföra prospektiva studier i form av så kallade historiska kohortstudier. Detta innebär att man definierar sin undersökningsgrupp vid en historisk tidpunkt eller tidsperiod. Man kan exempelvis i en cancerstudie definiera den som samtliga anställda vid en viss industri under tidsperioden 1/1 1940 till 31/12 1960. Uppföljningen görs så att man ser efter hur många av dessa personer som drabbas av cancersjukdom fram till 31/12 1980. I analysen försöker man vanligen skilja ut och göra jämförelser mellan kategorier av anställda vid den aktuella industrin med varierande grad av exponering för den faktor man är ute efter. De kontorsanställda kan till exempel jämföras med grupper av anställda som exponeras i samband med någon produktionsprocess. Fördelen med denna teknik är att man vinner åtskilliga år i observationstid eftersom studien inleds vid en historisk tidpunkt. Man påtar sig i gengäld nackdelen med att expositionsdata eller uppgifter om arbetsförhållanden eller miljöförhållanden från gången tid kan vara otillförlitliga eller rent av omöjliga att få fram. Detta innebär att man i praktiken måste godta en lägre kvalitet på uppgifter av detta slag än i det fall då den prospektiva undersökningen påbörjas i nutid. I det senare fallet kan man ju redan vid planläggningen av undersökningen lägga upp en datainsamling som svarar mot den analys som förutses utföras någon gång i framtiden när under-

sökningen eller datainsamlingen avslutas.

Vissa specialister kallar de historiska kohortstudier-
na för retrospektiva kohortstudier eftersom man under-
söker händelser - både expositionsförhållanden och
sjukdom - som redan inträffat. Häri ligger en källa
till terminologisk oklarhet eftersom de av andra,
som framgått ovan, benämns prospektiva.

En fördel med en prospektiv studieuppläggning är att
man kan inrikta sig på att observera flera olika typer
av sjuklighet eller dödlighet i den grupp som är före-
mål för undersökningen. Man bör hela tiden vara klar
över att sättet att definiera undersökningsgruppen
med kriterier för exponering innebär att endast ett
fåtal exponeringsfaktorer - oftast en i taget - kan
studeras på en gång.

En nackdel med kohortundersökningar eller prospektiva
undersökningar är att de sjukdomar som man inriktar
sig på ofta är sällsynta händelser. Detta resulterar
i ett motsvarande krav på att den grupp som man under-
söker eller observerar måste vara stor. Vidare uppstår
kravet att den måste följas under lång tid. Följakt-
ligen är detta slag av studier både tids- och arbets-
krävande. Vid mycket sällsynta sjukdomar är denna
teknik i praktiken oanvändbar.

En väsentlig del i en prospektiv undersökning är ur-
valet av kontrollmaterial. De hälsostörningar och sjuk-
domar man iakttar i den undersökta kohorten eller grup-
pen skall jämföras med motsvarande resultat i en jäm-
förelsegrupp eller kontrollgrupp. Som jämförelse kan
användas till exempel statistiska förväntningsvärden,
framräknade på basis av nationell statistik där sådan
existerar. I beräkningen av sådana förväntningsvärden
måste tas hänsyn till den observerade gruppens samman-
sättning med avseende på kön och ålder och även till
den tidsperiod under vilken observationen sker. Detta
är den vid prospektiva undersökningar vanligaste jäm-

förelsetekniken. Man kan även välja ut en grupp personer som i väsentliga avseenden liknar den undersökta gruppen men skiljer sig från denna ifråga om exponering för den misstänkta faktorn. Detta stöter i regel på praktiska svårigheter. Ibland kan dessa vara så stora att man avstår från denna kontrollteknik. Lika fullt är denna metod eftersträvansvärd när omständigheterna så medger.

Valet av jämförelsebas är en i epidemiologiska sammanhang central och ofta diskuterad frågeställning. Som en erinran om dess betydelse kan nämnas en faktor som ständigt orsakar huvudbry i alla arbetsmiljöinriktade epidemiologiska undersökningar, nämligen den så kallade friske arbetarens inverkan. Den engelska gängse benämningen på denna faktor är "The healthy worker effect". Denna felfaktor orsakas av det välkända förhållandet att en god hälsa är ojämnt fördelad i befolkningen. Vissa grupper har bättre hälsa än andra. En förutsättning för anställning i många yrken är en god hälsa. Detta kan enklast åskådliggöras med det välkända förhållandet att ju mer fysiskt ansträngande ett arbete är desto mer friska individer söker sig till det. Andra, som på mer eller mindre goda grunder antar att de inte passar för eller klarar av arbetet, söker sig åt annat håll. Arbetets karaktär utgör således en urvalsfaktor i att den drar till sig somliga och verkar avhållande på andra. Redan de utbildningsmässiga kraven i somliga yrken kan utgöra en urvalsmekanism som innebär att rekryteringen till dem huvudsakligen består av kärnfriska personer.

Man kan därför konstatera att till många yrken rekryteras anställda som från början har ett bättre hälsotillstånd än ett genomsnitt av allmänbefolkningen. Den senare innehåller bland annat personer som av hälsoskäl eller andra skäl inte har eller kan ha anställning, personer som vårdas på institutioner, förtidspensionerats, handikappade personer med flera. Dessa har erfarenhetsmässigt en högre dödlighet och sjuklighet än den yrkesverk-

samma delen av befolkningen, vilket gör att allmänbefolkningen statistiskt sett är sämre ställd. Denna urvalseffekt kan ställa till med trassel i epidemiologiska undersökningar då den kan ha varierande inverkan under olika betingelser. Den kan ge utslag i somliga grupper av sjukdomar men inte i andra. Den är åldersberoende på så sätt att dess inverkan är störst i yngre åldrar. Givetvis varierar den mellan olika yrken och sysselsättningar. Utrymmet medger inte här en ingående diskussion av denna felkälla. I detta sammanhang skall bara betonas att epidemiologi i stor utsträckning handlar om att göra jämförelser. Man jämför den grupp man studerar med något annat. Det gäller alltså att skaffa sig en pålitlig och relevant jämförelsebas. "Med vad skall jag jämföra det som jag observerar?", är en för epidemiologen ständigt återkommande fråga.

Som exempel på resultat från en historisk prospektiv undersökning skall här visas en tabell från en undersökning utförd av Hernberg och medarbetare 1973 (ref nr 10) vid en viskos/rayon-industri i Finland. Den frågeställning som undersöktes var dödlighet bland anställda som exponerats för kolsvavla (CS_2) i jämförelse med en kontrollgrupp. I tabellen nedan redovisas antalet dödsfall i den exponerade respektive icke exponerade gruppen. Värden ges för totala antalet dödsfall respektive antal dödsfall orsakade av hjärtinfarkt. Den exponerade gruppen bestod av 343 män som exponerats för koldisulfid under minst fem år under 1940- och 50-talen uppföljda under tidsperioden 1967-72. Jämförelsegruppen (kontrollerna) bestod av lika många män som haft jämförbart arbete under samma observationstid, med det förbehållet att exponering för koldisulfid inte förekommit.

Tabell 2.

<u>Dödsorsak</u>	<u>Observerade grupper</u>		
	<u>Exponerade</u>	<u>Kontroller</u>	<u>Riskkvot (exponerade kontroller)</u>
Totalt antal döda	23	9	2,7
Döda i hjärtinfarkt	16	3	5,6

Riskkvoten i tabellens högra kolumn är ett uttryck för den riskökning som belastar den exponerade gruppen vid jämförelse med kontrollgruppen. Ifråga om hjärtinfarkt är det en drygt 5-faldig ökning av risk för den grupp som här studerats. Detta är således ett exempel på den matematiska uppskattning av riskens storlek i viss dödsorsak som man kan få fram i en epidemiologisk undersökning. Man bör observera att riskkvoten 5,6 uttrycker en exakthet som kan vara vilseledande för den oinvidige. Den är i själva verket behäftad med statistisk osäkerhet beroende på att hjärtinfarkter, liksom andra sjukdomar, har en varierande förekomst bland befolkningen. Den statistiska osäkerheten brukar anges som så kallade konfidensintervall omkring värdet 5,6. Dessa intervall har inte medtagits här då tabellen införts endast för att illustrera ett resonemang om hur epidemiologiska undersökningar kan utnyttjas för att ge underlag för bedömning av riskens storleksordning.

Ett annat exempel på riskuppskattning med hjälp av prospektiva undersökningar utgör Doll's studie av lungcancer bland asbestexponerade anställda i England. Doll jämförde dödsorsakerna för 113 män som varit asbestexponerade i mer än 20 år med förväntningsvärden baserade på riksstatistik för England och Wales (ref nr 11). Från denna undersökning har följande tabell hämtats.

Tabell 3.

<u>Dödsorsak</u>	<u>Observerat</u>	<u>Förväntat</u>	<u>Risikkvot (obs/förv)</u>
Total dödlighet	39	15,4	2,5
Lungcancer	11	0,8	12,5

I tabellen ovan har införts antal fall i kolumnerna "observerat" respektive "förväntat". De observerade värdena uttrycker det som verkligen inträffat. Det är helt enkelt antalet observerade fall. De förväntade värdena är beräknade på basis av nationell statistik. Man kan av tabellen se att risken för lungcancer är för den observerade gruppen ökad med cirka 12,5. När det gäller total dödlighet är motsvarande riskökning 2,5. Även beträffande dessa värden erinras om den statistiska osäkerheten i observationer av detta slag. Riskkvoterna som ovan nämnts bör alltså för- ses med konfidensintervall som utvisar hur stor denna osäkerhetsfaktor är. Även detta är således ett exempel på underlag för bedömning av riskstorlek på basis av en epidemiologisk undersökning. Personerna som exponerats för asbest under de förhållanden som rått i England vid studieperiodens början har alltså en ökad allmändödlighet i lungcancer jämfört med genomsnittsbefolkningen i England och Wales.

Den retrospektiva undersökningen eller fall/kontrollundersökningen grundas på tekniken att jämföra miljöförhållanden hos personer med en sjukdom av intresse (fall) med miljöförhållanden hos personer som inte har den aktuella sjukdomen (kontroller). Även denna studiemodell, bör det understrykas, är beroende av att få fram longitudinell information om exponering. För varje fall kan väljas en eller flera kontroller. Denna typ av undersökningsteknik är i regel ekonomiskt betydligt mindre krävande än kohortundersökningen.

Man arbetar med mindre material. Den är särskilt lämpad för sällsynta sjukdomar. Den kan emellertid ibland med fördel även användas för förhållandevis vanligt förekommande hälsostörningar. I motsats till den prospektiva studien kan man i en fall/kohortstudie studera en hälsostörning eller sjukdom i taget. I gengäld kan man studera ett stort antal miljöfaktorer. Man bör vara klar över att den miljöinformation som krävs för genomförande av en undersökning av detta slag har historisk karaktär. Detta innebär att man är beroende av möjligheterna att få fram uppgifter om en miljö som kanske inte längre finns och som vederbörande individ vistats i tidigare. Främst är detta givetvis aktuellt ifråga om sjukdomar som yttrar sig efter lång tids fördröjning efter exponering. I analysen av en fall/kontrollstudie jämförs förekomsten av samma exponering bland kontrollstationerna. Förekomsten av miljöfaktorn bland kontrollerarna ger en uppfattning om vilken exposition som är att förvänta bland fallen i den händelse fallen saknar ett samband med den aktuella exponeringen. Uppgifter om exponering och tidigare arbetsförhållanden inhämtas som regel via intervjuer och/eller olika typer av för ändamålet konstruerade frågeformulär.

Som exempel på en fall/kontrollstudie skall här visas en tabell från en studie utförd av Hogstedt och medarbetare 1976 (ref nr 12). Den inriktades på frågeställningen om dynamitarbete (innebärande bland annat exponering för nitroglycerin och glykol) medför ökad risk för död i hjärt- och kärlsjukdom. Den informationskälla som användes för att få fram uppgifter om dödsorsaker var döds- och begravningsböcker i kyrkoförsamlingar. Fall som avlidit i hjärt- och kärlsjukdom jämfördes med fall som avlidit av annan orsak med avseende på förekomst av exponeringsfaktorn "dynamitarbete". Följande resultat framkom.

Tabell 4.

	Dynamitarbete		
	<u>Exponerade</u>	<u>Oexponerade</u>	<u>Totalt</u>
Fall	21	148	169
Kontroller	10	174	184

12,4 % av fallen var exponerade mot 5,4 % av kontrollerna.

På grundval av denna tabell kan man alltså få fram att risken för att avlida i hjärt- och kärlsjukdom var omkring 2,5 gånger större hos personer som varit samsatta i dynamitarbete än hos den kontrollgrupp som utvalts. Återigen erinras om att siffran 2,5 är behaftad med en viss statistisk osäkerhet, vilket gör att man inte bör dra alltför hårda växlar på den exakt-
het som förekomsten av ett decimalkomma kan förleda till.

Jag skall visa på ytterligare ett exempel - återigen härrörande från en frågeställning om asbest - på en epidemiologisk riskberäkning med angivande av samband mellan exponeringsnivå och risk eller, med användande av en mera teknisk term, dos/responssamband. Den är hämtad från en undersökning utförd av F. Liddell och medarbetare och publicerad 1977 (ref nr 13).

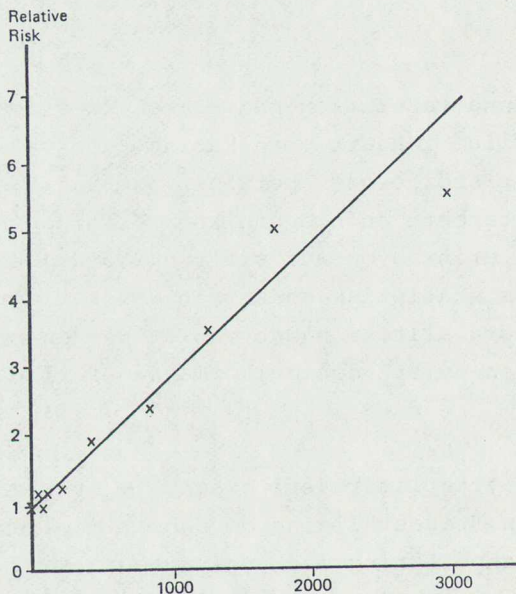
I det publicerade arbetet finns bland annat följande diagram som visar på längsaxeln ett mått på exponering och på höjdaxeln en relativ risk (RR) beräknad på det sätt som framgått tidigare i denna uppsats. Den relativa risken (RR) avser här risk att dö i lungcancer.

Som mått på exponering har här använts en skattning av expositions-nivå (angiven som koncentration i mil-

joner fibrer per kubikfot) multiplicerad med tid (angiven som år). Den storhet eller måttenhet för exponering som resulterar av denna procedur kan vi kalla för fiberår.

Den exponerade gruppen är här gruvarbetare i asbestgruvor och som kontroller har använts anställda i gruvföretagen vilka, såvitt känt, inte exponerats för asbest.

Figur 1.



Fiberår (milj fibrer/kubikfot x år)

Som synes av diagrammet kan man genom de olika punkterna i diagrammet dra en linje som visar samband mellan exponeringsnivå och relativ risk. De som har mest och längst exponering drabbas av den största risken. Detta låter självklart men är i praktiken ofta svårt att visa.

Efter denna kortfattade genomgång av grundläggande epidemiologiska begrepp innefattande de vanligen an-

vända riskmåttan och de vanligaste typundersökningarna kan det vara lämpligt att återkomma till den tidigare nämnda frågan om kombinationseffekter av asbest och tobaksrökning. Det finns många lärrika poänger i den diskussion som förts om detta samband. Det gäller sambandet mellan en miljöfaktor (asbest) och en så kallad livsstilsfaktor (rökning) vilka båda påverkar risken för lungcancer. Som åskådnings-exempel har jag valt ett arbete av Selikoff och medarbetare 1979 (referens 14). Den grupp som undersökts består av knappt 18 000 asbestexponerade isoleringsarbetare i USA. Studieperioden var 1967 - 1976. Från detta arbete har hämtats följande sammanfattande tabell.

tabell 5.

Faktorkombination	Dödlighet i lungcancer	Överdödlighet i lungcancer	Relativ risk (RR)
- R -	11,3	--	1
+ R -	58,4	47,1	5,2
- R +	122,6	111,3	10,8
+ R +	601,6	590,3	53,2

I denna tabell har den studerade gruppen indelats i fyra klasser med de faktorkombinationer som framgår av kolumnen längst till vänster. A står här för asbestexponering och R står för rökning. Kategorin A - och R - avser anställda som varken exponerats för asbest eller röker. Denna kontrollgrupp härrörde inte från gruppen isoleringsarbetare, vilket är lätt att förstå. Gruppen valdes ut och följdes upp i en separat undersökning men med en metod som möjliggjorde användning av den som jämförelsematerial i den aktuella undersökningen. För att gå tillbaka till tabellen omfattar på motsvarande sätt kategorin A + R + anställda som

exponerats för asbest vid isoleringsarbete och som röker. I kolumnen "dödlighet i lungcancer" har införts mått på dödlighet i just lungcancer som observerats i de studerade grupperna. Det mått som här använts för dödlighet är antal fall under studieperioden per 100.000 observationsår. En liten teknikalitet som bör nämnas i sammanhanget är att i tabellen gjorts en korrigerings för ålder så att de fyra kategorierna sinsemellan är likvärdiga i detta avseende.

I tabellen har under kolumnen "överdödlighet i lungcancer" angetts de dödlighetstal som överstiger 11,3. Denna nivå registrerades hos kategorin A - R - och kan därigenom betraktas som en slags grundnivå.

I kolumnen "relativ risk" har införts de olika kategoriernas risktal utgående från gruppen A - R - som indextalet 1.

Av denna tabell ser man att både miljöfaktorn asbest (A) och riskfaktorn rökning (R) har en betydande inverkan på dödlighet i lungcancer. Risken är mycket stor hos den exponerade rökaren (överrisk 590,3). Även den icke rökande asbestexponerade kategorin (A + R -) visar en betydande överrisk, låt vara att den är lägre (47,1).

Av tabellen framgår vidare en annan sak, nämligen den effekt man kan teoretiskt förvänta genom att ta bort asbest respektive rökning. Om man gör den teoretiska operationen att man i gruppen A + R + tar bort asbest så går överrisken ned från 590,3 till 111,3. Vår vinst blir alltså - med de mått som här använts - 479. Om vi däremot tar bort rökning går överrisken ned från 590,3 till 47,1 vilket ger en vinst på 543,2. Vi kan alltså konstatera att vi kan erhålla relativt stora förebyggande effekter både genom att sanera miljön och genom att eliminera rökning som riskfaktorer. Den största förebyggande effekten får man naturligt nog genom att eliminera båda två. Av intresse är emeller-

tid vidare att den förebyggande effekten av miljösa-
nering respektive ändringen av livsstil är i samma
storleksordning.

Detta förhållande kan till exempel uttryckas i form
av kvoten

$$\frac{543,2}{479} = 1,1$$

En något annorlunda bild får man fram om man inskrän-
ker sig till att enbart se på kolumnen "relativ risk".
Den kan vilseleda till tolkningen att rökningen är
den självklart överlägset viktigaste faktorn att före-
bygga i detta fall - 10,8 mot 5,2. Detta är givetvis
ett teoretiskt resonemang. I praktiken är både asbest-
exponering och rökning sådant som man inte "tar bort"
utan vidare i en studerad grupp av det här slaget.
Med exemplet vill jag bara betona att om man önskar
föra en på vetenskapliga fakta baserad diskussion om
den relativa betydelsen av den ena eller andra faktorn
så fordras data av detta slag. Exemplet illustrerar
även det nödvändiga i att se till tillgängliga upp-
gifter om såväl incidens som relativ risk.

De olika typerna av epidemiologiska studier har för-
respektive nackdelar. Det är svårt att ange regler
för vilken av dem som är att föredra i olika problem-
situationer. Det bör dock observeras att i en prospek-
tiv (kohort) studie inriktar man sig som regel på en
enda typ av exponering och dess eventuella samband
med många olika typer av sjuklighet. I de retrospek-
tiva (fall/kontroll) undersökningarna kan man inrikta
sig på flera olika typer av exposition och deras even-
tuella samband med en typ av sjukdom eller exposition
och deras eventuella samband med en typ av sjukdom
eller hälsostörning åt gången. Frågan om val av under-
sökningmetod avgörs av frågeställningens natur, vad
man känner till från andra delar av litteraturen om
sjukdomens respektive expositionens karaktäristika
och hur vanligt förekommande den sjukdom eller den

exponering är som hypotesen gäller. Andra faktorer av betydelse är vilka informationskällor som står till buds om vilka personella och tekniska resurser och ekonomiska medel som ställs till förfogande för undersökningens utförande. Ibland kan det även finnas tidsmässiga krav på undersökningen innebärande krav på snabbhet. Även sådana krav kan spela roll i val av metod. Som generell regel gäller att man bör, där så är möjligt, lägga upp sin undersökningsplan så att den hypotes man är ute för att testa kan undersökas med såväl retrospektiva som prospektiva metoder.

För den som är intresserad att förkovra sig ytterligare i hur epidemiologiska undersökningsmetoder kan tillämpas på arbetsmiljöproblem vill jag rekommendera till läsning en översiktsartikel skriven av Sven Hernberg 1980 (ref nr 15).

9. BERÄKNING AV RISKUTFALL I BEFOLKNINGEN

I den översiktliga framställning som tidigare getts har behandlats centrala begrepp i epidemiologin som incidens, relativ risk (RR) och dosens inverkan på risk (dos/respons). Om den exponerade gruppens storlek är känd och likaså den på gruppen tillämpliga relativa risken (RR) och därtill incidensen för sjukdom eller dödsorsak man är intresserad av, så kan man teoretiskt uppskatta det antal sjuka eller döda i hela befolkningen som kan tillskrivas exponeringen. Försök till skattningar av detta slag görs ibland i både vetenskaplig debatt och i den allmänna miljödebatten. Detta kan göras med följande principformel.

(Uppmätt relativ risk - 1) x (åldersstandardiserad incidens) x (antal exponerade personer).

I denna formel skall - som synes - den uppmätta eller registrerade relativa risken minskas med talet 1 utgående ifrån antagandet att 1 står för den risk som

finns i befolkningen helt bortsett från den aktuella riskfaktorn.

Vid betraktandet av denna formel inser man snabbt att uppskattningar av detta slag i praktiken är behäftade med stor osäkerhet. Dess användning måste grundas på antagandet att tillräckliga och tillförlitliga uppgifter finns om alla de tre ingående komponenterna relativ risk, incidens och storlek av exponerad grupp. I praktiken har man inte denna information. De exponerade gruppernas storlek och de relevanta risktalen för de olika exponeringsnivåer som är eller kan vara aktuella är okända. Därtill kommer att var och en av de ingående komponenterna innehåller osäkerhetsfaktorer och formelns användning innebär att de multipliceras. I försök att beräkna antal sjukdomsfall som är hänförliga till viss typ av exponering - exempelvis i arbetsmiljön - måste man därför acceptera att man i praktiken rör sig med skattningar. Exakta beräkningar är svåra att göra.

I miljödebatten har under senare år då och då förekommit meningsutbyten över hur många fall av en viss sjukdom som orsakas av miljön i allmänhet eller arbetsmiljön i synnerhet. Det är främst cancersjukdomarna som varit aktuella i de diskussioner som förts. Av denna anledning kan det vara motiverat att erinra om de grundelement som bör ingå i en diskussion om hur stor andel av en befolknings sjuklighet som kan tillskrivas miljöförhållanden eller någon särskild komponent av miljön.

Generellt gäller i alla bedömningar av risk - oavsett om frågan gäller en totalbefolkning eller någon definierbar del av densamma att man i riskbedömningar ser på såväl relativ risk som sjukdomens förekomst, den senare uttryckt i incidens. Om vi har en mycket sällsynt sjukdom för vilken den relativa risken 5- eller

kanske 10-dubblas på grund av miljön så resulterar detta fortfarande i ett förhållandevis litet antal sjukdomsfall. Om vi däremot har en sjukdom som är vanlig i befolkningen så kan redan en måttlig ökning av risken - säg från 1 till 2 - resultera i ett stort antal fall.

10. SAMBANDSBEGREPPET

Allmänt i naturvetenskaplig och medicinsk forskning gäller att orsakssamband är lättast att studera i rent experimentella försökssituationer. Man väljer en uppsättning metoder som anpassas till den frågeställning som studeras och tillämpar dem under laboratorieförhållanden. Forskaren har i en sådan situation alla i sammanhanget väsentliga betingelser under kontroll och kan manipulera en faktor i taget på ett definierbart och mätbart sätt. En viktig del av försöksmodellen är då en mätmetod med vilken man på ett pålitligt sätt avläser effekten av det som man gör. Modellen är konstruerad för just ett sådant ändamål.

Inom epidemiologin är förutsättningarna väsentligt annorlunda. Man karaktäriserar därför ofta epidemiologiska undersökningar som observationella, vilken term skall ses som motsats till experimentella enligt ovan. Man observerar ett skeende som man själv inte kan påverka. Detta innebär att man måste försöka hitta undersökningsbetingelser som efterliknar ett naturligt förekommande experiment. Man är hänvisad till att observera grupper av människor i yrken eller i kontakt med någon arbetsmiljöfaktor och till att på bästa sätt bilda sig en uppfattning om deras hälsoförhållanden. Som tidigare framgår är epidemiologins grundprincip att jämföra hälsoförhållanden i grupper som exponeras för en studerad faktor med grupper som inte exponeras för samma faktor. Det som medför tolkningssvårigheter är ofta att de observerade grupperna skiljer sig åt, dels ifråga om den speciella faktor man studerar, dels i andra avseenden. Personer i olika yrken eller arbetsmiljöer kan uppvisa skillnader ifråga om livserfaren-

het, utbildning, bostadsort, personlig livsstil med flera faktorer som kan påverka hälsosituationen eller risken för olika sjukdomar. Vidare kan olika yrken attrahera personer med olika hälsomässiga förutsättningar. Dessa omständigheter resulterar i svårigheter att med vetenskaplig säkerhet peka ut en faktor som orsak till det man iakttar i de studerade grupperna.

Flertalet epidemiologiska undersökningar syftar i praktiken till att påvisa ett samband mellan en sjukdom och en studerad faktor. Denna faktor kan vara till exempel en miljöfaktor. Påvisandet av ett sådant samband kan ses som det första steget i en analys av sjukdomens orsaker. Om man lyckas påvisa ett sådant samband är nästa steg i analysen en närmare granskning av innebörden i detta samband.

För att exemplifiera kan vi tänka oss situationen där bland de anställda i en viss typ av industri eller i en bestämd yrkeskategori inträffar ett antal fall per år av en sjukdom. Vi utgår vidare från att denna sjukdom även förekommer i den allmänna befolkningen. Vi kan vidare tänka oss att andelen insjuknade i den aktuella yrkesgruppen eller kategorin anställda är högre än vad man kan förvänta utgående ifrån kännedom om sjukdomens förekomst i allmänbefolkningen. Detta förhållande kan i och för sig inte godtas som ett orsaks-samband mellan den studerade faktorn - i detta fall yrkesgruppens egenskaper - och sjukdomen. Flera frågor måste diskuteras före ett sådant godtagande. Översiktligt kan frågorna sammanfattas som:

- Kan det observerade sambandet bero på en slump?
- Kan andra faktorer än just den faktor man studerar förklara sambandet (så kallat indirekt samband)?
- Finns det någon felkälla i den information man använt eller den datainsamlingsteknik som utnyttjats i undersökningen och som kan förklara sambandet (så kallat falskt samband)?

Den första frågan, den möjliga inverkan av slumpfaktorn, är vetenskapligt sett av central betydelse. Den studerade gruppens storlek och variationer i den studerade sjukdomens förekomst i allmänbefolkningen spelar roll för en sådan diskussion. Ju mindre den studerade gruppen är och ju större variationen i förekomst som finns desto större är möjligheten att det observerade sambandet beror på en ren tillfällighet. Sannolikheten av att ett observerat samband är helt och hållet orsakat av slump kan uppskattas med statistisk testning. Det finns flera metoder härför och valet av metoder måste anpassas till den aktuella frågeställningen och vilka slag av data som undersöks.

I analysen av data i en epidemiologisk undersökning används statistiska metoder och tillämpas statistisk teori. Det är därför oundgängligen nödvändigt att epidemiologiska undersökningar planeras och genomförs i samarbete med statistisk expertis eller i varje fall med personer som har god statistisk skolning - och helst även erfarenhet av statistikens tillämpningar i epidemiologiska sammanhang. Ett misstag som alltför ofta begås är att statistisk konsultation söks först då det börjar bli dags att analysera redan insamlade data. Detta är för sent. Studieuppläggning, datainsamling och mätmetoder kan vara på många sätt illa valda, defekta eller felaktigt utförda innebärande att en aldrig så skicklig analys inte kan reparera eller kompensera vad som redan skett. Den statistiska specialkunskapen måste vara med redan från början.

Lika viktigt som att undersöka och uppskatta slumpfaktorns sannolikhet är att granska frågan om det observerade sambandet kan bero på någon annan faktor än den man studerar. Om de grupper som jämförs skiljer sig ifråga om förekomst av en ytterligare faktor eller egenskap - alltså utöver den miljöfaktor man studerar - som inverkar på risken att få sjukdomen, kan detta resultera i ett så kallat indirekt samband. Detta

skall inte förväxlas med ett äkta orsakssamband. Det finns i den vetenskapliga litteraturen många exempel på att faktorer som ålder, bostadsort, rökvanor och andra karaktäristika i de studerade grupperna gett upphov till samband som inte har med den studerade frågeställningen att göra. Det är väsentligt att i en epidemiologisk undersökning ta hänsyn till faktorer som kan leda till sådana indirekta samband. Det finns slutligen även exempel på att felaktigt använda metoder och okritiska val av informationskällor resulterat i falska samband.

Graden av säkerhet som dras i en epidemiologisk utredning är beroende av i vilken utsträckning man kan avvisa och kontrollera alternativa förklaringar. Ju mer välkontrollerad en undersökning är och ju mer de betingelser under vilka den utförts liknar ett naturligt förekommande experiment desto bättre kan man underbygga tolkningen av att ett påvisat samband bör betraktas som orsakssamband. I ett sådant läge kan man alltså på goda grunder avvisa invändningar att sambandet är slumpbetingat, indirekt eller falskt. På basis av sådana överväganden kan man således göra gällande att det påvisade sambandet är att betrakta som ett äkta orsakssamband.

Det är av central betydelse att ställningstagande till frågan om ett påvisat samband är att betrakta som orsakssamband görs på basis av bästa tillgängliga information. Beslut av betydelse i hälsofrågor av många slag måste ofta göras på basis av observationella undersökningar. Man måste därför ha en så klar uppfattning som möjligt om den kunskap och de antaganden som besluten grundas på.

Det kan inte nog understrykas att epidemiologiska undersökningar tagna i och för sig inte kan bevisa - i strikt och logiskt bindande mening - ett orsakssamband. Icke-experimentella studier, till vilka hör bland

annat epidemiologiska undersökningar, räcker helt enkelt inte till för det. Däremot kan man på basis av väl utförda epidemiologiska undersökningar bedöma sannolikheten av ett äkta orsakssamband. Man bör dock vara klar över denna distinktion. Orsakssamband är något som bedöms, det bevisas inte.

För balansens skull skall här tilläggas att även experimentella undersökningar har sina ofullkomligheter i bevisföringen av orsaksmekanismer och orsakssamband. Det faller utanför syftet med denna uppsats att gå in på vetenskapsteoretiska utläggningar kring frågan om vad som menas med en vetenskaplig sanning. Det räcker med att konstatera att experimentella undersökningar är lättare att utföra under kontrollerade betingelser än ickeexperimentella.

De karaktäristika som ofta används i beskrivningar och diskussioner om sambandets art är:

- styrka
- konsistens
- tidssamband
- biologisk trovärdighet.

Beträffande ett sambands styrka gäller allmänt att ju starkare ett samband är, mätt i statistiska mått, desto högre är sannolikheten att ett orsakssamband föreligger.

Styrkan i ett samband kan förenklat uttryckas som ett mått på sjukdomens förekomst i den exponerade gruppen jämfört med sjukdomens förekomst i en grupp som inte är exponerad. Med exponering avses här kontakt med den faktor i miljön som man misstänker vara en sjukdomsorsak. Ju större denna skillnad är, mätt i statistiska mått, desto högre är sannolikheten av ett orsakssamband. Svaga eller måttliga samband visar sig ofta ha andra förklaringar än den man trodde på från början.

De riskkvoter som framgått av tabellerna 2 till 5 i tidigare text uttrycker de påvisade sambandens styrka. Ju högre riskkvot desto starkare samband.

Tidigare har nämnts betydelsen av att man med vedertagna statistiska metoder söker bilda sig en uppfattning om slumpfaktorns inverkan. Denna uttrycks ofta i så kallad statistisk signifikans. När man bedömer en beräkning av statistisk signifikans, som uttryck för sannolikheten av ett slumpmässigt utfall, är undersökningens storlek en faktor som bör beaktas. Om man har en mycket stor prospektiv undersökning av hypotesen att det finns ett samband mellan säg riskfaktor A och sjukdom B och denna resulterar i en riskkvot på, låt oss säga, 1,5 så är det mycket sannolikt att denna i statistisk testning visar sig vara höggradigt signifikant på 1 %-nivå. Detta innebär med andra ord att sannolikheten för att få ett sådant resultat på grund enbart av en slump är mindre än 1 %. Av detta skall inte dras den felaktiga slutledningen att ett orsakssamband föreligger mellan faktor A och sjukdom B. Ett litet systematiskt fel i datainsamlingen kan, om det inte observeras, väl orsaka en riskkvot på 1,5 och den statistiska signifikansen uppstår lätt eftersom man i undersökningen opererar med stora tal. Om sjukdomen B är lungcancer kan till exempel en snedfördelning av rökvanor i de observerade grupperna - innebärande att den grupp som exponeras för faktor A innehåller ett stort antal rökare - förklara en riskkvot på 1,5. Däremot måste det, för att fortsätta exemplet, till en extrem snedfördelning av just rökvanor för att förklara en riskkvot på 6 å 7. Man bör alltså i en bedömning av sambandets styrka se på riskkvotens storlek, de studerade gruppernas storlek och graden av statistisk signifikans i observerade skillnader.

En ytterligare faktor som påverkar bedömningen av ett sambands styrka är om samband mellan en miljöfaktor och effekt kan visas på flera nivåer av exponering.

Tidigare i texten har beskrivits exempel på hur sådana samband kunnat demonstreras. Om man kan i en epidemiologisk studie visa hur, förenklat uttryckt, låga grader av exponering ger liten effekt (= riskökning) och högre grader av exponering för samma faktor ger motsvarande ökning av effekt (= riskökning) utgör detta stöd för styrkan i ett samband. Det talar även för att det påvisade sambandet är ett äkta orsakssamband. En toxikolog skulle kalla detta för ett dos/responssamband.

Konsistens innebär att sambandet kan påvisas i flera sammanhang och helst med användning av olika metoder. Ju oftare man kan påvisa sambandet under olika förhållanden och på olika studerade grupper, desto högre är sannolikheten att sambandet kan betraktas som ett äkta orsakssamband. Samband som beror på en ren slump brukar inte stå sig i upprepade undersökningar.

När det gäller tidssamband är det väsentligt att hålla i minnet att i ett äkta orsakssamband föregår exponeringen eller den händelse som man misstänker som orsak den sjukdom man registrerar. Detta kan låta som något självklart men i praktiken är det ibland förenat med svårigheter att klarlägga vilket som kom först av exponering respektive sjukdom.

Biologisk trovärdighet innebär allmänt att sambandet skall överensstämma med kända fakta om egenskaperna hos den faktor och karaktäristika hos den hälsostörning man studerar. Ett ställningstagande till biologisk trovärdighet beror alltså på kunskapsläget även inom andra ämnen än epidemiologin. Allmänt kan konstateras att samband som står i direkt konflikt med eller som inte stämmer överens med hittills kända fakta bör synas särskilt noga innan de godtas som äkta orsakssamband.

Man bör alltså hålla i minnet att epidemiologin är beroende av kunskaper och erfarenheter inom många vetenskapliga specialområden. Både i formuleringen av hypoteser och problemställningar och i slutsatsdrag-

ning och tolkning av undersökningarna utnyttjar man information från dessa specialområden. Det är detta som gör att epidemiologin i sin praktiska tillämpning på frågor om miljö och hälsa kan betraktas som tvärvetenskap.

I ett ställningstagande till en epidemiologisk undersökning eller en epidemiologisk frågeställning för att få fram en riskbedömning bör man sammanfattningsvis söka besvara följande frågor:

- Hur säkert är det påstådda eller misstänkta sambandet?
- Hur stor är riskökningen, t ex mätt i relativ risk?
- Hur många sjukdomsfall kan tillskrivas det påvisade sambandet?
- Hur allvarlig är den sjukdom eller hälsostörning som frågan gäller?

11. RESULTATLÖSA UNDERSÖKNINGAR

I föregående textavsnitt har diskussionen gällt frågan om en kritisk granskning av sambandsförhållanden där sådana framkommit i epidemiologiska studier. Det är på sin plats att här även kort kommentera frågan om hur man skall se på "negativa" eller resultatlösa studier. Det händer av och till att det görs gällande att samband mellan låt oss säga miljöfaktor A och sjukdomen B inte existerar och som stöd för uppfattningen åberopas utförda epidemiologiska undersökningar. I ett sådant läge gäller principen att negativa undersökningar skall granskas lika förutsättningslöst som undersökningar som gett så kallade positiva resultat. Härvid kan det vara värt att hålla i minnet att det är ytterligt svårt, för att inte säga omöjligt, att bevisa frånvaron av låt oss säga ett svagt samband mellan en viss miljö och en viss sjukdom i epidemiologiska undersökningar. Härför skulle krävas en mycket stor - närmande sig oändligt stor - studie.

Om man skall dra slutsatser eller göra sannolikhetsbedömningar av negativa epidemiologiska studier finns därför som första krav att studien skall vara stor i meningen att den omfattar ett stort antal individer och helst även omspänna en lång tidsperiod. Det sistnämnda är av särskild vikt ifråga om sjukdomar som uppträder först efter lång tid. Vidare skall mätmetoder som används för gradering av exponering och klassificering av hälsostörning eller sjukdom vara tillräckligt känsliga. En stor studie som görs med okänslig mätmetodik kan väl undgå att påvisa ett samband även om ett sådant skulle existera.

I verkligheten utgör så kallade resultatlösa eller negativa studier inget stort problem, i varje fall inte ett stort kvalitetsproblem. Det är betydligt vanligare att undersökningar med positiva resultat publiceras än undersökningar som utfallit negativt. Det finns säkerligen en hel del negativa studier som aldrig kommer till allmän kännedom. Lika fullt förekommer att resultatlösa studier används som underlag i praktiska beslut som gäller till exempel miljöproblems lösande. Som allmän regel bör gälla i sådana fall att den bakomliggande studien granskas kritiskt oavsett resultatet är positiva eller ej eftersom de bedöms ha relevans för en praktisk frågeställning. Granskningen bör omfatta studien i sin helhet, d v s problemdefinition och hypotesformulering, undersökningens uppläggning, informationskällor, datainsamlingsteknik, mätmetoder, statistisk analysteknik, tolkning och slutledningar. Det finns i sådana sammanhang ingen anledning att behandla negativa studier annorlunda än studier där positiva resultat framkommit.

Sven Hernberg har i en artikel 1980 utförligt diskuterat bland annat frågan om resultatlösa eller negativa studier (ref nr 16). Se även artikel av Bengt Källén 1981 (ref nr 17).

12. SAMBANDSFRÅGANS PRAKTISKA ASPEKTER

Ställningstagandet ifråga om ett påvisat samband mellan en miljöfaktor A och en hälsostörning B är att uppfatta som äkta orsakssamband utgör en kritisk punkt i vetenskaplig slutsatsdragning. Därav följer också att den har stor betydelse för de praktiska åtgärder som ställningstagandet kan leda till. En frågeställning av lika stor principiell räckvidd är frågan om hur generellt sambandet skall uppfattas om det är ett äkta orsakssamband. Om ett äkta orsakssamband påvisats inställer sig en viktig följdfråga som gäller hur relevant sambandet är för andra grupper än de som hittills studerats. Det samband som påvisats gäller strängt taget och i första hand just de grupper som utvalts för undersökningen med beaktande av deras speciella hälsomässiga förutsättningar och vilka miljöförhållanden som de utsatts för. I vilken utsträckning ett samband som konstaterats i en grupp kan direkt överföras till andra grupper som på annat sätt och i annan grad exponeras för samma faktor är en fråga om vetenskapligt och praktiskt omdöme.

Dessa frågor, sambandets äkthet respektive relevans, har direkt praktiska aspekter. Om ett samband mellan en miljöfaktor och en sjukdom inte är ett äkta orsakssamband kan man inte utgå ifrån att en förebyggande åtgärd som riktas mot faktorn eliminerar sjukdomen. Naturligtvis kan det hända att den verkliga orsaksfaktorn påverkas av tekniska förändringar men säker kan man inte vara. Det beror på hur starkt kopplad den verkliga orsaken är till de förhållanden som de tekniska åtgärderna riktas mot.

Även frågan om relevans har en praktisk sida. Om man i epidemiologiska undersökningar påvisar ett samband mellan en miljöfaktor och en sjukdom och om man efter

granskning av tillgänglig kunskap i berörda vetenskapsområden kommer till att det rör sig om ett äkta orsakssamband inställer sig frågan för vilka grupper miljöfaktorn är att betrakta som en verklig hälsorisk. Man kan illustrera detta med exemplet lösningsmedel och sambandet mellan exponering för lösningsmedel och vissa neuropsykiatriska störningar. Detta har behandlats utförligt i INRA-utredningens betänkande (SOU: 11). Om man accepterar att det finns ett sådant samband bör man komma ihåg att det visats gälla ifråga om relativt höggradig exponering. Att man i undersökningarna inriktat sig på just höggradig exponering betingas av effektivitetsöverbäganden. Sambandet är helt enkelt lättare att visa i en höggradig exponerad grupp än i en lågexponerad. En omedelbar följdfråga är emellertid - fortfarande om man accepterar sambandet som äkta - om varje form av kontakt med lösningsmedel är förenat med samma risk. Rent förnuftsmässigt är det naturligtvis inte så. Man kan, om man iakttar god yrkeshygien och vidtar skyddsåtgärder umgås med lösningsmedel utan att detta innebär risk. Om man på varje form av kontakt med lösningsmedel tillämpar riskberäkningar som grundas på undersökningar av höggradigt exponerade personer så bör man vara klar över att resultatet blir en överskattning av risk. Man bör alltså beakta det tidigare beskrivna generella sambandet mellan dos och respons (exponering och risk/effekt) Det finns i vårt arbetsliv och i vårt vardagsliv många situationer där lösningsmedel kommer till användning. Den praktiska frågan gäller vid vilken grad av exponering risken uppträder. Någonstans går, vid sjunkande grad av exponering, den reella risken över i en teoretisk risk. Det är en svår och inte sällan kontroversiell bedömningsfråga att avgöra var denna omslagspunkt inträffar. Det är också en fråga om vilka säkerhetsmarginaler man önskar arbeta med. En sådan diskussion påverkas givetvis av vilken typ av hälsostörning som frågan gäller. En allvarlig och livs-

hotande risk bedöms naturligen strängare än någon som snarare kan rubriceras som en komfortstörning. En stor och allvarlig risk resulterar naturligen i ett större krav på skyddsmarginal.

Det finns inga fasta regler om hur och när sådana ställningstaganden skall göras. Avgörande faktorer är kvalitet hos beslutsunderlaget och kunskaper och attityder hos dem eller de grupper som har att ta ställning. Man kan inte heller bortse ifrån att de praktiska följderna av eventuella beslut här spelar roll. Under alla omständigheter bör man vara medveten om att det finns ett avsevärt utrymme för subjektivitet när det gäller att fixera den punkt i en tillväxande kunskapsmassa där man anser att övervägande skäl talar för att ett påtalat samband utgör ett äkta orsakssamband. Det är delvis en kunskaps- och utbildningsfråga. Det är emellertid också i stor utsträckning en attitydfråga. Vissa kräver omfattande material av bevisning. Andra nöjer sig med mindre. Det kan, närmast som ett kuriosum, nämnas att vid slutet av 70-talet fortfarande publicerades artiklar i den vetenskapliga litteraturen där man ifrågasatte sambandet mellan tobaksrökning och lungcancer. Detta samband har i övrigt sedan 20 år accepterats som ett äkta orsakssamband i den vetenskapliga debatten.

13. UTBILDNINGSFRÅGAN OCH INFORMATION OM SAMBANDSFRÅGOR

Som framgått ovan kan det konstateras att beslut ifråga om samband mellan en miljöfaktor och en sjukdom endast undantagsvis kan göras på basis av enbart en enda epidemiologisk undersökning. Normalt måste en sådan bedömning grundas på ingående granskning av tillgänglig kunskapsmassa inom alla berörda vetenskapsområden. Denna omständighet är viktig att beakta i diskussioner om hur information om utveckling av den vetenskapliga kunskapsfronten skall förmedlas till arbetstagarna. Den innebär att olika enskilda personer och specialister kan på grundval av olika grundmate-

rial och olika tolkningar av detta material dra olika slutsatser i sambandsfrågor. Frågan om samband finns eller är rimlig att anta besvaras alltså olika beroende på vem som blir tillfrågad. Likaså gäller detta frågan om sambandets giltighet eller relevans för andra grupper än de som studerats. Detta har till följd att den som är intresserad av att få frågan be-lyst ofta har att välja mellan motstridiga besked. En sådan situation kräver, för att kunna hanteras på ett konstruktivt sätt, en viss utbildningsnivå eller i varje fall vissa förkunskaper hos den som har att ta ställning. Om denna förutsättning saknas riskerar man en blockering och handlingsförlamning inför motstridig information. I det mycket förvirrade läge som kan uppstå då motstridig information föreligger har informationens trovärdighet - med den koppling detta har till informatörens trovärdighet - stor betydelse. Den avgör om informationen godtas, förkastas eller ignoreras. Situationen ställer således krav på den enskilda individen, något som beskrivits och diskuteras av bland annat Marianne Frankenhaeuser 1974 (ref nr 18).

I praktiken innebär ett ställningstagande i en sambandsfråga därför ett ställningstagande till en total kunskapsmassa och inte till en enda epidemiologisk studie. Härvid är det viktigt att beakta att olika grupper i samhället har varierande förmåga och kapacitet att göra sådana ställningstaganden. Högutbildade grupper har på sätt och vis ett gynnsamt läge i förhållande till lågutbildade. De har lättare på basis av den bakgrundsinformation de besitter och på grund av sin skolning att ta emot ny information. De har en bättre beredskap för att sovra den och sätta in den i ett sammanhang där den är meningsfull. Den nya kunskapen eller informationen knyter an till en redan befintlig fond av kunskaper och begrepp. För den högutbildade är problemet i första hand mängden

av information. Mängden kan vara så stor att den enskildes kapacitet inte räcker till, något som i och för sig kan resultera i en stressituation. Problemet här är närmast ett kapacitetsproblem och inte ett metodproblem.

För de grupper i samhället som är lågutbildade är problemet ett annat. Det är inte för mycket information. Det är istället mängden av osorterade, fragmentariska, mer eller mindre relevanta och meningslösa uppgifter. Personer som saknar en systematiskt och skolmässigt uppbyggd kunskap har svårt att sortera den ström av uppgifter och fragment av information från vetenskapsvärlden som via tidningar och radio/TV når dem. Man nödgas konstatera att det är i praktiken ogörligt för lekmän att absorbera hela den komplexa struktur och blandning av kunskaper, tolkningar, påståenden, teorier, framtidsvisioner och spekulationer som i en ständig ström kommer från vetenskapsvärlden. Det är inte lätt för den oinvidige eller fåkunnige att orientera sig och bedöma vad som är vad. I skymningen är ju, som det sägs, alla katter grå. Även personer med avancerad skolunderbyggnad kan ha svårt. Problemet är här att få fram det som är meningsfyllt i denna mängd. De fragment av denna komplexa mängd som sipprar ut via allmänna nyhetsmedia räcker inte som material för riskbedömningar. Hela massan kräver bearbetning för att på ett systematiskt sätt sammanfogas till information. Från avnämarens - i detta fall den enskilde anställdes - synpunkt är kravet på information att den skall vara relevant, begriplig och trovärdig. En förutsättning för sådan bearbetning - alltså i syfte att ge informationen just dessa kvaliteter - är en aktiv medverkan från avnämaren. Om avnämaren eller informationskonsumenten inte deltar aktivt i att välja och dra ut relevant information från den stora mängden av uppgifter finns risk att denna mängd för honom/henne kvarhåller sin karaktär av osystematiskt bakgrundsbrus.

Under alla omständigheter skall man vara klar över att alla vetenskapliga data som kan åberopas i en diskussion om epidemiologiska sambandsfrågor i praktiken inte kan spridas till lekmän. Det är nödvändigt att göra ett urval och en bearbetning så att man får fram just relevant, uttolkad och begriplig information. Man bör alltså vara klar över distinktionen mellan data och information. Det är vidare en fråga om att höja utbildningsnivån och därmed den psykologiska och inlärningsmässiga beredskapen hos de slutliga avnämarna för information så att de kan ta emot den och aktivt medverka i urvalet och bearbetningen av densamma. De problem man står inför är således frågan om hur gallringen skall ske och hur bearbetningen skall göras för att resultera i just relevans, begriplighet och trovärdighet. Det är vidare en fråga om hur man skall gå tillväga för att höja utbildningsnivån i syfte att skapa förutsättningarna för den nödvändiga aktiva medverkan från de anställdas sida. Först som sist är det viktigt att framhålla att diskussionen inte kan inskränkas till att gälla hur vetenskapliga arbeten skall återföras till de anställda. Vad det gäller är hur systematiserad och granskad information om tillgänglig kunskap skall föras ut till dem det angår. Det handlar emellertid lika mycket om att skapa faktiska utbildningsmässiga förutsättningar för en aktiv medverkan från de anställdas sida. Denna medverkan krävs för att skapa den tvåvägsprocess ur vilken information uppstår. Den krävs även för att det urval av information - som i praktiken är en oavvislig nödvändighet - skall vara relevant. Med relevant urval avses då information som svarar mot de anställdas behov.

Referenslista

1.
Ast. D.B och Schlesinger ER.
The conclusion of a ten-years study of water fluoridation.
American Journal of Public Health 46:265-271. 1956
2.
Baracci, R.
Asbestos and Lungcancer. An analysis of the epidemiological evidence on the asbestos - smoking interaction.
International Journal of Cancer 20:323-331. 1977
3.
Selikoff, I., Hammond E.B.
Multiple riskfactors in environmental cancer.
"Persons at High Risk of Cancer" (Ed: J. Fraumeni)
Academic Press, New York 1975
4.
Rosén, M.
Kan vi kartlägga den lokala befolkningens hälsoförhållanden?
En översikt av tillgänglig registerstatistik.
Socialmedicinsk tidskrift nr 4-5, sid 246-251. 1981
5.
Cancer Incidence in Sweden 1975 and 1976.
National Board of Health and Welfare. The Cancer Registry. 1980
6.
Medicinsk födelseregistrering 1977 och 1978.
Socialstyrelsens statistik.
Statiska meddelanden HS 1981:2. Sveriges officiella statistik.
7.
Occupational mortality 1970-1972.
Her Majesty's Stationary Office, London 1978.
(Decennial suppl. Office of population censuses and surveys.
Series DS no 2.)
8.
Cancerrisk och miljöfaktorer. En undersökning baserad på det nyinrättade Cancer-miljöregistret. Rapport till arbetarskyddsfonden. Socialstyrelsen.
Cancer-miljöregistret. 1980
9.
Mausner, J., Baher, A.
The Search for Causal Relations: Observational Studies.
Kapitel ingående: Epidemiology - An introductory Text.
Saunders Co (Philadelphia, London, Toronto) 1974

10.
Hernberg, S., Nurminen, M., Tolonen, M.
Excess mortality from coronary heart disease in viscose - rayon workers exposed to carbon disulfide. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 10:93-99. 1973
11.
Doll, R.
Mortality from lungcancer in asbestos workers. British Journal of Industrial Medicine. 12:81-86. 1955
12.
Hogstedt, C., Axelson, O.
Nitroglycerine - nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebra vascular disease among dynamite workers. Journal of Occupational Medicine 19:675-678. 1977
13.
Liddell, F.D.K., Mc Donald, J.C., Thomas, D.C.
Methods of cohort analysis: appraisal by application to asbestos mining. Journal of Royal Statistical Society 140, sid 469. 1977
14.
Hammond, C., Selikoff, I., Sedman, H.
Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Artikel införd i "Health Hazards of Asbestos Exposure" Annals of the New York Academy of Sciences. Vol 330 sid 473-490. 1979
15.
Hernberg, S.
"Epidemiology in Occupational Health"
Kapitel ingående i: Developments in Occupational Medicine. (Ed. Carl Zenz) Year Book Medical Publishers Chicago, London 1980
16.
Hernberg, S.
Evaluation of epidemiologic studies in assessing the long-term effects of occupational noxious agents. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. Vol. 6, sid 163-169. 1980
17.
Källén, B
Miljöfaktorer och fosterskada - bakgrund och beslutsmodell. Läkartidningen. Vol 78, sid 3123-3127. 1981.
18.
Frankenhaeuser, M.
Man in Technological Society. Stress, Adaptation and Tolerance Limits. Reports from the Psychological Laboratories. Stockholm University. Suppl 26. Dec 1974.

VÄRDERING AV KEMISKA HÄLSORISKER I ARBETS-
MILJÖN. ALLMÄN-TOXIKOLOGISKA SYNPUNKTER

av Jörgen Bäckström

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

1950

1951

1952

1953

1954

1955

1 KEMISKA HÄLSORISKER

I allt vi gör finns en risk, stor eller liten. Det är t o m en risk i att inte göra något. Även i vårt umgänge med "kemiska" ämnen, naturliga såväl som syntetiska, möter vi risker, stora som små. Säkerheten med ett ämne är följaktligen snarare ett uttryck för att en riktig hantering av ett ämne är förenad med små risker, än att ämnet är riskfritt. Det finns inga riskfria ämnen, det finns bara riskfria sätt att hantera dem. Risken med ett ämne är i sin tur ett mått på sannolikheten och graden av skada och är en funktion av ämnets egenskaper och vår kontakt med det.

Långt tillbaka utgjordes risken för skador på hälsan, orsakade av kemiska ämnen, främst av naturligt förekommande ämnen i t ex giftiga växter och giftiga djur. Idag är intresset för kemiska hälsorisker främst riktat mot de ämnen som människan själv producerar, produkter av typen industrikemikalier, livsmedelstillsatser, bekämpningsmedel och läkemedel.

Intresset för de industriellt framtagna "kemikalierna" är i och för sig berättigat. Däremot måste ifrågasättas om det inte blivit något ensidigt och lett till glömska när det gäller de naturliga "kemikalierna" som inte sällan är betydligt större realiteter då det gäller skador på hälsan än många syntetiska ämnen. Våra födoämnen t ex - i sig själva och utan tillsatser från mänsklig hand - representerar den största variationen och mängden av främmande kemikalier som vi överhuvudtaget får i oss. Kemikalier som i många fall ingalunda är ga-

ranterat giftfria och som inte sällan involverar sådana riskaspekter som cancer, mutationer och fosterskador. Det har t ex uppskattats att hälften av alla cancerfall skulle kunna ha sin upprinnelse i faktorer i födan - naturligt förekommande ämnen eller ämnen som bildats vid födans tillagning. Onekligen stäms man därför till eftertanke då man beaktar att en 50-åring under årens lopp, räknat i torrsubstans förtärt uppemot 8 ton mer eller mindre naturliga kemikalier, må vara under beteckningen livsmedel.

Om vi återvänder till de av människan producerade ämnena, måste vi som en av orsakerna till det stora intresse som ägnas dem erkänna att hanteringen av dessa ämnen, genom okunnighet, oförstånd eller oförsiktighet inte så sällan kunnat orsaka skador på vår hälsa, ibland med katastrofala följder. Massförgiftningar har t o m inträffat. Som exempel kan nämnas triortocresylfosfat (TOCP) som genom inblandning i en alkoholdryck i USA och matolja i Marocko orsakade förlamningar hos 16 000 respektive 10 000 människor. Sulfanilamidelixiret i USA, i vilket sulfanilamid lösts i dietylenglykol, orsakade ett drygt 100-tal människors död innan det stoppades.

Thalidomid, i Sverige känd under namnet Neurosedyn, orsakade att mer än 8 000 barn föddes med olika missbildningar. Emulgatorn "ME 18" i det s k Planta-margarinet gav upphov till hudutslag och feber hos uppskattningsvis 100 000 människor. Arbetarskyddsstyrelsens gränsvärdeslista upptar åtskilliga ämnen för vilka erfarenheterna av deras yrkesmässiga hantering varit dyrköpta i liv

och hälsa. I sammanhanget kan likaså påpekas att hälften av alla de fall av yrkessjukdom som officiellt registreras i Sverige idag anses vara orsakade av "kemiska ämnen".

Ett självskrivet krav på alla de ämnen som vi idag på olika sätt kommer i kontakt med är att de, åtminstone inom vissa gränser, skall vara oskadliga för vår hälsa. Alternativt skall den eventuella skadeverkan stå i rimlig proportion till en viss fördel, d v s risken skall vara acceptabel. I äldre tider fick människan kunskap om vad som var farligt och vad som inte var farligt huvudsakligen genom att lära sig av egna eller andras misstag. Också idag är detta ett sätt att berika vetandet; epidemiologiska studier och fallbeskrivningar är många gånger värdefulla pusselbitar i en riskbedömning.

En ständig strävan måste dock vara att försöka förutse risken för skador på människan innan hon för första gången kommer i kontakt med ett nytt och främmande ämne. Inte minst gäller detta cancerogena effekter eftersom vi vet att även en mångårig erfarenhet av vissa ämnen utan att skador rapporterats, ingalunda är någon garanti för riskfrihet. Det kan i dessa fall dröja ett par, tre decennier innan en tumör, orsakad av den tidigaste kontakten med ämnet, visar sig.

2

KEMISKA PRODUKTER I ARBETSMILJÖN

En arbetsmiljö helt fri från kemiska produkter torde idag knappast existera. Detta gäller också om vi begränsar oss till att med kemiska produkter en-

dast avse sådana som människan framställt och bortser från alla de kemiska produkter som är en följd av naturens kemiska verksamhet.

Behovet av kemiska produkter i arbetsmiljön är i allmänhet odiskutabelt och sammanhänger med själva den industriella verksamhetens inriktning. Ofta är de helt nödvändiga förutsättningar för arbetets bedrivande. Andra gånger medför de att vissa arbetsmoment underlättas eller förenklas. Inte sällan kan det däremot övervägas vilka produkter som skall användas, hur de skall hanteras och vilka mängder som kan tillåtas förekomma i arbetsmiljön. Om risker och nackdelar överväger vinster och fördelar eller på annat sätt bedöms vara oacceptabla, kan det bli aktuellt att diskutera byte av produkt, ändrad processteknik, särskilda skyddsåtgärder eller alternativa metoder där behovet av vissa kemiska produkter elimineras.

3 EN RISKFRI ARBETSMILJÖ?

Krav har ofta framförts på att inga farliga kemikalier skall få finnas på arbetsplatserna. Sådana krav kan tyckas berättigade men är inte sällan orealistiska. Just de egenskaper som gör kemikalier användbara för ett visst ändamål är många gånger också de egenskaper som ger dem ett riskinnehåll. Andra gånger åtföljer de skadliga egenskaperna de värdefulla på ett oskiljaktigt sätt; man får dem så att säga "på köpet".

De flesta kemikalier har sådana egenskaper att de, åtminstone under vissa betingelser, kan åstadkomma skador av ett eller annat slag. Dessa egenskaper, de mängder av ett ämne som vi kommer i kontakt med, den tid vi utsätts för ämnet, det sätt på vilket vi kommer i kontakt med ämnet (t ex inandning, hudkontakt, förtäring) samt vår känslighet för ämnet ifråga är faktorer som bestämmer vilka skador som kan uppkomma, riskens storlek och hur vi skall hantera ämnet på ett säkert sätt. De krav som bör ställas är därför att det på en arbetsplats inte skall få finnas oacceptabelt eller oskäligt riskabla hanteringssituationer. Istället för förbud kan lösningen många gånger vara t ex förändrad processteknik, bättre utbildning, hantering endast av personal med särskild kompetens, behörighetskrav o s v. Särskilda personer eller grupper av individer kan av olika anledningar vara speciellt utsatta för en viss risk. Det kan därför ibland vara nödvändigt att skydda dessa genom tillfälligt eller permanent förbud mot att hantera vissa ämnen alternativt införande av speciella skyddsåtgärder. Saknas förutsättningar för sådana lösningar kan resultatet bli att ett ämne inte kan användas i arbetslivet.

Inom vissa gränser accepterar vi i regel att arbete av vad slag det vara må är förenat med risker. Detta måste också gälla hantering av kemikalier. Viktigt härvidlag, och strängt taget en förutsättning för att en risk skall bli accepterad, är emellertid att vi har såväl kunskap om riskens existens som perspektiv på dess omfattning i relation till andra risker i tillvaron. Kunskap och information om risker är

därför ett mycket viktigt led i all hantering av kemikalier. Tillverkare och importörer av skälfarliga varor har dessutom ett såväl moraliskt som lagstadgat ansvar att dels ha goda kunskaper om, dels informera om hanterade ämnens möjliga skadeverkningar och med hänsyn tagen till hanteringsätt och förebyggande åtgärder, bedöma om risken för skador är så liten att den kan accepteras. Likaså har också den som i övrigt hanterar produkten, i sista hand den enskilda arbetstagaren, ett såväl moraliskt som lagstadgat ansvar att ha kunskaper om givna föreskrifter och skyddsanordningar samt iaktta den försiktighet som behövs för att förebygga ohälsa och olycksfall.

Även om information, utbildning, kunskap, skyddsanvisningar, arbetsinstruktioner och hanteringsmetoder är av bästa slag, kan likväl misstag begås och olyckshändelser inträffa. Kunskaper om vad som då omedelbart kan göras för att förhindra att en skada uppkommer eller förvärras är därför också en viktig del i hanteringsledet.

4 "KEMISK HYGIEN"

Frisk luft och renlighet är två grundläggande begrepp då det gäller vår hälsa. Deras betydelse då det gäller att förhindra smittosamma sjukdomar är välkänd.

Många fall av yrkesbetingade sjukdomar eller skador orsakade av kemikalier, skulle kunna elimineras eller mildras om dessa grundbegrepps betydelse vid hanteringen av kemiska produkter vore lika välkänd.

Den säkerhet som ligger i arbetshygieniska gränsvärden, resultat från djurtester, praktisk erfarenhet av ett ämnes hantering osv är ofta inte större än att det många gånger kan finnas anledning att se på möjligheterna till att genom enkla personliga åtgärder öka den "kemiska hygien", dvs den personliga hygien visavis kemikalieexponering, och därigenom minska kontakten med olika ämnen. För åtskilliga ämnen saknas dessutom i varierande omfattning gränsvärden, resultat från djurtester och praktisk erfarenhet. I sitt yrke utsätts därtill människor många gånger för flera ämnen mer eller mindre samtidigt. En viss risk finns därvid att olika ämnen kan samverka och därigenom orsaka större skador än vad man skulle kunna vänta sig från kunskaper om ämnena var för sig. Samverkan kan på detta sätt också ske mellan ämnen som hanteras yrkesmässigt och ämnen utanför den egentliga arbetsmiljön, t ex alkohol och tobaksrök. Samverkande effekter behöver ej nödvändigtvis vara skadliga. Exempel finns på motsatsen då samverkan mellan två ämnen innebär en skyddsfaktor.

Allt efter arbetets natur, praktiska förhållanden och hanterande ämnens egenskaper kan det givetvis vara olika svårt - eller lätt - att förbättra den "kemiska hygien". Omtanke om sig själv - och om andra - kan dock många gånger åstadkomma stora förbättringar med relativt små medel.

5 TILLFÖRSEL, AVGIFTNING, UTSÖNDRING

För att en skada skall uppkomma måste tillräckliga mängder av ett skadligt ämne komma i kontakt med

känsliga organ eller vävnader. Skadan kan därvid bli lokal, d v s begränsad till kontaktstället (ex kontakteksem, frätskada) eller också systemisk, vilket innebär att ämnet genom resorption och spridning via blod- och lymfkörtelsystemet får mer utbredda verkningar. I senare fallet, och särskilt då flera eller väsentliga kroppsfunktioner drabbas, talar man också om allmänförgiftning. Inte sällan förekommer en kombination av lokala och systemiska skador.

Under yrkesmässiga förhållanden sker kontakten med ämnen som kan ge upphov till skador främst genom att de andas in i gas-, damm- eller aerosolform eller genom att de på olika sätt kommer i kontakt med huden. Intag via munnen har i regel inte någon större betydelse.

De olika ämnenas kemiska och fysikaliska egenskaper (t ex reaktionsförmåga med kroppsegna ämnen, löslighet och partikelstorlek) avgör sedan i vad mån de verkar lokalt eller resorberas samt vilka skador som kan uppkomma. Gaser som är lättlösliga i vatten löser sig vid normal andning i stor utsträckning i de övre luftvägarna (näsa, svalg) slemskikt och hindras därigenom att komma ned i lungorna. Svårlösliga gaser däremot tränger lättare ned i lungorna där de kan ge lokala skador eller resorberas till blodet och ge systemiska effekter. Vid inandning av ämnen i dammform har partikelstorleken stor betydelse eftersom partiklar över en viss storlek inte kan passera de finaste luftvägsgrenarna och nå ner till lungblåsorna. Ämnen som hamnar i de övre luftvägarnas slemskikt kan däremot genom upphostningar, harklingar o s v komma att sväljas ned och på så sätt eventuellt orsaka skador i t ex mag-tarmkanalen. Andningsvolym och andningshastighet, som kan variera kraftigt mel-

lan fysiskt mer eller mindre ansträngande arbete, har också stor betydelse genom att betydligt större mängder luftföroreningar i första fallet kan komma ned i lungorna.

Huden fungerar också som en effektiv försvarsbarriär. Många ämnen kan dock orsaka lokala hudskador och ett flertal ämnen kan tas upp i kroppen, även genom oskadad hud. Detta gäller framför allt ämnen i fast eller flytande form men även för ämnen i gasform om koncentrationen är tillräckligt hög. Om huden är skadad eller irriterad, t ex genom sår eller eksem, kan upptaget öka eller ämnen tränga igenom som normalt inte gör det. En del ämnen kan också tränga igenom huden med hjälp av andra ämnen såsom lösningsmedel, olja och fett.

Resorption från mag-tarmkanalen anses i regel spela en obetydlig roll då det gäller yrkesbetingade förgiftningar. Genom förväxlingar, oförsiktighet m m kan dock såväl lokala skador i munhåla, svalg, o s v uppkomma, liksom allmänförgiftning efter resorption av nedsvällda mängder. Då det gäller vissa ämnen kan t o m minimala mängder, som t ex i samband med rökning, snusning, nagelbitning eller förtäring kommer in i munnen och sväljs ned, ge upphov till förgiftningar.

Tillförsel av skadliga ämnen resulterar i allmänhet i olika aktiviteter hos kroppen för att oskadliggöra dem och reparera de skador de eventuellt orsakat. En inflammation i t ex huden runt en frät-skada är egentligen ingenting annat än en försvars- och reparationsverksamhet. Ämnen som resorberats

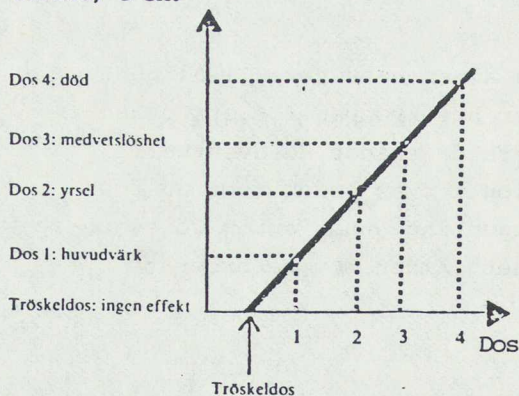
kan oskadliggöras t ex genom bindning till äggviteämnen i blodet, genom utsöndring i urin eller genom att de på olika sätt kemiskt omvandlas (metaboliseras) till mindre skadliga ämnen ("avgiftas") och därefter utsöndras. Kräkningar och diarré är ofta effektiva åtgärder för att bortskaffa skadliga ämnen som svalts ned.

6 DOS-EFFEKT

Av största betydelse för om, och vilka, skador som kan uppkomma är den mängd eller dos av ett skadligt ämne som vi får på eller i oss. En bestämd dos står därvid i relation till en viss effekt eller skada. Detta kallas dos-effektsambandet (se fig 1) och är en mycket viktig grundregel vid all riskbedömning. För många ämnen är det ju t o m så att de i mycket små doser är verkningslösa, i något större doser nyttiga, eventuellt livsnödvändiga, medan de i ännu större doser blir skadliga, t o m livsfarliga.

Figur 1 Exempel på s k dos-effektsamband. Om dosen är tillräckligt liten ses inga effekter. Ju större dosen är desto allvarligare blir förgiftningssymptomen.

Effekt, t ex:



Tillförs dagligen små mängder av ett ämne vars nedbrytning och utsöndring är snabb, är sannolikheten i allmänhet mindre för att skador skall uppstå än om nedbrytningen och utsöndringen sker långsamt. I senare fallet finns också risk för att en anrikning, en bioackumulation, kan ske. Halten i olika vävnader kan då långsamt stiga så att förgiftningssymptom så småningom uppträder. De skydds- och avgiftningsmekanismer människan förfogar över är dock ofta mycket effektiva varför det är förhållandevis få ämnen som, även om de tillförs dagligen, lagras upp i kroppen.

För att en särskild effekt eller särskilda förgiftningssymptom skall uppkomma är det vanligt att en minsta mängd eller dos, s k tröskeldos, erfordras. Beträffande mutations- och cancerframkallande verkningar (se nedan) är förekomsten av absoluta tröskeldoser osäker och man talar i dessa sammanhang därför hellre om dos-frekvenssamband, d v s mot en viss dos svarar ett bestämt antal fall bland ett bestämt antal exponerade. Denna frekvens kan vid en viss dos vara så låg att effekten inte går att urskilja från en bakgrundsfrekvens, d v s det "normala", förväntade antalet fall som har andra orsaker. Denna dos kan eventuellt ses som en praktisk tröskeldos eller acceptabel dos. Eftersom en samverkan kan föreligga mellan olika ämnen av denna typ bör dock sådana bedömningar göras med viss försiktighet.

7 AKUT OCH KRONISK FÖRGIFTNING, GIFTBEGREPPET

Uttrycket förgiftning betecknar generellt olika ämnens skadliga inverkan på kroppen. Det omfattar således såväl lokala som systemiska effekter. I re-

gel begränsas det dock till att omfatta endast de fall då skadliga ämnen genom t ex inandning, hudpenetration eller nedsväljning "kommit in" i kroppen och därvid systemiskt eller genom lokala skadeverkningar i exempelvis lungor och mag-tarmkanal givit upphov till mer eller mindre uttalade förgiftningssymptom. Frätskador på hud eller kontakteksem t ex brukar därför inte inrymmas under begreppet förgiftning.

Uttrycket gift har något olyckligt kommit att få en dubbel innebörd. I dagligt tal avser man således med gift sådana ämnen som redan i en enstaka eller några få, förhållandevis små doser, kan förorsaka allvarliga skador eller dödsfall. Författningssensligt¹⁾ avser man emellertid "ämnen vars hantering är förenad med mycket stor hälsorisk" och tar alltså ej hänsyn till om det rör sig om en enstaka dos vid ett tillfälle eller många doser under längre tid. Vissa ämnen som författningssensligt klassificerats som gift, kan därför vid enstaka tillfällen hanteras tämligen riskfritt utan att speciella försiktighetsåtgärder behöver vidtagas. Slutligen talar man allmänt om ett ämnes "giftighet" utan att därmed nödvändigtvis avse att det verkligen är ett gift. Ett bättre uttryck för giftighet är ordet "toxicitet".

Dosen, d v s den tillförda mängden, oftast uttryckt i mg per kg kroppsvikt, har som redan nämnts, mycket stor betydelse för ett ämnes eventuella giftverkan.

1) Kungörelsen om hälso- och miljöfarliga varor, Svensk Författningssamling 1973:334

En liten dos kan vara oskadlig eller t o m nyttig, medan en större dos av samma ämne kan orsaka en svår förgiftning eller dödsfall. I de fall extremt stora mängder av ett ämne t ex inandats eller förtärts, kan också ämnen som normalt inte betraktas som hälsofarliga orsaka betydande skador. A-vitamin och koksalt kan nämnas som exempel. Tillförselsättet har likaså stor betydelse. Ett ämne kan således vid t ex förtäring vara i det närmaste ofarligt medan det vid inandning i gasform kan vara ytterst giftigt.

Förgiftningar brukar allmänt indelas i akuta och kroniska samt mindre väl definierade mellanformer av dessa (subakuta, subkroniska). Man talar också om ett ämnes akuta respektive kroniska toxicitet (giftighet). Tillförsel av en tillräcklig mängd av ett mer eller mindre "giftigt" ämne kan orsaka en akut, d v s mer eller mindre plötsligt inträdande förgiftning. I regel rör det sig vid en akut förgiftning om symptom som kommer i omedelbar eller nära anslutning till tillförseln av en enstaka dos. I vissa fall kan det dock röra sig om symptom som kommer plötsligt först efter en längre tids upprepade tillförsel. Vanligare är dock att små mängder som tillförs under längre tid kan orsaka en kronisk, d v s relativt långsamt inträdande förgiftning. En akut förgiftning har i regel ett snabbt förlopp men man kan i vissa fall medföra långvariga eller bestående, "kroniska" skador. En kronisk förgiftning har ofta ett långdraget förlopp vilket dock ingalunda behöver innebära att skadorna är bestående eller obotliga.

I vissa fall uppträder symptomen vid en akut förgiftning först en tid, t ex ett par dagar, efter tillförseln av ämnet som engångsdos. Man talar då om fördröjd förgiftning.

Ett ämnes akuta toxicitet, som kan variera från hög till låg, beskriver de skador och symptom som uppkommer i omedelbar eller nära anslutning (timmar upp till något dygn) till kontakt med ämnet vid ett enstaka tillfälle. Såvida inte skadorna är dödliga går symptomen i regel relativt snabbt över. I vissa fall kan dock, som ovan nämnts, den akuta toxiciteten också innefatta kroniska skador (ex metanol, tallium, triortokresylfosfat).

Uttrycket kronisk toxicitet används lite olika. I regel beskriver det de skador eller förgiftningssymptom, snabbt övergående eller bestående, som uppkommer först efter en längre tids daglig eller ofta upprepad tillförsel av ett ämne i doser som är så små att de var för sig inte behöver ge några symptom. Ibland används det dock för att beteckna att de skador som uppkommer, oavsett om ämnet tillförts en eller flera gånger är långvariga eller bestående. För att undvika oklarhet brukar man därför i de fall det rör sig om skador som uppkommer efter en längre tids upprepad tillförsel tala om kumulativ toxicitet.

Ett ämne med låg akut toxicitet kan följaktligen ha en högkronisk toxicitet medan ett ämne med låg (eller ingen) kronisk toxicitet kan ha en hög akut toxicitet.

LD₅₀ är ett ofta använt mått på ett ämnes akuta toxicitet. Värdet är en statistisk beräkning av den dos (i regel i milligram per kg kroppsvikt) som kan döda halva antalet djur i en försöksgrupp. Ett högt LD₅₀-värde anger alltså en låg akut toxicitet medan ett lågt värde anger en hög akut toxicitet. Eftersom giftigheten av ett ämne varierar beroende på hur det tillförs varierar också LD₅₀-värdet för ett ämne beroende på hur det givits till försöksdjuren. Man talar t ex om oralt och dermalt LD₅₀ då ämnet tillförts via munnen respektive via huden. Om värdet beräknats efter inandning av ämnet talar man i stället om LC₅₀. LD är en förkortning av det engelska uttrycket "lethal dose" (=dödlig dos), LC av "lethal concentration" (=dödlig koncentration) och siffran 50 syftar på att 50 % av djuren dör.

LD₅₀-värdet ger emellertid inga upplysningar om vid vilken dos det första djuret dör (denna dos kallas LD_{Lo} respektive LC_{Lo}; Lo = engelskans low = låg) och som kan ligga betydligt under LD₅₀, vid vilken dos de första symptomen på förgiftning börjar uppträda (kan ligga långt under LD₅₀) eller vilka förgiftningssymptomen är. Inte heller ger det någon information om kronisk toxicitet, risk för canceruppkomst etc. Vissa förgiftningssymptom hos människan är därtill svåra eller omöjliga att avläsa hos försöksdjur. Som exempel kan nämnas huvudvärk, trötthet, illamående och yrsel. Allt detta är uppgifter av stor betydelse vid en praktisk riskbedömning. Dessutom är värdet baserat på djurförsök varvid det är viktigt att känna till att betydande variationer kan förekomma mellan människors och djurs känslighet för ett visst ämne. Bestämning av LD₅₀ tillkom

också ursprungligen som en metod för att bestämma styrkan hos läkemedel för vilka kemiska analysmetoder saknades; inte för att bestämma deras giftighet för människa.

LD₅₀-värdet får därför endast uppfattas som ett högst preliminärt riskvärde, ett grovt förstahandsmått, på ett ämnes akuta toxicitet. Enbart LD₅₀ är i allmänhet en mycket otillräcklig uppgift för bedömning av de eventuella riskerna med ett ämne. Värdet måste oftast kompletteras med en rad andra uppgifter. Vilka dessa är får avgöras alltefter omständigheterna. Som exempel kan nämnas studier av avgiftning och utsöndring (metabolismstudier), tillförsel under längre tid (långtidsstudier), eventuell förmåga att orsaka hudskador eller allergiska reaktioner, samt eventuell förmåga att ge upphov till nervskador, fosterskador eller tumörer. I allmänhet görs sådana studier med hjälp av försöksdjur, bakterier, växter m m. I vissa fall kan också undersökningar göras på människa, t ex försökspersoner som testas med avseende på ett ämnes hudirriterande effekter. En viktig del kan också vara epidemiologiska studier då man på olika sätt försöker utröna om det kan finnas ett samband mellan hantering av ett bestämt ämne och förekomsten av vissa skador.

Undersökningar med användande av exponerade personer kan förefalla mindre tilltalande men, åtminstone f n, kan experimentella studier på t ex djur, hur omfattande och väl utförda de än är, inte ge en absolut fullständig bild av vad som kan hända vid människans kontakt med ett visst ämne och därigenom garantera en riskfrihet.

9 NOLL-EFFEKTDOS, SÄKERHETSFAKTOR,
GRÄNSVÄRDEN

Tidigare har talats om s k tröskeldos, vilket var den minsta dos av ett ämne (upptaget via t ex inandning, hudresorption eller nedsväljning) som erfordras för att en förgiftning skall inträffa. Då man testar ett ämne i djurförsök, särskilt genom långtidstillförsel, är det vanligt att man försöker fastställa en s k 0-effektdos. Detta är den dos (i regel daglig dos eller veckodos uttryckt i milligram per kg kroppsvikt) som i försöket inte ger upphov till några tecken på förgiftning eller annan ohälsa hos försöksdjuren. Ofta används mera korrekt uttrycken "no adverse effect level" eller "no observable effect level".

Under förutsättning av att människans sätt att reagera mot ämnet ifråga inte alltför mycket skiljer sig från försöksdjuren, kan man med utgångspunkt från 0-effektdosen göra vissa säkerhetsberäkningar genom att värdet delas med en s k säkerhetsfaktor, t ex 100. Det värde man då får fram, och som, baserat på djurförsöken, rymmer en större eller mindre säkerhetsmarginal, kan sedan utnyttjas vid riskbedömningar av olika slag. Inte minst gäller detta fastställande av arbetshygieniska gränsvärden, d v s den högsta koncentration av ett ämne som får förekomma i luften på en arbetsplats. Förutom till praktiska erfarenheter av ämnets hantering måste man därvid dessutom ta hänsyn till att inandade luftvolymmer (och därmed dos av ett ämne) kan variera mycket vid olika typ av arbete, att betydande individuell variation i känslighet kan föreligga och att vissa personer av olika anledning kan vara

mer utsatta än andra. Särskilt svårt är det att fastställa gränsvärden som förebygger en allergi-reaktion hos en person som är allergisk mot ett visst ämne eftersom den mängd som kan utlösa en allergi kan vara extremt liten. Likaså då det gäller mutationsframkallande och cancerframkallande ämnen föreligger betydande svårigheter att fastställa säkra gränsvärden, bl a mot bakgrund av den tidigare nämnda osäkerheten beträffande förekomst av tröskeldoser i dessa sammanhang.

10 KLASSIFICERING

Ett annat exempel på mer konkret riskbedömning, utöver fastställande av ett arbetshygieniskt gränsvärde, är klassificering av ett ämne som hälsofarligt vara enligt lagen om hälso- och miljöfarliga varor, varvid det även gäller att bedöma huruvida ämnet skall betraktas som gift eller vådligt ämne samt i anslutning därtill fastställa lämpliga varnings- och skyddstexter. Beträffande bekämpningsmedel sker vid dessas registrering hos Produktkontrollnämnden särskild klassificering i de tre faroklasserna 1 (inkl 1 X), 2 och 3, där klass 1 betecknar den högsta faroklassen.

Inom arbetsmiljöområdet sker vidare en klassificering av sk cancerframkallande ämnen i tre grupper A, B och C, där grupp A omfattar de riskablaster ämnen, vilka inte får tillverkas eller användas i arbetslivet.

11 VILKA ÄR RISKERNA?

Framför allt vid felaktig hantering av kemikalier och kemiska produkter kan skador av varierande slag och omfattning inträffa. Yrkesbetingade eksem orsakade av kemiska produkter, utgör exempelvis en stor del av alla yrkessjukdomar.

De personskador eller förgiftningssymptom som kan orsakas av kemikalier är mycket varierande. Som tidigare nämnts beror detta bl a på ämnens egenskaper, dosens storlek, kontakttid och individuell känslighet. Ett och samma ämne kan också ge upphov till olika symptom beroende på hur det tillförts (inandning, hudkontakt o s v).

Vissa ämnen kan orsaka mer eller mindre specifika förgiftningssymptom eller skador. I allmänhet är dock förgiftningssymptomen eller skadorna mer eller mindre ospecifika d v s sådana som kan orsakas av många olika ämnen eller som kan orsakas av en rad andra faktorer än just kemikaliepåverkan.

Särskilt i de fall exponeringen omfattat många ämnen kan det vara svårt att utpeka ett visst ämne som orsak. Symptom sådana som illamående, huvudvärk, trötthet, sömnsvårigheter, feber, yrsel, magont, diarré o s v kan i och för sig ha en förgiftning som orsak men kan också vara betingade av andra faktorer - i eller utanför arbetsmiljön. Fle-
ra insjuknanden med liknande symptom eller ofta återkommande symptom av visst slag på en arbetsplats kan vara tecken på en yrkesbetingad ohälsa där kemikalier ibland är orsaken.

I det följande ges en kortfattad allmän översikt över ett urval av skador eller riskaspekter som kan förekomma i samband med oförsiktig hantering av kemikalier. Inledningsvis nämns för fullständighetens skull även några riskaspekter som ligger utanför området toxikologi.

11.1 Brand

Brandfarliga ämnen eller ämnen med stark kemisk reaktivitet kan leda till brand. Personskadorna vid brand kan variera mellan lindriga brännskador, utbredda och livshotande brännskador, lungskador genom rökgaser, chock, kvävning och tillstötande infektioner. Förgiftning genom uppkomst av giftiga förbränningsgaser kan utgöra en särskild risk.

11.2 Explosion

Explosiva ämnen, eller explosiva blandningar av brännbara ämnen med luft, liksom ämnen med stark kemisk reaktivitet kan orsaka explosion eller explosionsartad brand. Likaså kan gasbildning och övertryck i täta behållare ge upphov till explosionsartade sprängningar av behållarna. Personskadorna vid explosion varierar mellan, eller är en kombination av brännskador (explosionsflamman), splitterskador och sk detonationsskador. De senare kan i sin tur variera mellan sönderslitningar av kroppsdelar, krosskador, benbrott, inre skador på lungor och bukorgan, hörselskador m m. Hud- och ögonskador kan likaså uppkomma, t ex genom stänk, vid explosionsartade reaktioner mellan olika ämnen. Samma gäller vid explosionsartade bristningar av behållare med frätande ämnen.

11.3 Kylskador

Lokala kylskador i huden kan förekomma vid hantering av ämnen som endera håller mycket låg temperatur eller som p g a snabb avdunstning orsakar nedkylning. I samband med nedkylningen kan huden bli blek, känslolös och degig, eller vid förfrysning hård. Sedan nedkylningen upphört varierar skadebildningen mellan rodnad, svullnad, värme, smärta, blåsbildning och sår.

11.4 Skador på hud och slemhinnor. Eksem och allergi.

Många ämnen verkar enbart irriterande på hud eller slemhinnor och orsakar klåda eller sveda, hetta, rodnad och eventuellt svullnad.

Andra ämnen, såsom en del syror och baser, kan ge frätskador. Dessa visar sig bl a genom svullnad, rodnad, blåsor, missfärgning, smärta och sår. Frätsåren kan i vissa fall uppkomma inom sekunder medan de i andra fall kan dröja timmar eller t o m dagar. I senare fallet kan de föregås av stark smärta i en i övrigt till synes oskadad hud (ex fluorvätesyra, fluorider). Frätskador i matstrupe och mage orsakar stark smärta och kan i samband med perforation (genombrott) resultera i livshotande chocktillstånd eller inflammationer.

Koncentration och kontakttid har stor betydelse för skadornas utveckling. Djupgående frätskador kan efter läkning resultera i mycket besvärande ärrbildningar såväl i hud som i matstrupe och mage.

Avfettning av huden, t ex vid arbete med lösningsmedel eller ofta upprepade tvättningar, kan orsaka torr hud, hudsprickor och eksem, vilka ibland kompliceras genom tillstötande infektioner. Många ämnen kan orsaka eksem. Eksem uppkommer ofta först efter en relativt långvarig inverkan på huden. Många gånger kan dock en eller ett par gångers kontakt vara tillräcklig. Vanligen får de ett mer eller mindre långdraget förlopp och återkommer gärna.

En särskild form av eksem, det allergiska kontakt-eksemet, utmärker sig bl a genom att det kan framkallas genom kontakt med ytterst små mängder av ett visst ämne. Den drabbade har då förvärvat en s k kontaktallergi (blivit "sensibiliserad"). Den omfattar dessutom hela huden, inte bara det ursprungliga kontaktstället. Vid förnyad kontakt med det orsakande ämnet (eller ibland med närbesläktade ämnen) utlöses eksemet på platsen för den nya kontakten, alltså oberoende av var kontakten skedde då allergin uppkom. Allergin kvarstår i regel mycket lång tid, ofta hela livet.

Det allergiska eksemet kan ibland också utlösas genom att det allergiframkallande ämnet kommer in i kroppen via t ex mat eller läkemedel. Antingen kan då det ursprungliga kontakteksemet flamma upp eller också fås utslag över större delar av kroppen.

Såväl icke-allergiska som allergiska eksem fördrar ibland för sin uppkomst belysning av huden med UV-ljus, t ex solljus. Sådana eksem kallas foto-toxiska eksem respektive foto-allergiska eksem.

Som ytterligare exempel på hudskador som kan uppkomma till följd av kemikaliepåverkan kan nämnas klorakne (en särskild sorts finnar), missfärgningar (inklusive missfärgning av hår) samt håravfall.

Även i andningsvägarnas (näsa, luftstrupe, luft-rör) slemhinnor kan irriterande ämnen i flyktig eller dammande form orsaka inflammationer med sveda, snuva, torrhet i halsen, hosta och eventuellt andningsbesvär genom slemhinnesvullnad som främsta symptom. Allergiska reaktioner kan likaså utlösas och ge upphov till snuva, nysningar, nästäppa, hosta eller eventuellt mer uttalade andningsbesvär i form av s k yrkesbetingad astma. Förutom slemhinnesvullnad bidrar härvid sammandragningar av luftrören resulterande i ökat andningsmotstånd. De allergiska reaktionerna kan komma i omedelbar anslutning till exponeringen men kan också vara fördröjda och uppträda först efter flera timmar. I vissa fall kan de t o m återkomma flera gånger med jämna intervall efter en enda utlösande kontakt. Problemet med den yrkesbetingade astman kompliceras inte sällan av att det kan röra sig om ämnen som också förekommer vid sidan av arbetslivet, t ex i hemmiljön.

Många ämnen påverkar luktsinnet vilket kan resultera i en avtrubning av luktförmågan. Lukten av ett ämne får därför aldrig utnyttjas som en säker varningssignal på att en viss halt i luften över- eller underskrids. Den individuella variationen kan också vara betydande då det gäller lukt.

11.5 Ögonskador

Kemiska skador i ögonen kan orsakas av många ämnen. Inte bara fasta (t ex damm) eller flytande (t ex stänk) ämnen är aktuella, utan skador kan också orsakas av ämnen i gas- eller ångform. Beroende på ämnets egenskaper och den tid det varit i kontakt med ögat kan symptomen variera i svårighetsgrad från irritation med rodnad, sveda, tårflöde och svullnad till mer eller mindre allvarliga synrubbingar och skador på hornhinnan eller ögats inre delar.

Ämnenas surhetsgrad (pH) har viss betydelse för skadornas uppkomst. Kemikalier med pH under 2,5 och över 11,5 orsakar, om de inte omedelbart (inom 10-30 sekunder) behandlas (sköljning med vatten), i regel allvarliga skador särskilt som de ofta medför senkomplikationer t ex i form av sammanväxningar mellan ögonlock och ögonglob, hornhinnesår, hornhinneperforation o s v. En ärrbildning på hornhinnan, orsakad av t ex ett syrastänk, kan leda till synnedsättning eller blindhet. Synskadorna varierar från sådana som läker fullständigt utan bestående men till sådana som orsakar bestående blindhet.

Ett särskilt problem utgör de starkt alkaliska ämnena (t ex lut, osläckt kalk, ammoniak) genom att ögonskadorna långsamt kan förvärras. En skada, som till en början ter sig tämligen lindrig, kan således långsamt, under loppet av dagar, försvåras och ge upphov till hornhinnegrumling, sår och perforationer. Orsaken till detta är att de alkaliska ämnena i motsats till starka syror, ej koagulerar de äggviteämnen som bygger upp hornhinnan (därigenom bil-

das en skyddsbarriär), utan långsamt tränger vidare in i hornhinnan. Omfattningen av en syraskada står däremot i regel klar redan några timmar efter det skadan skett.

Förutom surhetsgraden har även andra faktorer såsom ämnenas förmåga att reagera med t ex hornhinnans äggviteämnen betydelse för ögonskadornas uppkomst. Då det gäller svavelsyra bidrar, förutom de sura egenskaperna, förmågan att reagera häftigt med vatten under värmeutveckling till att orsaka skador. Ämnen med förmåga att tränga igenom hornhinnan kan sprida sig inne i ögat och orsaka t ex inflammation av regnbågshinnan. Vissa ämnen kan också ge upphov till mer specifika ögonskador, ibland t o m utan att direkt komma in i ögat via stänk utan efter exempelvis förtäring. Metanol och vissa kvicksilverföreningar, som efter förtäring kan förorsaka grava synrubbningar eller blindhet kan tjäna som exempel.

11.6 Skador i andningsvägarna

Inandning av en del ämnen kan ge upphov till skador i andningsvägarna. Irritation, luftrörskatarr, astma etc har tidigare berörts i samband med skador på slemhinnor. Vissa ämnen verkar i första hand på de övre luftvägarna (näsa, svalg), andra har sin huvudsakliga verkan i luftrören och en del, slutligen, inverkar mest på lungorna. Skadorna kan vara av lindrigare eller allvarligare slag samt kortvariga, mer långdragna eller bestående. Höga koncentrationer av starkt irriterande gaser i andningsvägarna kan leda till livshotande chock.

Kvävning kan, förutom genom inflammatoriska eller allergiska slemhinnsvullnader och luftrörssammandragningar, uppkomma genom att vissa ämnen i gasform "undantränger" luften och hindrar tillräckligt med syre att nå lungorna. Detta är särskilt riskabelt med gaser som är tyngre än luft (ex koldioxid), och därigenom kan ansamlas i t ex botten på cisterner, i schakt eller i andra lågt ligande utrymmen. Kvävning kan också uppkomma genom att blodets syretransporterande förmåga hämnas (ex kolmonoxid). Slutligen kan kvävning också inträffa genom att en del ämnen kan förlama andningscentrum i hjärnan. Alltefter luftkoncentration och exponeringstid orsakar de kvävande gaserna trötthet, huvudvärk, yrsel, omtöckning, medvetlöshet och slutligen död. Många flyktiga ämnen har också en mer eller mindre uttalad narkosverkan, d v s de orsakar en allmän bedövning med förlust av medvetandet, utan att förgiftningssymptomen i övrigt behöver vara särskilt påfallande. Om exponeringen inte avbryts och frisk luft eller syrgas tillförs kan narkosstadiet övergå i död genom andnings- och hjärtstillestånd.

Flera irriterande gaser och ångor kan orsaka lungödem (utjutning av vätska i lungorna) resulterande i mer eller mindre allvarliga andningssvårigheter. Inte sällan uppkommer lungödemet efter flera timmars fördröjning. En del ämnen kan också förorsaka lunginflammation. Denna kan sedan förvärras genom tillstötande infektioner. Speciellt riskabla i sammanhanget är vissa petroleumprodukter, t ex fotogen och lacknafta. P g a den ytspänningsnedsättande effekten av dessa ämnen, vilken gör att de snabbt sprids till stora delar av lungorna (jfr ef-

fekten av olja på vatten), kan redan mycket små mängder, om de i flytande form kommer ner i lungorna (t ex aspiration i samband med kräkning efter nedsväljning) vara tillräckliga för att orsaka en lunginflammation (s k kemisk pneumoni).

En speciell typ av lungskador utgörs av pneumoconioserna ("dammlunga"). Inandning av framför allt vissa mineral i dammform kan orsaka en långsam inflammationsprocess i lungorna med förstoring av lungvävnaden som ersätts med bindväv (lungfibros). Andningsförmågan försämras och i svåra fall medför lungförändringarna ett försvårat hjärtarbete. Arbetsförmågan blir starkt nedsatt och sjukdomen kan leda till döden. Som komplikation uppträder inte sällan bristningar och sammanflytande hålrum i lungvävnaden, s k lungemfysem, vilka ökar andningsbesvären genom försämrat upptag av syre till blodet.

Slutligen bör än en gång erinras om att många flyktiga eller dammande ämnen kan resorberas från lungorna och ge upphov till allmänförgiftning. Ofta sker detta utan att de orsakar några mer påtagliga symptom på irritation eller andra skador i andningsvägarna. I sammanhanget bör också nämnas att åtskilliga ämnen som inandas fångas upp eller löses i det slem som finns på ytan av andningsvägarnas slemhinnor. Genom upphostningar eller genom att slem från näsan dras ned i svalget, kan dessa ämnen komma att sväljas ned och följaktligen få verkningar i mag-tarmkanalen eller efter resorption ge skador i andra organ.

11.7 Lever- och njurskador

Levern och njurarna spelar en stor roll vid avgiftning och utsöndring av skadliga ämnen som genom t ex inandning, förtäring eller hudpenetration kommer in i kroppen. I samband med avgiftningsprocesser och utsöndring sker ofta en stark anrikning av sådana ämnen i dessa organ. Koncentrationen av skadliga ämnen kan alltså bli betydligt högre här än i andra delar av kroppen vilket bidrar till att lever och njurar relativt ofta drabbas av skador. I en del fall förekommer det också att omvandlingsprodukterna av ett ämne är skadligare än ämnet självt.

De skador som kan orsakas av kemikalier i levern eller njurarna kan yttra sig på mångahanda sätt, från lindriga inflammatoriska processer och funktionsrubbingar till mer utbredda skador, förfettningar, vävnadsdöd och totalt funktionsbortfall. En total njursvikt kan t ex inträffa med helt upphörd urinbildning; ett tillstånd som snabbt kan bli livshotande.

Kroppens förmåga att kompensera för och reparera skador i lever och njurar är dock mycket stor. Speciellt då det gäller levern finns en imponerande reservkapacitet och reparationsförmåga. Detta kan å andra sidan innebära att många tidiga skador kan undgå upptäckt eller skadorna upptäcks först på ett sent stadium då de blivit mycket omfattande. Även om detta för stunden inte behöver vara direkt livshotande innebär det dock att den säkerhetsmarginal som dessa organ har mot olika skador minskat och att en nytillkommande skada kan få allvarliga följder.

Symptomen på kemikalieorsakade skador i dessa organ är ofta mer eller mindre ospecifika. Som exempel kan nämnas illamående, trötthet, aptitlöshet, diarré, kräkningar, avmagring, buk- eller ryggsmärtor, gulsot, leverförstoring, äggvita i urinen, blodig urin, om-
töckning och medvetlöshet. Inte sällan kommer symptomen på skador efter en eller ett par dagars fördröjning (latenstid). Dödsfall kan inträffa några dagar efter en allvarligare skada.

11.8 Skador i mag-tarmkanalen

Under yrkesmässiga förhållanden anses det, som tidigare sagt, vara mindre vanligt att annat än obetydliga mängder av hanterade kemikalier sväljs ned. Förväxling, missbruk eller självmordsförsök kan dock innebära förtäring av relativt stora mängder. Oförsiktig hantering i övrigt kan också medföra att mängder, tillräckliga för att ge upphov till skador, kan komma ned i mag-tarmkanalen. Risken för nedsväljning av damm som inandats och transporterats till munhålan från näsa och luftrör har tidigare berörts. Då och då inträffar också förgiftningsfall genom att barn som vistas på arbetsplatsen i ett oöversiktligt ögonblick smakar på något som ter sig lockande.

Den irriterande verkan eller giftverkan som många ämnen har i mag-tarmkanalen resulterar ofta i kräkningar och diarré. Oresorberade mängder av det skadliga ämnet transporteras därigenom bort varför symptomen ofta blir snabbt övergående och bestående skador mindre vanliga. Undantag utgör t ex starka syror eller baser vilka kan orsaka frätskador med ärrbildningar och perforationer.

Beroende på det nedsvällda ämnets kemiska struktur och andra förhållanden kan också i varierande grad en resorption ske. Alltefter ämnets egenskaper, vilka

mängder det är fråga om, avgiftnings- och utsöndningsmöjligheter, olika känslighet osv kan därvid en allmänförgiftning uppkomma med skador i andra organ och vävnader.

11.9 Skador på blod och blodbildande organ

Genom direkta skador på blodet eller de blodbildande organen (benmärg m fl) eller indirekt, genom blockering av blodets funktioner, kan vissa ämnen orsaka allvarliga förgiftningar. Förgiftning och eventuellt kvävning genom koloxid har tidigare nämnts. Blodets syretransporterande förmåga kan också hämmas av ämnen som omvandlar det röda blodfärgämnet hemoglobin till sk metämoglobin. Genom ökat blodkroppssönderfall (hämolys), blödningar och hämmad nybildning av blodkroppar kan olika typer av "blodbrist" uppkomma. Vid många förgiftningar påverkas på olika sätt blodets halt av vissa viktiga ämnen, t ex kalium eller kalcium, eller dess surhetsgrad (pH), vilket ger upphov till mer eller mindre allvarliga symptom. Åtminstone ett ämne, bensen, kan vid långvarig exponering för relativt höga halter orsaka blodcancer (leukemi).

Symptomen vid olika blodskador varierar. Som exempel kan nämnas trötthet, dålig aptit, huvudvärk, illamående yrsel, missfärgningar av läppar och slemhinnor, hjärtklappning, förlångsammad och abnormt djup andning, ökad blödningsbenägenhet, kramper, osv.

11.10 Skador på hjärta och blodkärl.

Flera ämnen har förmåga att, i tillräckligt höga doser, påverka hjärta och blodkärl. Hjärtfrekvensen (pulsen) såväl som blodtrycket kan t ex endera öka eller minska. En blodtrycksstegring kan vara ganska avsevärd utan att den upplevs som något besvär medan redan ett lind-

rigt blodtrycksfall kan medföra obehag. Förutom puls- och blodtrycksförändringarna kan symptomen i mer uttalade fall variera mellan huvudvärk, trötthet, illamående, kräkning, yrsel, kallsvettning, rodnad eller blekhet, frysningar, omtöckning, andningspåverkan, svimning m m. En stark allergisk reaktion kan ibland orsaka ett kraftigt blodtrycksfall med chockverkan. I allvarliga fall kan chock och kollaps föregå död genom hjärt- eller andningsstillestånd.

Försämrad syretillförsel till hjärtmuskeln orsakad av bl a koloxid (som blockerar blodets syretransporterande förmåga) kan förvärra tillståndet hos personer som lider av åderförkalkning i hjärtats kranskärl eller andra hjärtsjukdomar. Många ämnen inom gruppen "klorerade kolväten" har förmåga att göra hjärtmuskeln extra känslig för "stresshormonet" adrenalin och liknande substanser. Detta kan leda till hjärtarytmier (oregelbunden hjärtverksamhet) och i enstaka fall hjärtstillestånd, särskilt i samband med kraftig ansträngning, stark upprördhet (excitation) eller behandling av chocktillstånd med adrenalin och liknande medel. Kärlkramp, åderförkalkning och hjärtinfarkt är andra sjukdomar i dessa organ där kemiska ämnen i vissa fall misstänks kunna bidra.

11.11 Skador på skelett och tänder

Några ämnen är kända för att kunna orsaka skador på kroppens hårdvävnader, i första hand skelett och tänder. Urkalkningar av skelettet kan t ex ske, eventuellt med frakturer (benbrott) som följd. Defekter i form av urgröppningar i tandemaljen kan uppkomma genom frätverkan av syraångor som inandats och därefter transporterats till munhålan. Nämnas bör också att skelettet utgör ett anrikningsorgan för en del ämnen, t ex bly (s k "bensökare"). Under vissa betingelser kan blyet frigöras och orsaka skador i andra organ.

11.12 Skador på nervsystemet
(hjärna, ryggmärg och övriga nerver).

För att ett ämne skall kunna påverka eller orsaka skador i hjärnan fordras i regel att det dels resorberas till blodet i tillräckliga mängder efter exempelvis inandning, förtäring eller hudkontakt, dels att det har förmåga att passera från blodet in i hjärnvävnaden. Många ämnen resorberas inte, andra saknar förmåga att passera den skyddsbarriär som utgörs av blodkärlsvägen och omgivande celler i de små blodkapillärerna i hjärnan. Åtskilliga ämnen har dock förmåga att passera denna sk blodhjärnbarriär och kan därigenom utöva olika effekter och ge upphov till olika skador. Då det gäller nerver t ex i fingrar, händer, armar, fötter eller ben kan vissa ämnen utöva en direkt lokal verkan efter hudresorption, andra först sedan de resorberats till blodet.

De effekter eller skador som uppkommer beror i princip antingen på en direkt giftverkan på nervceller eller också kan de vara följden av syrebrist orsakad av t ex en hämning av blodets syretransporterande förmåga (jfr ovan). Även de direkta effekterna på nervcellerna beror många gånger på en hämrad syreomsättning. Effekterna varierar från relativt lindriga och tillfälliga funktionshämningar till allvarliga och bestående skador med celldöd och totalt funktionsbortfall, eventuellt dödsfall pga förlamning av de delar i hjärnan som styr andningsfunktionerna. Skadorna i nervsystemet kan endera komma akut i omedelbar eller relativt snar avslutning till en exponering eller också kan de ha ett mer eller mindre kroniskt förlopp. Vissa ämnen med effekter på nervsystemet uppvisar en uttalad sk fördröjd giftighet, dvs symptomen på förgiftning kommer först åtskilliga timmar eller flera dagar efter en akut exponering.

Olika ämnen har en mer eller mindre uttalad förmåga att verka på olika ställen i nervsystemet. Medan ett ämne kan angripa vissa centra i hjärnan så kan ett annat ämne angripa helt andra centra. Beroende på vilka kroppsfunktioner som är sammankopplade med respektive centra, blir förgiftningssymptomen följaktligen mycket varierande. Ofta är de mer eller mindre ospecifika varför det många gånger kan vara svårt att avgöra om orsaken är att finna i en kemisk påverkan i arbetsmiljön eller om andra faktorer ligger bakom.

Många såväl akuta som kroniska förgiftningar omfattar dock symptom som beror på effekter eller skador på nervsystemet. Som exempel på sådana symptom, vilka kan förekomma var för sig eller i olika kombinationer, kan nämnas huvudvärk, trötthet, dåsighet, aptitlöshet, illamående, yrsel, muskelsvaghet, muskeldarrningar, svårighet att samordna olika rörelser, nedsatt reaktionsförmåga, sluddrigt tal, berusning, syn- eller hörselrubbningar, omtöckning, förlamningar, kramper och medvetslöshet. I vissa fall kan bilden domineras av en narkoseffekt (allmänbedövning) utan att några andra symptom behöver vara särskilt framträdande.

Lokala nervskador kan yttra sig genom symptom som t ex stickningar, "myrkrypningar", värmekänsla, klåda, överkänslighet vid beröring, smärtor, känselbortfall, muskelsvaghet etc.

Ibland kan psykiska störningar med personlighets- eller beteendeförändringar uppträda. Symptomen kan variera från oro, retlighet, allmän irritation, nervositet och glömska till rena psykosor med excitation, synrubbningar, hallucinationer osv. Indikationer finns också på att långvarig exponering för vissa ämnen kan medföra mer eller mindre bestående förändringar på t ex minnes-, inlärnings- och reaktionsförmåga. Som ti-

digare nämnts kan störningar av detta slag dock vara betingade även av andra faktorer.

I sammanhanget kan också nämnas beroendeframkallande effekter som kan utlösas av en del ämnen. Sniffning av vissa lösningsmedel är ett känt exempel där beroendet fått formen av direkt missbruk. Ett annat exempel med industriell anknytning är den huvudvärk som orsakas av exponering för vissa sprängämnen och som kan förebyggas genom ständig tillförsel av små mängder av dessa ämnen.

11.13 Effekter på fortplantningsfunktionerna, fosterskador m m.

Endast ett fåtal ämnen, de flesta läkemedelssubstanser, är idag kända eller misstänkta för att kunna vara skadliga då det gäller fortplantningen. Detta innebär dock ingalunda att inte betydligt fler ämnen skulle kunna vara verksamma. Möjligheterna att påvisa ett samband mellan denna typ av skador och exponering för ett visst ämne är dock f n mycket begränsade.

De fåtaliga indikationerna på orsakssamband, särskilt i arbetsmiljösammanhang, gör en presentation av dessa risker något spekulativ. Missbildningar har t ex förekommit sedan långt tillbaka, långt innan industrialiseringen skedde. Likaså tycks missbildningar förekomma i ungefär samma frekvens i starkt industrialiserade länder som i svagt industrialiserade länder. Faktum kvarstår dock att varje månad ett antal barn föds med missbildningar eller andra defekter, att några ämnen med säkerhet kan orsaka missbildningar eller andra fortplantningsrubbingar på människa, att ett stort antal ämnen kan orsaka fosterskador på djur under experimentella förhållanden, att många ämnen kan passera över från moderns blodbanor till fostrets vävnader och t o m anrikas där, samt att fostrets vävna-

der ofta är betydligt mer känsliga än den vuxnes för påverkan av olika ämnen. Därtill kommer, delvis beroende på en ansamling av fosterskador eller andra fortplantningsstörande effekter på enstaka arbetsplatser, en ökande oro för risker av detta slag.

De effekter eller skador som kan förekomma, eller i vissa fall misstänks kunna förekomma i dessa sammanhang, varierar från nedsatt könsdrift, impotens, menstruationsrubbningar och försämrad befruktningensförmåga till sterilitet, missfall, fosterdöd, missbildningar och andra fosterskador, inklusive defekter som visar sig först en kortare eller längre tid efter födelsen. Såväl mannens som kvinnans funktioner kan alltså drabbas. Beroende på vilka effekter det rör sig om är i princip hela graviditetsperioden känslig för påverkan. Beträffande rena missbildningar är det främst de första tre månaderna under graviditeten som utgör den känsliga perioden. Dessutom kan påverkan ske på ägg- respektive sädesceller, vilket innebär att skador kan grundläggas redan före befruktningen.

Då det gäller uppkomsten av dessa skador är förutom ett fåtal industriellt framställda kemikalier en rad andra faktorer kända eller misstänkta för att kunna vara av betydelse. Som exempel kan nämnas föräldrarnas ålder, vissa infektioner och andra sjukdomar, närings- tillförsel, strålning, tidpunkten för befruktningen (äggets ålder efter ägglossningen), stress, rökning och alkohol.

Ett par procent av alla missbildningar har uppskattats i samband med läkemedel eller andra kemikalier i "miljön", de allra flesta (65-70 %) har dock okänd orsak. 20-25 % anses ha en ärftlig bakgrund; den primära orsaken till skadorna på arvsmassan är emellertid i dessa fall i regel okänd.

Som redan nämnts kan ett stort antal ämnen, inklusive många som är av "naturligt" ursprung och som många människor dagligen kommer i kontakt med, ge fosterskador i djurförsök. Likväl finns inget som tyder på att de skulle orsaka motsvarande skador på människa. En rad olikheter finns mellan försöksdjur och människa som kan ses som förklaring till dessa skillnader i känslighet. Människan kan å andra sidan också vara känsligare än försöksdjur. Så var fallet då det gällde neurosedyn som gav upphov till mer eller mindre svåra missbildningar hos ca 8 000 barn vars mödrar använt det som lugnande medel eller sömnmedel. I djurförsöken är det vidare vanligt att fosterskadade effekter kan påvisas först då mycket höga doser tillförts medan de ej uppträder vid lägre doser. För människans vidkommande rör det sig under praktiska förhållanden i regel om doser som endast är en bråkdel av de doser som haft effekt i djurförsöken. Värdet av djurförsök för att förutsäga risken för skador på människa är därför i dessa sammanhang diskutabelt.

Fostrets snabbt växande organ och vävnader är ofta extra känsliga för påverkan av olika ämnen. Skador kan därför uppkomma redan vid doser som ej alls eller föga påverkar den gravida kvinnan. I sammanhanget kan också nämnas att vissa naturliga omställningar som sker hos den gravida kvinnan innebär möjligheter till större exponering för kemikalier än eljest. Som exempel kan nämnas en ökad andningsvolym, vilket innebär risk för inandning av större mängder av eventuellt skadliga ämnen. Detta kan dock jämföras med förhållandena vid ökad kroppsansträngning då andningsvolymen kan öka betydligt mer.

11.14 Effekter på arvsmechanismerna, genetiska skador, mutationer.

Kroppens byggstenar utgörs av cellerna i vilkas kärna

(cellkärnan) arvsanlagen eller generna finns samlade som segment i de trådlika, mikroskopiskt iakttagbara bildningar som utgörs av kromosomerna. Generna, som i kemisk form lagrar alla de egenskaper en människa ärvt från sina föräldrar och förfäder, och som styr uppbyggnaden av alla organ och deras funktioner, består av s k nukleinsyra (DNA). Denna i sin tur är uppbyggd av i huvudsak 4 olika basämnen vilkas inbördes ordningsföljd bestämmer de egenskaper som respektive gen styr.

Arvsmassan (arvsanlagen) utgörs alltså av några få, relativt enkla kemiska substanser som i varierande ordningsföljd kopplats i tusental till varandra i form av långa kedjor. Förutom att lagra den genetiska informationen har nukleinsyran dessutom förmåga att göra kopior av sig själv, en förutsättning för att en cell skall kunna dela sig och bilda två identiska celler med samma egenskaper. Sådana celldelningar är nödvändiga, bl a för tillväxt och reparation av slitage och skador.

Under de senaste årtiondena har kunskaperna snabbt ökat om att många ämnen, åtminstone under vissa experimentella betingelser i testsystem av olika slag, kan reagera med eller på annat sätt förändra arvsanlagen (mutationer) t ex genom att ändra ordningsföljden på basämnena i nukleinsyran eller påverka celldelningsmekanismerna. I och för sig finns inget som motsäger att likartade genetiska effekter också skulle kunna ske om dessa ämnen kommer in i cellkärnorna hos människan. Endast i några få fall har dock hittills indikationer framkommit på ett samband mellan genetiska skador hos människa och exponering för kemiska produkter. Antalet undersökningar av denna typ är emellertid ganska begränsat liksom möjligheterna att göra mer noggranna och omfattande studier.

Problemet har särskilt under senare år blivit mycket uppmärksammat, dels p g a att ett stort antal sjukdomar har en ärftlig bakgrund, dels p g a att uppkomsten av vissa fosterskador och tumörer kan vara betingade av genetiska skador. Kemikalieinducerade genetiska skador skulle alltså kunna drabba såväl arvsanlagen i könscellerna (äggceller, sädesceller) och därigenom överföras till kommande generationer, somanlagen i kroppscellerna (t ex lever-, njur- eller lungceller) och därvid orsaka missbildningar eller tumörer. Ett starkt samband tycks också råda mellan mutationsframkallande och cancerframkallande verkan.

De genetiska skadornas karaktär är ofta sådan att man under praktiska förhållanden får räkna med att det kan dröja mycket lång tid innan de kan upptäckas. Då det gäller t ex skador i könscellernas arvsanlag kan barn, barnbarn osv tänkas bli bärare av en muterad defekt gen som visar sig i form av en skada kanske först i en framtida generation. Även då det gäller genetiska skador i kroppscellerna kan det dröja 10-tals år innan dessa eventuellt visar sig i form av en tumör. Svårigheterna att efter så lång tid misstänka eller påvisa ett orsakssamband är uppenbara. Likaså är det uppenbart att argumentet att ett ämne använts i flera år utan synliga skadliga effekter inte är särskilt starkt i dessa sammanhang.

De praktiska riskaspekterna, dvs i vilken omfattning denna typ av skador verkligen kan uppkomma vid hantering av kemikalier och kemiska produkter samt konsekvenserna av detta är f n mycket dåligt kända. Orsakssambanden är bl a av nämnda skäl mycket svåra att påvisa hos människa och av flera skäl är det också mycket svårt att på grundval av resultat från olika testmetoder dra några slutsatser angående riskerna för människa. Testsystemen saknar t ex ofta de avgiftnings-

och utsöndringsmekanismer människan har till sitt förfogande och i de försök effekter påvisats har koncentrationen eller dosen av det testade ämnet ofta vida överstigit den dos som är relevant för praktiska förhållanden. Till detta kommer reparationsmekanismer som kan reparera uppkomna skador på DNA.

Om inte något testsystem eller någon kombination av testsystem som säkert kan förutsäga om ett ämne är genetiskt skadligt för människa och i så fall hur skadligt det är. Om den mutagen effekten av ett ämne är stark under experimentella förhållanden kan det likväl vara lämpligt att hantera ämnet ifråga med stor försiktighet. Detta inte minst med tanke på att det som tidigare nämnts för många ämnen finns påvisat ett samband mellan mutagen effekt och cancer. En noggrannare utredning och bedömning får sedan avgöra i vad mån risken är relevant och i så fall hur ämnet skall kunna hanteras på ett betryggande sätt.

11.15 Yrkesbetingad cancer.

Risken för att eventuellt drabbas av cancer eller någon annan tumörsjukdom genom påverkan av kemiska faktorer i arbetslivet har kommit att inta en alltmer framträdande plats i diskussionen om de kemiska hälsoriskerna. Detta avsnitt görs därför något mer omfattande än tidigare avsnitt.

11.15.1 Cancerrisken

Risken att förr eller senare insjukna i cancer utgör idag för varje människa en realitet av icke ringa mått. Sjukdomsstatistiken visar att var 4:e till var 5:e person riskerar att drabbas av någon tumörsjukdom och ungefär var 6:e person avlider därav. Risken för olika typer av cancer varierar mycket mellan olika

länder och t o m inom olika geografiska regioner i ett land. Lungcancer är t ex 7 gånger vanligare i England än i Indien. Cancer i matstrupen är 100 gånger vanligare i vissa delar av Iran än i Sverige osv. Ändtarmscancer är betydligt vanligare i södra Sverige än i norra medan motsatsen gäller för magcancer. Lungcancerfrekvensen är ca 5 gånger så stor i storstadsområden som på landsbygden osv. Att miljön spelar en stor roll för uppkomsten av olika cancer typer är uppenbart.

11.15.2 Vad är cancer?

Cancer är egentligen en benämning på elakartade svulster av en viss typ men har kommit att användas som benämning på elakartade svulster över huvud taget. Ordet kommer från latinet och betyder kræfta, en term som ibland används istället för cancer. Den elakartade svulsten uppstår på så sätt att en cell eller en grupp celler i något organ börjar föröka sig på ett okontrollerat sätt. Cancercellerna tränger in i omgivande vävnad som förstörs. Efter en tid bildas en tumör, dvs en svulstartad nybildning, som gradvis växer i storlek. I inre organ, t ex lever, njurar eller lungor, kan den nå en anseelig storlek och mer eller mindre sätta organets funktioner ur spel. På hud och slemhinnor kan canceren i stället förekomma i form av svårläkta sår med karakteristiskt utseende. Om blodbildande organ såsom benmärg och lymfkörtlar drabbas uppstår många gånger inga svulstbildningar utan i stället uppträder sjukliga förändringar i blodet, t ex leukemi.

Genom att svulstceller växer in i blodkärl eller lymfkärl kan de snabbt spridas i hela kroppen och sedan fastna i ett eller flera andra organ där de fortsätter att föröka sig; de ger upphov till dotter-svulster eller s k metastaser.

Cancer kan förekomma i alla åldrar men är betydligt vanligare i 50-60 års ålder och därutöver än i yngre åldrar. Under 30 års ålder är cancer sällsynt, den kan dock förekomma hos ungdomar och barn. Dödligheten i cancer är hög. Om den upptäcks på ett tidigt stadium finns emellertid åtminstone för vissa typer av cancer, relativt goda möjligheter till behandling.

11.15.3 Hur uppkommer cancer?

Kunskaperna om orsakerna till cancer och mekanismen för dess uppkomst är ännu mycket ofullständiga. De flesta cancerfall hos människa uppkommer av okänd anledning. Spontana "misstag" vid celldelningar skulle kunna vara en orsak, liksom åldersbetingad försämring av människans förmåga att reparera sådana skador på DNA som tros ligga bakom uppkomsten av cancer. En stor del av alla fall av cancer, enligt olika bedömningar 60-90%, anses dock vara orsakad av "yttre" faktorer i miljön såsom radioaktiv och annan strålning, virus samt kemiska ämnen - naturligt förekommande såväl som av människan framställda. Den ultravioletta strålningen i solljuset kan t ex vid långvarig inverkan ge upphov till hudcancer. På försöksdjur vet man att vissa virus kan orsaka elakartade tumörsjukdomar och även hos människa har åtminstone vissa godartade tumörer visats ha virus som orsak. Åtskilliga naturligt förekommande ämnen kan likaså vara tumörframkallande. Några vanligt förekommande mögelsvampar t ex kan under vissa betingelser bilda starkt cancerframkallande ämnen. Sådana finns även påvisade i örnbräken, en vanlig ormbunke, samt i ett flertal andra växter. Även i vissa livsmedel kan förekomma ämnen med cancerframkallande verkan. Dessa ämnen kan endera vara av naturligt ursprung eller bildas vid tillagningen. Tobak är vidare en inte okänd riskfaktor i cancersammanhang. I tobaksrök t ex finns åtskilliga kända cancerframkallande ämnen och

enligt vissa uppgifter torde 90% av alla lungcancerfall ha sin förklaring i rökning. Rökningen anses även bidra till andra former av cancer.

11.15.4 Kemiska cancerogener

Ett relativt stort antal kemiska ämnen - naturliga såväl som av människa framställda - har visat sig kunna ge upphov till tumörer på försöksdjur och flera är också starkt misstänkta för att kunna vara cancerframkallande hos människa. I några fall föreligger också ett klart samband mellan cancer hos människa och kontakt med vissa ämnen. Arsenik, asbest, krom (vissa kromater), vissa mineraloljor, stenkoltjära, benzin och beta-naftylamin kan tjäna som exempel. Vinylklorid, råvaran vid framställning av PVC-plast är ett annat exempel.

Förmågan att orsaka cancer varierar mycket från ämne till ämne varför man talar om starka resp svaga cancerogener. Vissa ämnen, som i sig själva inte behöver vara cancerframkallande, har också förmåga att förstärka den cancerframkallande verkan hos andra ämnen. Sådana ämnen kallas co-cancerogener.

I de fall då ett orsakssamband mellan ett visst ämne och cancer hos människan har påvisats har det nästan uteslutande rörts sig om en yrkesmässig kontakt med ämnet ifråga; man talar i dessa fall om yrkesbetingad cancer. Det bör dock påpekas att den yrkesbetingade canceren, jämförd med cancer av okänd anledning, åtminstone f n anses vara relativt sällsynt.

Hur stor roll kemiska ämnen spelar för uppkomsten av tumörsjukdomar är osäkert. Enligt vissa uppskattningar skulle de kunna svara för upp till 90%. Detta är emellertid inte detsamma som att 90% av alla cancerfall skulle vara orsakade av industriellt framställda

kemikalier. Siffrorna inrymmer nämligen bl a sådana cancerframkallande ämnen som finns i tobaksrök och som uppskattats kunna orsaka ca 40% av all cancer. Cancerframkallande ämnen i livsmedel - och därmed avses naturligt förekommande ämnen eller sådana som bildas vid tillagning eller liknande - har uppskattats kunna vara orsak till 30-50% av all cancer. Då det gäller ämnen i arbetslivet har den yrkesbetingade canceren enligt olika bedömare uppskattats svara för mellan 0,1-5%. Därvid är dock inte medtaget beräkningar som nyligen gjorts beträffande naturprodukten asbests roll i sammanhanget. Den asbestbetingade canceren kan eventuellt, om de mest pessimistiska uppskattningarna slår in, komma att höja siffran betydligt.

Spekulationer och bedömningar av detta slag kan dock i praktiken vara mindre intressanta. Väsentligt är emellertid kunskap om att vissa ämnen som kan förekomma i arbetslivet eller i hem- och fritidsmiljön - en del kända, andra okända - eventuellt kan orsaka eller bidra till uppkomst av cancer. Väsentligt är också kunskaper om villkoren för att detta skall ske samt om möjligheterna att spåra dessa ämnen och skydda sig mot dem. Betydelsen av den mängd man kan få i sig av ett eventuellt cancerframkallande ämne, den tid man utsätts för det, samverkande effekter mellan olika ämnen, kroppens försvarsmekanismer, värdet av djurförsök och andra tester, individuellt olika känslighet m m är således faktorer som måste tas med i en bedömning av den reella risken. En sammanvägning av dessa faktorer får avgöra om ett ämne skall betraktas som cancerframkallande för människa, om det skall betraktas som en stark eller svag cancerogen samt vilka hanterings- och skyddsåtgärder som måste vidtagas.

11.15.5 Cancer - en långtidseffekt

Från djurexperiment och från erfarenheter av yrkesbetingad cancer vet man att de effekter som orsakar

cancer har ett långsamt fortskridande förlopp. Cancern kan därför uppträda lång tid efter den första kontakten med ett cancerframkallande ämne och t o m mycket lång tid efter det att kontakten med ämnet helt upphört. Den tid det tar från det att en individ utsatts för ett cancerframkallande ämne till uppkomsten av en tumör kallas latenstid. Hos människa kan denna vara mycket lång, den kan röra sig om 10-40 år. Då tumören upptäcks kan alltså orsaken ligga långt tillbaka i tiden vilket gör att man endast i undantagsfall kan spåra den. Det finns t o m exempel på att latenstiden kan vara längre än människans ålder, i dessa fall har kontakten med det cancerframkallande ämnet skett redan under fosterstadiet.

Karaktäristiska drag för den yrkesbetingade cancern är att den i allmänhet kommer först efter många års ständig kontakt med det cancerogena ämnet. Eventuellt uppträder den först flera år efter det att vederbörande slutat arbeta med ämnet ifråga eller bytt arbete och sedan arbetat med andra ämnen, vilket som redan nämnts avsevärt försvårar eller omöjliggör uppspårandet av orsaken. Den yrkesbetingade cancern uppträder också ofta vid tidigare åldrar än vad cancer i allmänhet gör. Det senare beror bl a på latenstiden och den ålder vid vilken vederbörandes kontakt med det cancerogena ämnet påbörjades.

11.15.6 Dos - effekt

Den mängd av ett cancerframkallande ämne som en person utsatts för och framför allt den totala mängd som han utsatts för under hela den tid han varit i kontakt med ämnet är av stor betydelse för om och när en cancersvulst skall uppkomma. Ju mindre den totala dosen varit desto längre är i princip latenstiden. Om de enskilda doserna är tillräckligt små blir latenstiden så lång att vederbörande avlider av natur-

liga skäl eller andra orsaker innan tumören hinner uppkomma. Den totalt erforderliga dosen för att en tumör skall uppkomma kan dock vara något mindre om ämnet ifråga tillförts som ett stort antal relativt små doser än om det tillförts som en enda stor dos eller som ett mindre antal relativt stora doser (s k förstärkningseffekt).

De praktiska förhållandena vid arbete med cancerframkallande ämnen, kända eller okända, blir följaktligen avgörande för risken att drabbas av cancer. Ämnets egenskaper, såsom om det är fast eller flytande, flyktigt, dammande osv, vilka är avgörande för om och hur mycket man kommer i kontakt med ämnet, får vid sidan av lämpliga skyddsåtgärder såsom slutna processer, skyddskläder och ventilation stor betydelse.

11.15.7 Individuell variation

Vid djurförsök med cancerframkallande ämnen är det i allmänhet så att trots exakt lika dosering av det cancerframkallande ämnet till alla djur så drabbas endast ett visst antal. En del djur får inga tumörer under den tid försöket pågår; en individuell variation föreligger alltså. Liknande förhållanden kan vi se när det gäller yrkesbetingad cancer; trots att kontakten med det cancerframkallande ämnet kan uppskattas till ungefär lika så drabbas ofta endast enstaka personer. Även andra iakttagelser gör att man kan förmoda att det hos människan liksom hos djuren finns en individuell variation då det gäller risken att drabbas av cancer.

11.15.8 Tröskeldos?

En mycket viktig fråga då det gäller cancer orsakad av kemikalier är om det finns någon minsta mängd (s k tröskeldos, jfr tidigare) man kan få i sig utan att det innebär någon risk. Beträffande korttidseffekter, t ex akut förgiftning, har tidigare nämnts att flertalet ämnen tolereras under en viss mängd eller dos. Flera faktorer talar för att det även då det gäller kemikalieorsakad cancer åtminstone för praktiska förhållanden, finns sådana tröskeldoser men att det för närvarande är omöjligt att säkert fastställa deras storlek. Tidigare har också nämnts att man i dessa sammanhang möjligen kan tala om acceptabla doser hellre än om tröskeldoser. Risken för oförutsedda effekter genom samverkande faktorer av olika slag gör dock att man måste bedöma vad som är en acceptabel dos med stor försiktighet.

12. PRAKTISK RISKANALYS

Begreppet risk kan i sammanhanget definieras som sannolikheten för att ett ämnes egenskaper eller förmåga att orsaka kemiska skador skall komma till uttryck under vissa exponeringsförhållanden. Risken är således en funktion av såväl ämnets toxicitet som människans kontakt med detsamma!

$$\text{Risk} = \text{toxicitet} \times \text{exponering}$$

Ett ämne med i och för sig hög toxicitet kan således i praktiken innebära en låg risk om t ex dess bered-

ningsform innebär små möjligheter till exponering i betydelsefulla mängder. Omvänt kan ett ämne med låg toxicitet vid t ex långvarig eller kraftig exponering innebära en hög risk. Den egentliga risken med ett och samma ämne kan följaktligen vara mycket varierande alltefter omständigheterna, det sätt på vilket ämnet hanteras, möjligheterna till skyddsåtgärder osv.

En riskanalys i mer generell betydelse, inte minst av det slag som ligger till grund för bedömning av om ett ämne skall klasificeras som hälso- och miljöfarlig vara eller ej, prioriterar i regel starkt ämnets egenskaper dvs dess toxicitet och andra egenskaper som ger det en skadebringande potential. Lagen om hälso- och miljöfarliga varor säger bl a att bedömningen av en varas hälsofarlighet skall ske med hänsyn tagen till dess (avsedda) hantering. Det säger sig självt att detaljerna i hanteringen av en viss vara ofta är mer eller mindre omöjliga att kartlägga eller förutse, inte minst mot bakgrund av att hanteringsbegreppet lagmässigt fått en mycket bred definition ("tillverkning, bearbetning, behandling, förpackning, förvaring, transport, användning, omhändertagande, destruktion, konvertering, saluförande, överlåtelse eller därmed jämförliga förfaranden")¹. Det är därför svårt att vid en allmän riskanalys låta den avsedda hanteringen få en dominerande betydelse. Vissa generella hanteringsparametrar kan dock ofta utnyttjas. Med tanke t ex på akuttoxiciteten föreligger således inte sällan en stor skillnad i risk om ett ämne hanteras i fast eller flytande form. Ett och samma ämne kan också förekomma i olika beredningsformer eller koncentrationer vilket likaså kan berättiga olika värderingar i respektive fall.

En praktisk riskanalys innehåller 3 huvudmoment; riskidentifiering, riskbedömning och riskevaluering.

¹

SFS 1973:329, 2 §

Riskidentifieringen avser att utröna ämnets potentiella förmåga att orsaka skada, dvs dess toxicitet. Riskbedömningen är en kvantitativ bedömning av den reella risken för människa. Ofta är den förenad med en rad svårigheter som berör främst tolkning av resultat från djurförsök eller epidemiologiska studier samt tillämpbarheten av resultat från djurförsök på människa. Olika exponeringsförhållanden, olika metabolismförhållanden osv kan lätt ge upphov till betydelsefulla felbedömningar. Vid riskbedömningen spelar också möjligheterna till förebyggande åtgärder, skyddsutrustning, konsekvenserna av inträffade skador, möjligheterna till behandling av skador m m även en viss roll. Ofta kan det vara svårt att i mer precisa termer kvantifiera risken. Inte sällan får man initialt nöja sig med att beskriva risken som "styrkt", "trolig" eller "misstänkt". "Vet ej" är därtill ofta ett säkrare alternativ än att framhålla en absolut riskfrihet. Riskevalueringen (riskvärderingen), slutligen, avser att bedöma om den identifierade och kvantifierade risken kan accepteras eller ej. Inte sällan är även detta en svår uppgift, särskilt som, förutom rent vetenskapliga bedömningar, även sociala och politiska värderingar kan bli aktuella. Inte minst viktigt vid riskevalueringen är det också att försöka ge perspektiv på ett ämnes riskprofil, dvs sätta den i relation till en rad andra accepterade eller icke accepterade risker. De praktiska förhållandena vid ämnets hantering får här också stor betydelse.

Den beskrivna tre-stegsprocessen tillåter inte ett generellt tillvägagångssätt, utan varje ämne måste i regel bedömas för sig. Riskanalysen är därtill alltid mer eller mindre approximativ och baserad på tillgänglig information och gängse bedömning av denna. Allt efter som ny information tillkommer eller bedömningsnormerna ändras kan det bli aktuellt med en om-

värdering i syfte att förbättra den tidigare värderingen.

Ett särskilt problem utgör riskanalys av sammansatta produkter. I princip kan man skilja mellan två huvudmetoder. Den ena är att genomföra ett helt batteri av biologiska tester m m på den sammansatta produkten. Nackdelarna med denna metod är framför allt ett tidskrävande testprogram, mycket höga kostnader, samt att resultaten endast är giltiga för exakt samma produkt. Metoden kan således inte användas om ämnen med naturlig variation ingår i produkten eller om produktutvecklingsarbete kan beräknas ske efter de biologiska testernas igångsättning.

Den andra huvudmetoden är att genomföra en riskanalys på varje enskild substans eller enskilt ämne för sig och därefter sammanväga resultaten på blandprodukten. Metoden är relativt snabb och billig och kan vanligen täcka in variationer hos naturliga råvaror och kan relativt enkelt kompletteras vid produktutveckling. Man får en god överblick av substansernas och blandproduktens kemi och riskbild och vilka åtgärder som måste sättas in. I allmänhet leder också bedömningar gjorda med utgångspunkt från kunskap om de enskilda komponenterna från säkerhetssynpunkt till helt korrekta slutsatser. Det finns emellertid fall då de enskilda komponenterna på olika sätt kan påverka varandras, och därmed hela beredningens, toxicitet. Sådan s k interaktion kan dessutom förekomma mellan två ämnen efter det att de kommit in i kroppen, samtidigt eller med ett visst intervall. Såväl försvagande (antagonistiska) som förstärkande (synergistiska, potentierande) effekter kan därvid uppkomma. Såvitt känt är dock mer betydande interaktionseffekter av detta slag relativt sällsynta i arbetsmiljön.

En riskanalys kan vara retrospektiv varvid den grundar sig på det förhållandet att människan redan under längre eller kortare tid varit exponerad för ämnet ifråga. Fallbeskrivningar av inträffade förgiftningar och epidemiologiska studier är därvid viktiga bitar då ämnets riskprofil byggs upp. Givetvis kompletteras också analysen med information om ämnets kemiska och fysikaliska egenskaper, resultat från djurförsök och liknande. Kraven växer sig emellertid allt starkare på att riskanalyser skall kunna göras prospektivt, dvs innan människan riskerar att komma i kontakt med ämnet ifråga. Kemisk struktur, kemisk-fysikaliska egenskaper samt biologiska testmetoder är byggstenar som används för att bygga upp en prospektiv riskprofil.

13 KEMISK STRUKTUR

Kunskap om ett ämnes kemiska struktur och om dess kemiska och fysikaliska egenskaper, kan ofta ge en fingervisning om att vissa risker kan föreligga. Förekomsten av t ex en nitrosogrupp i en molekyl kan peka på en cancerrisk medan förekomsten av en isocyanatgrupp antyder möjligheten av en allergirisk. Likaså är det inte svårt att föreställa sig att en stark syra eller lut också kan ha frätande inverkan på hud och slemhinnor. Oftast är det dock omöjligt att enbart med utgångspunkt från ett ämnes struktur dra några säkra slutsatser om dess biologiska aktivitet/toxicitet. Mycket små skillnader i den kemiska strukturen mellan två eljest mycket lika föreningar eller t o m isomeriförhållanden hos ett och samma ämne kan leda till markanta skillnader i toxicitet.

Av intresse vid en riskanalys är uppgifter om t ex

flyktighet (relativ avdunstningshastighet)
 ångtryck
 mättnadskoncentration
 dammningsbenägenhet
 löslighet
 molekylvikt
 dissociationskonstant
 partikelstorlek
 osv.

Kunskap om t ex flyktighet har betydelse för att bedöma risken för att ämnet skall kunna inandas. Detsamma gäller dammningsbenägenhet och partikelstorlek. Uppgifter om lösligheten har bl a betydelse för att bedöma exponeringsrisken och möjligheterna att avlägsna t ex hud- eller ögonstänk. Dessutom kan de lämna information som belyser sannolikheten för anrikning i kroppen. Likaså ger dissociationskonstanten vägledning för bedömning av ett ämnes resorption. Då det gäller t ex en sekundär amin kan den dessutom ge viss vägledning för bedömning av aminens nitroserbarhet till en känd eller potentiellt cancerogen nitrosamin.

För att kunna förutsäga risker med någon större grad av säkerhet måste man i allmänhet använda sig av djurexperimentella metoder för att mäta och bedöma olika ämnens skadebringande förmåga. S k alternativa metoder till djurförsöken, i vilka man använder t ex bakterier eller vävnadskulturer, tilldrar sig en ökande uppmärksamhet och användning. Detta inte minst då det gäller frågan om cancerogenicitet. Konventionell djurexperimentell metodik är här nämligen mycket kostnadskrävande medan de alternativa metoderna blir betydligt billigare. Inte minst med tanke på möjlighe-

terna att extrapolera försöksresultat till relevans för människa så står dock djurexperimentella metoder med användning av intakta djur alltjämt i centrum för toxicitetsbedömningar av dessa slag.

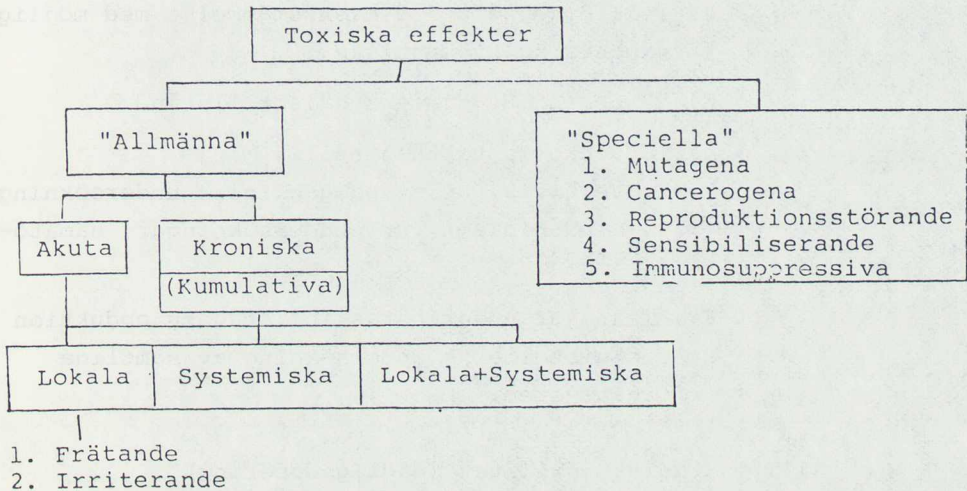
Konventionell djurexperimentell metodik står också i centrum för de administrativa och legala testningskrav som finns eller håller på att byggas upp i olika länder. I Sverige ställer t ex socialstyrelsen ganska långtgående krav på resultat från djurförsök i samband med registrering av läkemedel liksom produktkontrollnämnden vid registrering av ett bekämpningsmedel. Vissa krav ställes också av Livsmedelsverket vid godkännande av en livsmedelstillsats. Då det gäller sk hälsofarliga varor i övrigt pågår såväl internationellt som nationellt en intensiv verksamhet med att ta fram riktlinjer och krav för testning av kemikalier och där djurförsök spelar en dominerande roll.

Som exempel kan nämnas de teststandards som håller på att utarbetas av amerikanska Environmental Protection Agency till följd av den nya lagstiftningen inom detta område, Toxic Substances Control Act, arbetet inom OECD's sk Chemicals Testing Programme, EG's krav på testning till följd av det nyligen antagna direktivet om notifiering av "nya" substanser och slutligen det pågående arbetet i Sverige med ett nytt märknings-system för hälso- och miljöfarliga varor vid Statens Naturvårdsverk/Produktkontrollbyrån.

Lagen om hälso- och miljöfarliga varor (LHMV) ålägger tillverkare och importörer av sådana varor att noggrant undersöka dessas sammansättning och egenskaper från hälsoskyddssynpunkt. LHMV ger dock ingen ledning beträffande vad som ligger inom ramen för en noggrann undersökning. Ej heller har det hittills funnits några av myndigheterna utfärdade tillämpningsbestämmelser

med riktlinjer för vilka åtgärder och undersökningar som bör ligga till grund för bedömning av en varas hälsofarlighet eller miljöfarlighet.

De toxiska effekter och riskaspekter som kan vara aktuella vid en riskvärdering kan schematiskt åskådliggöras genom nedanstående indelning:



För att någorlunda ge en uppfattning om vad en mer omfattande toxikologisk undersökning i praktiken kan innebära, har följande sammanställning medtagits:

- I. Akut Toxicitet (engångsdos)
 - A. LD50-bestämning (observation i 7 dagar)
 1. Två arter (varav den ena ej är gnagare)
 2. Två tillförselsätt (ett svarande mot den praktiska användningen)
 - B. Lokal verkan på hud (kanin) om risk för hudkontakt föreligger.
 - C. Ögonirritation (kanin)
 - D. Sensibiliseringstest (marsvin)

- II. Toxicitet vid upprepad tillförsel (daglig dosering)
- A. Varaktighet 1/2 - 3 månader (1/10 av medellivslängden)
 - B. Två arter
 - C. Tre dosnivåer och kontrollgrupp
 - D. Tillförselsätt i överensstämmelse med möjlig exponering av människa
 - E. Värdering av djurens hälsotillstånd
 - 1. Veckovis viktkontroll
 - 2. Veckovis fullständig klinisk undersökning
 - 3. Blod-biokemi, urinundersökningar, hämatologi m m
 - F. Alla djur underkastas fullständig obduktion och histologisk undersökning av samtliga organsystem.
- III. Kronisk toxicitet (daglig dosering)
- A. Varaktighet - 1 1/2 - 10 år (alltefter djurslag)
 - B. Djurarter - Utväljs på basen av resultaten av de tidigare försöken, farmako-dynamisk undersökning på olika djurarter och eventuella undersökningar på människa. Alternativt två djurarter varav den ena ej är gnagare.
 - C. Två dosnivåer och en kontrollgrupp
 - D. Tillförselväg i överensstämmelse med möjlig exponering av människa.
 - E. Värdering av försöksdjurens hälsotillstånd
 - 1. Veckovis viktkontroll
 - 2. Veckovis fullständig klinisk undersökning
 - 3. Blod-biokemi, urinundersökning, hämatologi och funktionsprövningar på alla

djuren var sjätte månad samt på alla sjuka och icke normala djur.

- F. Alla djur underkastas fullständig obduktion och histologisk undersökning av samtliga organsystem

IV. Specialundersökningar

- A. Studier av resorption, metabolism och utsöndring
- B. Interaktion (potentiering, synergism etc)
- C. Effekter på reproduktion och fertilitet
- D. Fostermissbildande (teratogena) eller fostertoxiska effekter
- E. Cancerframkallande (cancerogena) effekter
- F. Genetiska effekter (kromosomaberrationer, mutationer m m)
- G. Beteenderubbningar
- H. Komparativa metabolismstudier med människa
- I. Speciella neurotoxiska effekter
- J. Vissa effekter, såsom huvudvärk, yrsel, illamående, trötthet osv, är mycket svåra att påvisa i regelrätta djurförsök; observationer av exponerade personer, epidemiologiska undersökningar, undersökningar på frivilliga försökspersoner etc är nödvändiga i sådana fall. Hit kan även räknas bestämning av lukttröskel och evaluering av effekter av lukt.

För de olika undersökningarna, särskilt specialundersökningarna, finns sedan ett mer eller mindre komplicerat testprogram med olika typer av metodik. Uppenbart är att varje kemikalie eller varje kemisk produkt inte rutinmässigt

kan genomgå ett sådant testschema. Något generellt behov av detta finns ej heller. Svårigheterna var man skall dra gränsen för att anse sig ha uppfyllt produktkontrollagens krav på "noggrann undersökning" är däremot uppenbara. Ur praktisk synvinkel är det också som tidigare nämnts omöjligt att göra upp ett testschema som rutinmässigt ger den nödvändiga information som behövs för att evaluera alla kemiska produkter. Varje produkt måste bedömas mer eller mindre individuellt och olika tester utnyttjas i olika fall.

I det tidigare nämnda OECD's Chemicals Testing Programme har man nyligen föreslagit ett s k "Minimum Pre-marketing Set of Data". Detta innehåller vissa minimikrav på förhandstestning av nya kemikalier innan de får marknadsföras och är av nästan identiskt samma slag som de krav som finns i ett motsvarande system inom EG-länderna. Med tanke på Sveriges medlemskap och andra engagemang i OECD kan det vara av intresse att i sammanhanget nämna de föreslagna minimitesterna vad beträffar toxicitetsdata:

I. Akut toxicitet

Akut oral toxicitet
Akut dermal toxicitet
Akut inhalationstoxicitet
Hudirritation
Hudsensibilisering
Ögonirritation

II. Toxicitet vid upprepade tillförsel

14 - 28 dagar

III. Mutagenicitetsdata.

Användningen av försöksdjur för testning av olika ämnen i avsikt att förutspå risker för människa eller, omvänt, förutsäga graden av säkerhet, förutsätter att

de resultat som erhålles i djurförsöken är representativa eller på annat sätt tillämpbara på människa. För vissa ämnen är människans och försöksdjurens reaktioner tämligen likartade eller identiska. För andra ämnen kan emellertid avvikelserna vara stora. Följaktligen finns här goda möjligheter till feltolkningar och felbedömningar som högst betänkligt kan äventyra en säkerhetsprognos. Risker kan såväl överskattas som underskattas. Det gäller därför att vid all djurtestning och efterföljande riskbedömning så långt som möjligt ta hänsyn till de felkällor som kan förekomma. Ett par exempel kan ge perspektiv på dessa problem:

18.1 Ex 1 LD50-värdet

LD50-värdet kan variera mycket påtagligt beroende på vilken djurart eller t ex vilken råttas ras som använts. Förutom sådana variationer, som är genetiskt betingade, kan också stora variationer förekomma beroende på hur testerna utförts, olika miljöfaktorer etc. Nedanstående fig belyser dessa förhållanden:

Biologisk variation LD50

<u>Faktor</u>	<u>Variation upp till</u>
Olika art	10 ggr eller mer (100 ggr)
Olika ras eller stam	10 ggr eller mer (100 ggr)
Olika laboratorier (samma eller olika rättstammar)	8 ggr
Temperatur (20-30°C)	10 ggr eller mer (1000 ggr)
Ålder	10 ggr eller mer (1000 ggr)
Stress (bl a isolering)	50 ggr
Foder (proteinhalt 9-3,5%)	20 ggr

Ytterligare faktorer som kan påverka LD50 är djurens kön, hälsotillstånd, tarmfloras sammansättning, volym av testad substans, koncentration av testad

substans, djurens näringstillstånd, bäddmaterial, luftfuktighet, ljusförhållanden, årstid m m.

Mot bakgrund av dessa uppgifter säger det sig självt att det lätt kan uppstå problem t o m vid den enklaste tillämpning av LD50. Vid klassificering av ett ämne som gift alternativt vådligt ämne föreslås gränsen bli gå vid LD50 oralt råtta på 200 mg/kg kroppsvikt. (Produktkontrollnämndens märkningsprojekt 1980). Vid klassificering av t ex substansen Binapakryl finns åtminstone 5 olika LD50-bestämningar gjorda:

<u>Lab</u>	<u>LD50 oralt råtta</u>
1	58
2	120
3	150
4	225
5	350

Enbart baserat på LD50 hänförs således 3 av de laboratorier som testat substansen densamma till gift ($LD50 \leq 200$ medan två hänförs den till vådligt ämne. För att vara på den säkra sidan kan man givetvis hävda att det lägsta LD50-värdet bör vara vägledande. Detta hindrar emellertid inte att en tillverkare i litteraturen kanske bara funnit uppgifter från laboratorium nr 1 och alltså klassificerar substansen som gift, medan en annan tillverkare endast funnit uppgifterna från laboratorierna 4 och 5, och följaktligen klassificerar substansen som vådligt ämne!

18.2 Ex 2 Teratogen (fostermisbildande) dos av thalidomid (Neurosedyn).

Thalidomid, använd som lugnande medel eller som sömnmedel, orsakade i början av 1960-talet mer eller mindre grava fosterskador hos drygt 8000 kvinnor. Åtskilliga gånger har frågan ställts om dessa skador

kunnat undvikas om preparatet testats i teratogenförsök på djur. Den biologiska variationen är i detta fall emellertid högst påtaglig, vilket framgår av nedanstående tabell. Uppenbarligen är det ganska tveksamt huruvida även en ganska omfattande djurtestning skulle ha föranlett att thalidomid aldrig lanserats som läkemedel.

Teratogen dos av thalidomid (Neurosedyn)¹

<u>Art</u>	<u>Teratogen dos (mg kg, per os)</u>
Människa	0,5 - 1,0
Kanin; New Zealand, vit	30 - 50
Kanin; New Zealand, silvergrå	ingen effekt
Katt	500 alt ingen effekt
Råtta, vissa stammar	4000 alt ingen effekt
Råtta, vissa stammar	50

18.3 Ex 3 Cancerincidens

Induktionen av tumörer i ett långtidsförsök kan vara mycket varierande beroende på art, ras eller stam. Nedanstående tabell kan tjäna som illustration och visar incidensen av cancer hos möss respektive råttor som under en längre tid peroralt (dvs via munnen) tillförts stora doser av triklöretylen alternativt perkloretylen.

Cancerinduktion av tri- och perkloretylen

<u>Art</u>		<u>Perkloretylen</u>	<u>Triklöretylen</u>
Mus	han	+	+
	hon	+	+
Råtta	han	-	-
	hon	-	-

¹Se t ex B Källén, Läkemedelsframkallades teratogen, Opuscula Medica, Suppl V 1967

Stora doser av resp ämne har således förmåga att orsaka eller bidra till uppkomst av cancer hos möss men till synes ej hos råttor. Extrapolering av resultatet för att tillämpas på människa innebär följaktligen ett problem. Är musen eller råttan representativ för förhållandena hos människa?

Liknande funderingar framskymtar då man betraktar resultatet från cancertestning på 3 rättstammar av ämnet 7,12-dimetylbenzanthracen (DMBA):

Bröstcancerinduktion av DMBA (engångsdos per os)

<u>Ras</u>	<u>Incidens</u>
Sprague-Dawley	100%
Long-Evans	16%
Marshall	0%

15 OLIKA KROPPSSTORLEK

Olika skillnader i kroppsstorlek får också till följd att substanser kan omsättas olika snabbt hos olika arter. Såvida inte en selektiv toxicitet föreligger av mer specifika orsaker kan således t ex olika metabolismhastighet resultera i relativt stora skillnader i toxicitet. Empiriskt har man även funnit att åtskilliga substanser omsätts mer i proportion till dos per enhet kroppsytta än till dos per enhet kroppsvikt. Mot bakgrund av detta kan det ofta vara nödvändigt att korrigera t ex toxicitetsuppgifter från djurförsök om de skall bli någorlunda relevanta för människa. För att t ex approximativt uppskatta akut-toxiciteten (LD50) för människa (70 kg) av en substans, som ej metaboliseras, och vars LD50-värde bestämts i ett försök med råttor (0,3 kg), beräknas

korrektionsfaktorn mot bakgrund av dos per enhet kroppsytta på följande sätt:

$$\text{Kroppsytan} = \text{konstant} \sqrt[3]{\text{vikten}^2}$$

$$\frac{9,1 \sqrt[3]{0,3^2}}{0,3} : \frac{12,3 \sqrt[3]{70^2}}{70} = 4,5$$

Människan är i detta fallet 4,5 ggr känsligare än råttan vilket innebär att LD50-värdet från råttan bör divideras med en faktor 4,5 för att ge den ekvivalenta dosen för människa.

Liknande beräkningar kan göras om substansen metaboliseras varvid människan blir några gånger känsligare än råttan om metabolismen (snabbare hos råttan) innebär en avgiftning medan hon blir några gånger mindre känslig om metabolismen innebär en förhöjd toxicitet.

16

ANDRA FAKTORER

De nämnda exemplen illustrerar den s k biologiska variationens betydelse i samband med riskanalysen. Även andra faktorer kan påverka resultaten av en riskanalys. Som exempel kan nämnas bristande kontroll av en substans identitet och/eller renhet. Men än en gång har det således visat sig omöjligt att reproducera resultaten från ett tidigare försök, av allt att döma beroende på att de testade substanserna ej varit identiska. Substansernas renhet kan också vara högst varierade; i en försöksserie med 2-acetylaminofluoren (2-AAF) varierade testsubstansens renhet mellan 1,7 och 99,6%!

Vid utvärdering av biologiska försök erfordras ofta en statistisk analys av resultaten. Lika viktigt som det därvid är att undvika en felaktigt tillämpad statistik, lika viktigt är det att undvika en övertro på statistikens beviskraft. Den statistiska bearbetningen av försöksresultaten avser att belysa sannolikheten för ett samband, eller, sannolikheten för att en observerad skillnad mellan *t ex* testdjur och kontroldjur ej är slumpmässigt betingad.

Antalet djur i ett försök har *t ex* stor betydelse. För att med tillräckligt god signifikans ($P = 0,05$, vilket innebär mindre än 5 % chans att en observerad skillnad mellan *t ex* testdjur och kontroldjur beror på slumpen) avgöra att en viss effekt som ses hos *t ex* 12 % av testdjuren, men ej alls hos kontroldjuren, inte bara är slumpmässigt fördelad till de förra behövs i respektive grupp 50 djur.

Om frekvensen är lägre eller, vilket är vanligt, observerade effekter också förekommer "spontant" hos kontroldjuren, kan betydligt fler djur behövas. För att med god signifikans påvisa en effekt som förekommer i en frekvens av 1:100 behövs således c:a 500 djur i resp grupp och för att påvisa en effekt som förekommer i en frekvens av 1:10 000 skulle erfordras grupper med 50 000 djur. Vid låga exponeringar, inte minst sådana som är av praktiskt, yrkeshygieniskt intresse, är ofta frekvensen av vissa skador i storleksordningen 1:100 - 1:1000 eller lägre. Det säger sig självt att biologiska tester på *t ex* råttor, med sådana doser och tillräckligt antal djur av praktiska och ekonomiska skäl normalt ej går att utföra. Som ett alternativ får man i stället med ett mindre antal djur kvalitativt försöka påvisa om en substans kan ge upphov till

vissa effekter genom att exponera djuren för betydligt högre doser eller koncentrationer än de som människan under praktiska förhållanden normalt kan utsättas för. I och med att så höga doser tillföres djuren introduceras emellertid en rad nya tolkningsproblem, som framför allt hänger samman med de begränsningar som finns i djurens förmåga att på olika sätt oskadliggöra främmande ämnen eller minska deras skadliga verkningar. Inte minst då det gäller långtidsförsök för att studera eventuell cancerogen aktivitet hos ett ämne kan tolkningsproblem av detta slag i betydande grad försvåra en riskbedömning.

De anförda exemplen illustrerar ett urval av de problem som kan uppkomma i samband med testning av olika ämnen i djurförsök för att bestämma risker alternativt säkerhet vid människans hantering av ämnena ifråga. Uppenbarligen finns här många svårigheter som kan äventyra bedömningen och därmed säkerheten. Bristande kunskap om dessa svårigheter och om den osäkerhet som ofta föreligger kan lätt leda till att information om ett ämnes toxicitet misstolkas och tillämpas på ett felaktigt sätt. Såväl kvalitativa som kvantitativa skillnader föreligger ofta mellan människa och djur beträffande sättet att reagera vid tillförsel av ett visst ämne. Å andra sidan är likheterna ofta stora och det finns talrika exempel på hur olika djurarter och människa reagerar lika. Likheten får dock aldrig antas som något givet utan dess existens måste sökas på olika vägar.

Rätt utnyttjade framstår djurförsöken som nödvändiga för att vi för över huvud taget skall kunna göra förebyggande riskanalyser med någorlunda grad av tillförlitlighet.

Genom kunskap om felkällorna kan många misstag undvikas. Förbättrade testmetoder eller kanske snarare för-

bättrade möjligheter att rätt utvärdera resultaten och tillämpa dem på människa kan förväntas genom den forskning och utveckling som pågår världen över. Standardisering av metoder, internationell harmonisering och anpassning av testningsverksamhet till s k good laboratory practice är likaså viktiga bitar för ökad säkerhet.

18

MATEMATISKA MODELLER

Ett icke ringa intresse har ägnats åt möjligheterna att göra riskanalyser med hjälp av olika matematiska beräkningar. Olika ekvationer har uppställts med vilka man, genom att utnyttja vissa kända fysikaliska, kemiska eller strukturegenskaper hos den aktuella substansen, försöker beräkna t ex akut toxicitet eller bioackumulation. Rent generellt förefaller dock dessa metoder, i varje fall tills vidare, inte ge tillräckligt god korrelation till konventionell biologisk testning, för att kunna utnyttjas med någon större grad av säkerhet. Vissa undantag finns, t ex då det gäller att jämföra ämnen i en homolog serie i vilken vissa kalibreringspunkter till kända effekter föreligger.

En annan typ av matematiska beräkningar, som framför allt utnyttjas för kvantitativa bedömningar av risken för cancerinduktion, innebär "lågdos"-extrapoleringar av en dos-responskurva från ett "högdos"-försök. Avsikten är härvid, att med utgångspunkt från en känd tumörincidens vid en viss dosnivå, beräkna den dos som ger en "acceptabel" incidens eller risk, t ex 1:1000 000. Några olika metoder förekommer vilkas resultat dock starkt avviker från varandra.

Som exempel kan kortfattat beskrivas den s k "one-hit linear dose-response model", vilken är den metod som beräknar den största risken. Dos-responskurvans lut-

ning, uttryckt som λ , blir då en funktion av den dos, d_1 som ger en tumörincidens P_t hos testdjuren samt tumörincidens P_c hos kontrolldjuren enligt följande:

$$\lambda = \frac{1}{d_1} \ln (1-P_t)/(1-P_c)$$

Efter korrektion med en faktor som framräknas på basen av skillnad i kroppsstorlek (jfr 15, ovan mellan försöksdjuren och människa, kan risken för människa vid en viss dos d_2 uttryckas som λd_2 .

I vilken utsträckning denna typ av beräkningar kan anses tillförlitliga är ännu svårt att säga. De baserar sig på förutsättningen att dos-responskurvan går genom 0, dvs att i princip varje exponering för en cancerogen substans innebär en viss risk för tumörinduktion samt på att sannolikheten för tumörinduktion vid låga dosnivåer ökar linjärt med ökande dos. Det hela förutsätter också att några "tröskeldoser" inte existerar, något som ännu är oklart samt att betydelsefulla artskillnader beträffande t ex metabolisk "aktivering" av en procancerogen substans inte föreligger.

19 KORTTIDSTESTER

Framför allt då det gäller att bedöma risken för cancerinduktion, används som alternativ till de såväl tids- som kostnadskrävande långtidstesterna av konventionell typ olika s k korttidstester. Dessa grundar sig i första hand på den testade substansens eventuella förmåga att orsaka mutationer hos testorganismerna. Mot bakgrund av den relativt goda korrelation som finns mellan genotoxicitet och canceroge-

nicitet kan sedan vissa bedömningar göras beträffande risken för cancerinduktion. Såväl då det gäller de konventionella långtidstesterna som korttidstesterna bör framhållas att vad man i första hand försöker belysa är den testade substansens potentiella förmåga att inducera cancer, dvs dess eventuella egenskaper att under vissa omständigheter orsaka cancer. Den egentliga risken för att substansen ifråga skulle kunna ge upphov till cancer bland exponerade personer får därefter bedömas med tanke på exponeringssätt, dos och exponeringstid.

Korttidstesterna kan utföras såväl in vivo, dvs med levande djur typ råttor eller möss, som in vitro, dvs i försök omfattande t ex kulturer av bakterier, jästsvampar eller vävnadsceller. Då det gäller in vitro-försöken tillkommer en rad bedömningsproblem som bl a sammanhänger med dessa försöks speciella karaktär av testning av isolerade cellpopulationer. I dessa försök kan således inte effekten av normalt förekommande skyddsfaktorer avläsas. Exempel på sådana skyddsfaktorer är

1. Nedbrytning i mag-tarmkanal
2. Interaktion med beståndsdelar i födan
3. Utspädning
4. Resorption
5. Bindning till plasmaproteiner
6. Membranpassage, speciellt s k "biologiska barriärer"
7. Metabolism
8. Avskiljning - deponering, t ex i kroppsfett
9. Utsöndring

Till ovanstående kommer att man i dessa tester inte sällan använder koncentrationer av testsubstansen som jämförda med praktiska förhållanden är mycket höga. Vidare förekommer ibland (t ex i den s k Ames test

med Salmonellabakterier) testorganismer (bakterier) som är defekta beträffande sitt cellmembran, och därigenom lättare "släpper igenom" hydrofoba substanser, samt saknar den normalt förekommande förmågan att inom vissa gränser reparera de skador som genotoxiska substanser kan orsaka på arvsmassan (DNA).

Dessa, och andra faktorer, begränsar f n korttidstesternas värde för praktiska riskbedömningar. Riktigt utnyttjade kan de dock ge värdefull information, t ex vid urval av substanser för testning eller viss hantering. Likaså är de av värde vid bedömning av frågan om ett ämne är en s k primär eller sekundär cancerogen, dvs om en cancerogen effekt är direkt orsakad av det testade ämnet eller följderna av mer ospecifika vävnadsskador, orsakade av en hög dos.

20 KONFIRMERING AV RESULTAT

Det är alltid önskvärt, för att inte säga nödvändigt, att testresultat och andra uppgifter som belyser ett ämnes toxicitet är konfirmerade, dvs att deras riktighet per se är bekräftad. Orsakerna till detta är många. Felaktigt genomförda tester, föroreningar, slumpmässig variation, biologisk variation m m kan vara orsak till att resultat från en enstaka test icke avspeglar det rätta förhållandet. Enstaka litteraturuppgifter, t ex rörande ett LD50-värde, bör likaså konfirmeras genom granskning av originallitteraturen eller hela texten. Missförstånd eller feltryck har åtskilliga gånger lett till att helt felaktiga uppgifter legat till grund för riskbedömningar. Som exempel kan nämnas att vid flera tillfällen likhets-tecken satts mellan mg och ml!

Inte minst då det gäller de s k korttidstesterna för att påvisa en möjlig cancerogen aktivitet är en konfirmering av resultaten önskvärd. Av flera skäl, t ex

ovan nämnda kvantitativa och kvalitativa skillnader i metabolism mellan testorganism och människa, är det f n omöjligt att använda resultaten från dessa tester för att numeriskt kvantifiera risken för cancer eller mutation hos människa. Resultaten får i stället bedömas huvudsakligen från kvalitativ synpunkt, dvs antingen som positiva eller negativa. Denna "allt eller intet-" karaktär begränsar givetvis möjligheterna att statistiskt belysa resultatens värde och därmed ökar kravet på att de är korrekta.

Som kriterier för att resultat från en biologisk test skall anses konfirmerade kan bl a följande beaktas

1. Resultaten skall vara reproducerbara, dvs samma eller ungefär samma resultat skall erhållas då testet görs om (helst vid olika tillfällen och vid olika laboratorier).
2. Testmetoderna skall uppfylla erforderliga minimikriterier på ett korrekt utförande.
3. Resultaten bör visa på en dosrelaterad effekt, dvs ett s k doseffektsamband bör föreligga.
4. Resultaten bör vara i överensstämmelse med resultat från likartade testsystem.
5. Testorganismernas känslighet skall i förekommande fall vara kontrollerad medelst s k positiva kontroller, dvs känsligheten testas med substanser med känd verkan.
6. Testresultaten skall vara värderade med tanke på den testade substansens identitet och renhetsgrad.

En icke oväsentlig uppgift vid en riskanalys är att avgöra i vad mån tillgänglig information räcker för en acceptabel bedömning och, om så inte är fallet, föreslå på vilka punkter kompletteringar måste göras. Med undantag för vissa substansgrupper (läkemedel, bekämpningsmedel, livsmedelstillsatser) saknas f n egentliga normer för vad som måste ingå i ett riskbedömningsunderlag. Detta betingas bl a av att omständigheterna kring en substans hantering från risksynpunkt kan vara ytterst varierande, problemen att i konkreta risktermer värdera resultaten från åtskilliga testsystem är stora samt att kostnaderna för en del av de tester som är aktuella är mycket höga. Till detta kommer också att laboratorieresurserna för att utföra åtminstone de mer tidskrävande testerna såväl nationellt i Sverige som internationellt sett är mycket begränsade.

Riskbedömning av ett flertal substanser eller produkter innebär ofta att prioriteringar för kompletterande testning måste göras. Urvalskriterierna kan därvid vara mycket varierande beroende på vad som tidigare är känt om substansen, dess användningsområde etc. Kriterierna kan t ex indelas i 4 huvudgrupper:

1. Primära kriterier

- kemisk struktur
- kemisk släktskap
- kemiska-fysikaliska egenskaper
- känd biologisk effekt som föranleder misstankar om andra effekter

2. Sekundära kriterier (Dessa tillämpas för att prioritera bland substanser som valts ut efter de primära kriterierna)

- exponering av människa vid ämnets hantering
- användningsområden, användningssätt
- hantering av använd produkt, utsläppssituation, avfallssituation etc.

3. Tertiära kriterier

- prioritering av biologiska effekter (t ex ofta mer betydelsefullt att testa substanser för vilka information om mutagen, cancerogen eller reproduktionsstörande aktivitet saknas än substanser vilkas akuta toxicitet är okänd)

4. Kvartära kriterier

- produktens betydelse (för företaget, för andra företag, för samhället)
- investeringar i produkter

23

EPIDEMIOLOGI

I ökande omfattning har epidemiologiska undersökningar blivit ett hjälpmedel vid riskanalyser. De epidemiologiska undersökningarna syftar i detta sammanhang till att belysa det eventuella sambandet mellan förekomsten av vissa symptom eller sjukdomar och exponering för vissa substanser. Man jämför därvid t ex förekomsten av cancer hos en grupp människor som varit i kontakt med en viss substans med förekomsten av cancer hos en motsvarande grupp, som inte haft kontakt med substansen ifråga. Som alternativ till sådana s k kohortstudier, kan man även göra s k fallkontrollstudier (case-control-studier). I dessa jämför man vilka substanser personer som drabbats av t ex cancer respektive personer som ej fått cancer varit i kontakt med för att därigenom försöka påvisa att samband. En epidemiologisk studie kan alltså ut-

peka förekomsten - eller frånvaron - av ett samband, dvs en möjlig orsak. Genom en statistisk behandling av resultaten kan sambandets existens beläggas med en större eller mindre grad av sannolikhet (statistisk signifikans). Om ett samband kan påvisas får man sedan med varierande grad av säkerhet avgöra om det verkligen rör sig om ett orsakssamband, dvs om exponering för en viss substans är den egentliga orsaken eller ej.

Epidemiologiska undersökningar är i sammanhanget ofta ganska komplicerade. Bl a beror detta på svårigheten att fastställa vilka ämnen en person verkligen varit - eller inte varit - i kontakt med, de i vissa fall (t ex cancer) långa latenstiderna (vilka substanser hanterade vederbörande för 10-20 år sedan?), påverkan av miljöfaktorer utanför arbetsmiljön, svårigheter att kunna studera ett tillräckligt stort antal personer för att med god signifikans påvisa ett samband osv. Epidemiologiska undersökningar är därför i regel knappast att betrakta som några enkla rutinundersökningar utan snarare som mer eller mindre vetenskapliga forskningsprojekt.

24

FALLBESKRIVNINGAR

Erfarenhet av människans exponering för olika substanser utgör givetvis ett värdefullt bidrag till en riskanalys. Epidemiologiska undersökningar står endast undantagsvis till buds men däremot finns inte sällan beskrivningar rörande ett eller flera fall av inträffade förgiftningar eller skador i samband med olyckshändelser, oförsiktig hantering etc. Även här kan det dock vara svårt att göra en bedömning eftersom konkreta uppgifter om exponering (dos, koncentration m m) ofta saknas eller är ofullständiga. Skadorna eller sjukdomssymptomen kan därtill vara sådana som orsakas av helt ovidkommande faktorer, varför orsakssambandet

kan vara svårt att säkert fastställa.

Symptombeskrivningar från exponerad personal är dock värda all uppmärksamhet, även om det i enstaka fall kan vara svårt att belägga ett orsakssamband. Ofta rör det sig här om symptom och effekter av mer eller mindre subjektiv natur som är svåra eller omöjliga att påvisa i biologiska försök.

Dessutom kan tidiga fallbeskrivningar - om än med oklar etiologi - fästa uppmärksamheten på potentiella problem och generera kompletterande forskning, testning eller undersökningar som belyser risksituationen.

Vissa indikationer finns på att orsaken till förekomsten av svårbedömda symptom kan finnas i en exponering för en viss substans i arbetsmiljön. Som exempel kan nämnas

- en anhopning av vissa symptom i en viss arbetsmiljö
- ett tidsmässigt samband mellan symptom och exponering för en substans

Inte minst då det gäller fallbeskrivningar bör den individuella variationen i känslighet tas i åtanke. Samma exponeringsgrad kan alltså hos vissa personer ge upphov till symptom av olika slag medan andra personer till synes förblir opåverkade. Särskilt tydligt framgår detta då det gäller uppkomsten av allergiska besvär varvid ofta endast några få personer drabbas bland ett större antal med samma exponeringsförhållanden.

Av värde vid en riskanalys är givetvis också information rörande personal som exponerats för en substans utan att symptom eller skador uppträtt. En förutsättning är härvid dock att exponeringsgraden (dos, koncentration, tid osv) kan beskrivas någorlunda säkert.

Vid bedömning av sådan information måste dock alltid vederbörlig försiktighet iakttas eftersom vissa effekter, t ex uppkomst av tumörer, som tidigare nämnts kan ha en mycket lång latenstid, inte sällan 10-tals år. Vetskap om att personal under flera år exponerats för en viss substans utan att skador till synes uppkommit är således ingen garanti för att skador orsakade av substansen ifråga, inte senare under livet kan uppträda.

Då det gäller utnyttjande av fallbeskrivningar vid en riskanalys är det av stor vikt att sådana kan samlas in - från litteraturen, från sjukjournaler, från företag etc. Eftersom det ofta rör sig om symptom med oklar orsak hos ett relativt litet antal personer är det ingalunda säkert att förhållandet blivit publicerat. Förfrågningar vid kliniker, hos olika företag osv kan emellertid ge resultat som indikerar ett visst orsakssamband. I sammanhanget kan pekas på den rapporteringsskyldighet läkare tidigare haft enligt arbetarskyddslagen (§ 52) att till Arbetarskyddsstyrelsen anmäla "sjukdom som kan ha samband med arbete" samt den nuvarande arbetsmiljöförordningens krav på arbetsgivare att till yrkesinspektionen anmäla "olycksfall eller annan skadlig inverkan i arbete som föranlett dödsfall eller svårare personskada eller samtidigt drabbar flera arbetstagare" (arbetsmiljöförordningen, SFS 77:1166, § 2). Till detta kommer den rapportering av arbetsskador som sker till försäkringskassorna enligt lag om arbetsskadeförsäkring (SFS 1976:380) samt det därpå baserade "Informationssystemet om arbetsskador (ISA)" vid Arbetarskyddsstyrelsen. Dessa rapporteringssystem bör kunna ge värdefulla bidrag vid riskbedömningarna.

25 RISKEVALUERING

Riskevalueringen utgör det slutliga ställningstagandet i riskanalysen. Sedan en kemisk hälsorisk identifierats och kvantifierats gäller det att avgöra om risken kan accepteras; av den personal som direkt utsätts för den, av ansvariga arbetsledare, av företaget eller av samhället. För att underlätta förståelsen av risken bör den därvid om möjligt presenteras i relation till andra, mer välkända, risker. Hänsyn måste sedan, inom rimliga gränser, tas till de fördelar som en riskbärande substans medför i form av t ex arbetstillfällen, ekonomi, prestationsförmåga, användning etc. (s k "risk benefit"-värdering). Kostnaderna för förebyggande åtgärder och exponeringskontroll måste likaså vägas in, liksom tillgänglig teknologi och alternativ.

Antalet personer som utsätts för en viss risk får också stor betydelse. I princip bör givetvis inte risknivån tillåtas stiga bara därför att ett mindre antal personer är utsatta. Möjligheten att kontrollera en risk, förebygga den osv är dock betydligt större i en liten grupp än i en stor grupp. Därtill kommer också en viss moralisk-praktisk benägenhet att, med tanke på konsekvenserna av felbedömningar, missstag osv, lättare acceptera en något ökad risk om den potentiellt drabbade gruppen är liten än om den är stor. Detta innebär t ex att man kan vara beredd att acceptera att en handfull personer utsätts för en viss risk medan man inte är beredd att acceptera att en hel befolkningsgrupp utsätts för den.

Avgörande om en kemisk hälsorisk skall accepteras eller ej kan ofta vara en besvärlig fråga, inte minst vad gäller vem som skall stå för detta avgörande. Sakfrågan är många gånger ganska komplicerad vilket kräver specialkunskaper för tolkning och bedömning.

Specialkunskaper behövs oftast också för att kunna presentera risken på ett begripligt sätt för dem som utsätts för den, eftersom dessa i regel har utbildning inom helt andra områden och därför saknar förutsättningar att själva göra en mer omfattande riskvärdering. De som utsätts för en viss risk måste alltid vara medvetna om detta, genom lämplig information (t ex märkning, skyddsblad, arbetsinstruktioner).

Då det gäller mer speciella risker är det också angeläget att de som skall utsättas för risken får tillfälle att själva delta i evalueringen. Av praktiska skäl måste detta ofta ske via lämpliga ombud eller representanter. Sådan samverkan sker också på olika nivåer, från myndighetsnivå ner till de enskilda företagen. Denna typ av samverkan ligger också inom ramen för den samverkan i arbetsmiljöfrågor mellan arbetsgivare och arbetstagare som krävs enligt de centrala arbetsmiljöavtalen.

Lagen om hälso- och miljöfarliga varor ställer mycket stora krav på enskilda företagare att självständigt göra bedömningar och evalueringar av kemiska hälsorisker. Myndigheternas roll begränsar sig mycket till kontrollerande funktioner. Vissa konkreta bedömningar görs dock, dels genom Arbetarskyddsstyrelsens arbete med de arbetshygieniska gränsvärdena och diverse kunngörelser (tidigare anvisningar) om enskilda ämnen, dels Produktkontrollnämndens arbete med vägledande förteckningar över gifter och vådliga ämnen.

Då det gäller sådana riskaspekter som kemisk cancerogenes, mutagenes, reproduktionstoxicitet och allergicitet föreligger ofta betydande svårigheter vid såväl riskbedömning som riskevaluering. Det kan därvid ifrågasättas, eller knappast anses rimligt, att enskilda företag i gemen skall ha tillgång till egen kompetens för en omfattande värdering av dessa risker.

För övrigt finns, åtminstone för närvarande, ej tillnärmelsevis de personella resurser som över huvud taget skulle kunna möjliggöra något sådant.

Vad som kan begäras av enskilda företag i dessa sammanhang är i första hand en noggrann kunskapssammansättning som kan tjäna som underlag för en bedömning och evaluering. Därtill kan behövas en kompetens att informera om och diskutera aktuella problem med myndigheter, olika experter, kunder, anställd personal, etc.

Önskvärt vore sedan att bedömningen och evalueringen kunde hänskjutas till lämpligt sammansatta bedömningsgrupper. I dessa kunde ingå t ex expertis från universitet, yrkesmedicin och andra medicinska specialiteter, myndigheter, industri osv.

I avsaknad av sådana bedömningsgrupper får man räkna med att de bedömningar som görs av kemiska hälsorisker och de riskevalueringar som utförs på grundval av dessa bedömningar, sker mot bakgrund av en mycket varierande grad av säkerhet.

RISKEN FÖR GENETISKA SKADOR AV
KEMISKA MILJÖFAKTORER

av Bo Lambert

1954

1954

1954

1 INLEDNING

Sedan länge har man känt till att joniserande strålning och vissa kemiska ämnen kan ge upphov till bestående, ärftliga förändringar, s.k. mutationer, i arvsmassan hos växter och djur. Mutationer kan få svåra följdverkningar. De eventuella riskerna för genetiska skador till följd av kemisk miljöpåverkan har därför ägnats stor uppmärksamhet, såväl bland forskare som i massmedia. Man misstänker nämligen att mutationer kan förorsaka ärftliga sjukdomar, eller verksamt bidra till uppkomsten av cancer och fosterskador.

Med hjälp av olika testsystem, har man kunnat identifiera ett stort antal kemiska ämnen med mutagen (mutationsframkallande) verkan. Mutagena kemikalier har visat sig vara av vitt skilda slag med avseende på struktur och förekomst, kemiska och biologiska egenskaper samt teknisk och kommersiell användning. Många mutagena kemikalier förekommer naturligt i miljön, andra uppkommer vid olika typer av förbränning och vid anrättning av föda. Det förefaller därför troligt att alla levande organismer ständigt varit utsatta för mutagen miljöpåverkan.

Den diskussion som hittills förts om de eventuella riskerna av mutagen miljöpåverkan har främst gällt luft- och vattenföroreningar samt tekniska och kommersiella produkter och faktorer i arbetsmiljön, t.ex. bilavgaser i stadsmiljö, bekämpningsmedel och läkemedel samt industri- och hushållskemikalier. Trots att relativt få sådana substanser ännu har undersökts har flera mutagena kemikalier påvisats. Det ständigt ökande antalet olika kemikalier i miljön har därför framkallat berättigade krav på noggrann utforskning av kemiska ämnens mutagena verkningar. Målsättningen för denna forskning, genetisk toxikologi, är att:

- studera uppkomstmekanismerna för genetiska förändringar
- undersöka verkningarna av mutationer i cellen, individen och populationen
- utvärdera risken för att kemiska ämnen skall orsaka mutationer i kropps- och könsceller.

Grundforskningen inom genetisk toxikologi studerar hur olika kemiska ämnen påverkar det genetiska materialet, DNA och kromosomer, och dess funktioner i cellen. Avsikten härmed är bl.a. att få bättre kunskap om cellens normala genetiska mekanismer, och att försöka förstå vad som händer när dessa mekanismer störs av främmande kemiska substanser. Parallellt med grundforskningen bedrivs en omfattande tillämpad forskning som går ut på att identifiera de viktigaste mutagena miljöfaktorererna, och att bedöma de eventuella risker människor utsätts för när de kommer i beröring med dessa miljöfaktorer.

De metoder som idag kan utnyttjas för mutagenicitetstestning är mycket känsliga och mångsidiga (när det gäller att upptäcka små substansmängder och olika typer av genetisk skadeverkan). Problemet med en fortsatt identifiering av mutagena miljöfaktorer är därför till stor del en fråga om resurser. Men det återstår ännu svåra problem att lösa ifråga om riskbedömning.

Endast i några få fall har man med säkerhet kunnat påvisa ett samband mellan å ena sidan exposition för ett visst kemiskt ämne eller en särskild arbetsmiljö och å andra sidan en genetisk skadeverkan på människor. Sådana samband är nämligen mycket svåra att föra i bevis. Det har också visat sig vara svårt att från de förenklade testsystemen dra slutsatser som är giltiga för de mera komplicerade förhållanden som råder vid mänsklig exposition. Detta beror bl.a. på den bristfälliga kunskap man har om uppkomstmekanismerna för olika typer av cancer och genetisk förändring. Andra svårigheter orsakas av att människor i miljön ofta exponeras för en komplex blandning av kemiska substanser som är svår att efterlikna i försöksmodeller, samt att känsligheten för kemisk exposition och därmed uppkomsten av genetiska skador kan variera avsevärt mellan olika djurarter och skilda individer.

Den genetiska toxikologin befinner sig i en aktiv utvecklingsfas. De ofta alarmerande forskningsresultat som framkommer kan inte alltid omedelbart och utan svåra överväganden omsättas i praktiska åtgärder. Det föreligger därför ett stort behov av utbildning och information om denna forsknings speciella villkor och arbetsmetoder.

I följande avsnitt diskuteras och exemplifieras dessa problem. Efter-
som diskussionen förutsätter viss kunskap om basala genetiska mekan-
ismer och begrepp som inte kan antas vara allmänt kända kommer dessa
först att ägnas en översiktlig beskrivning.

2 GENETISKA FÖRÄNDRINGAR OCH DERAS VERKNINGAR

Identifieringen av mutagena miljöfaktorer baseras i huvudsak på under-
sökningar i olika testsystem, som oftast utnyttjar bakterier, dägg-
djursceller eller lägre flercelliga organismer, t.ex. svampar. För att
kunna tolka och värdera de resultat som framkommer vid dessa under-
sökningar är det värdefullt att känna till något om den principiella
uppbyggnaden och funktionen hos de genetiska strukturer och mekanismer
som studeras i dessa system. Vidare måste resultat från testsystem alltid
på något sätt relateras till mänskliga förhållanden. Det kan då vara bra
att ha viss kunskap om de genetiska sjukdomar och tillstånd som "normalt"
förekommer i den mänskliga populationen. Dessa utgör den bakgrund som
måste överskridas för att effekten av ett nytillskott av mutagena miljö-
faktorer skall kunna visa sig.

2.1 DNA och den genetiska informationen

Det genetiska materialet hos de allra flesta levande organismer utgörs
av DNA, som befinner sig i cellernas kärna. DNA är uppbyggt av s.k. nu-
kleotider, som bildar två parallella långsträckta kedjor. Dessa kedjor
eller strängar bildar i sin tur en dubbelspiral som stabiliserar mole-
kylen. DNA-molekylen är uppdelad i särskilda informationsenheter, som
kallas gener. Hos människan är den sammanlagda mängden av DNA-molekylerna
i en cellkärna nära två meter och man har beräknat antalet gener till
mellan 10.000 och 100.000. Något av det komplicerade arrangemanget av
DNA i cellkärnan kan man få en uppfattning om genom att föreställa sig
denna nära två meter långa DNA-tråd inpackad i en cellkärna med en dia-
meter på mindre än 10 tusendels millimeter!

De båda DNA-kedjorna i en DNA-molekyl är kopior av varandra. Genom att kedjorna åtskiljs och var och en av dem får utgöra mall för bildning av en ny kedja kan DNA-molekylen fördubblas utan att någon genetisk information går förlorad. Denna process, som kallas replikation, möjliggör att den genetiska informationen kan föras vidare från en cellgeneration till nästa.

I cellens cytoplasma utanför cellkärnan pågår proteinsyntesen. Genom att ständigt nybilda och omsätta proteiner bygger cellen upp sina strukturer, t.ex. fibrer och membraner, och utövar sina funktioner via enzymer eller hormoner. Det är framförallt genom sitt innehåll av proteiner som cellens utseende bestäms och dess funktioner utövas. Aktiviteten i denna verkstad i cellens cytoplasma styrs och kontrolleras av den genetiska information som finns i DNA i cellkärnan. Kontakten mellan gener och cytoplasma förmedlas av en budbärarmolekyl, RNA, som transporterar kopior av den genetiska informationen från cellkärnan till cytoplasman. Kopieringen av den genetiska informationen från DNA till RNA kallas transkription, och översättningen av denna information till en användbar instruktion för proteinsyntesen i cytoplasman kallas translation.

En förändring av den genetiska informationen i en gen kan via RNA överföras till cytoplasman och leda till en felaktig instruktion för proteinsyntesen. Konsekvensen av detta kan bli att det protein, vars sammansättning och funktion styrs av genen ifråga, förändras eller går förlorat. Det är ännu så länge svårt att påvisa genetiska förändringar genom en direkt analys av DNA. Vanligtvis studerar man därför mutationer som förändringar i proteinernas struktur och funktion, eller undersöker kromosomerna genom mikroskopisk analys.

2.2 Kromosomer och celledelning

Hos alla högre organismer förekommer DNA tillsammans med proteiner i kromosomer. Dessa framträder som mikroskopiskt synliga strukturer under celledelningen.

Alla högre organismer har två exemplar av varje kromosom. Kromosomerna i varje sådant par kallas homologa, och de härrör ursprungligen från var och en av föräldrarna. Generna är arrangerade sida vid sida längs DNA och de har motsvarande lägen i kromosomerna. De homologa kromosomerna kan paras gen för gen längs hela sin längd. Generna i varje sådant par kallas alleler. De har samma roll, t.ex. att styra cellens produktion av ett visst enzym, men de behöver inte nödvändigtvis utöva denna funktion på samma sätt. En gen i ett allelpar kan t.ex. styra produktionen av ett normalt enzym, medan den andra genen till följd av en mutation eller annan förändring producerar mindre mängd av samma enzym eller en variant, t.ex. ett defekt enzym med nedsatt funktion, eller helt har förlorat förmågan att styra enzymproduktionen. Allelerna betecknas som homozygota om de är identiska (normala eller muterade), och heterozygota om de är olika på t.ex. det sätt som beskrivits ovan.

Hos högre organismer med könslig fortplantning finns två i genetiskt avseende olika typer av celler, kroppsceller och könsceller. Under individens tillväxt och även senare i livet genomgår de flesta kroppsceller upprepade celldelningar, s.k. mitoser. Mitosen innebär dels en exakt replikation av det genetiska materialet, dels en klyvning av cellmassan och fördelning av kromosomerna så att de båda dotterceller som bildas får identiska gen- och kromosomuppsättningar.

Under den tidiga embryonala utvecklingen kommer ett antal celler att åtskiljas från kroppscellerna. Dessa är de blivande könscellerna. Under mognaden till befruktningsdugliga äggceller och spermier genomgår dessa könsceller en delningsprocess som kallas meios, och som skiljer sig från mitosen i flera avseenden. De homologa kromosomerna parar sig med varandra och utbyter segment. Till följd av denna s.k. överkorsning kommer kromosomerna att skilja sig från sina ursprungliga motsvarigheter i kroppscellerna. Därefter separerar kromosomerna i två på varandra följande celldelningar och fördelas slumpmässigt på fyra dotterceller. Dessa får endast halva antalet kromosomer, d.v.s. endast en kromosom i varje homologt par. Varje dottercell kommer därför att innehålla en, unik uppsättning av kromosomer, som bildats genom rekombina-

tion av alleler från de ursprungliga maternella och paternella kromosomerna. Vid befruktningen återställs det normala antalet kromosomer. Den genetiska rekombinationen garanterar att inga individer (med undantag av enäggstvillingar) bär samma genetiska anlag, och på bl.a. detta beror i sin tur den utpräglade genetiska heterogenitet som kännetecknar den mänskliga populationen.

2.3 Mutationer

En mutation är en bestående förändring av cellens arvs massa. När den muterade cellen delar sig ärver dottercellerna samma förändring som i ursprungscellen. Om mutationen drabbar en egenskap som nedsätter cellens förmåga att överleva, kan resultatet bli att cellen dör. Sådana mutationer kan inte föras vidare till senare cellgenerationer. Andra mutationer kan medföra att cellen förlorar förmågan att bilda ett visst äggviteämne eller att någon struktur i cellen och därmed dess utseende förändras. Om cellen överlever och överför de förändrade egenskaperna till dottercellerna, kan dessa så småningom börja uppträda på ett onormalt sätt. Mutationer kan också inträffa i en cell utan att detta direkt leder till påvisbara följdverkningar eftersom generna förekommer i dubbel upplaga. En mutation kan därför i vissa fall kompenseras av att funktionen i den andra genen i samma allelpar är intakt. Effekten av en mutation beror alltså på en lång rad faktorer som t.ex. vilken genfunktion och celltyp som drabbas samt i vilken fas av individens utveckling som mutationen inträffar.

Skador på DNA kan uppkomma som en följd av att celler och organismer utsätts för joniserande och ultraviolett strålning eller vissa kemiska substanser. Många av dessa DNA-skadande faktorer har ständigt funnits i miljön och de flesta celler har också utvecklat någon form av skyddsmekanism mot sådana skador. I detta sammanhang spelar den s.k. DNA-reparationen en betydande roll. Denna funktion, som finns i många av kroppens celler, innebär att vissa DNA-skador som uppkommer spontant eller till följd av påverkan från omgivningen kan korrigeras av särskilda reparationsenzymmer. Cellerna kan därigenom, åtminstone teoretiskt, undgå att

drabbas av bestående genetiska förändringar. DNA-reparationen har emellertid en begränsad kapacitet och om antalet DNA-skador överstiger en viss nivå kan sannolikt reparationsenzymerna inte klara av att korrigera de uppkomna DNA-skadorna så att den ursprungliga genetiska informationen återställs. Det är inte heller osannolikt att cellerna saknar effektiva reparationsmekanismer för vissa typer av DNA-skada. Olika individer kan också skilja sig åt med avseende på DNA-reparationsförmåga, vilket kan vara en orsak till skillnader i individuell känslighet för mutagen påverkan.

DNA-skador som inte repareras kan leda till bestående förändringar av den genetiska informationen. Sådana förändringar kan grovt indelas i genmutationer och kromosomförändringar. Genmutationer innebär att en enskild gen är förändrad. Detta leder vanligtvis till att funktionen av det äggviteämne, vars sammansättning genen bestämmer, förändras eller bortfaller. Kromosomförändringar innebär att strukturen hos enskilda kromosomer är förändrad (kromosommutationer) eller att det normala antalet kromosomer i en cell har förändrats (genommutationer). Kromosomförändringar kan påvisas under hög förstoring i ett vanligt ljusmikroskop.

Genommutationer kan uppkomma genom störningar av funktionen hos den delningsspole som normalt ombesörjer kromosomernas fördelning på dottercellerna. Detta kan leda till att det uppkommer celler med ett felaktigt antal kromosomer. Kemiska ämnen med sådan verkan är kända, men omfattningen av deras förekomst är mycket litet studerad. Detta är otilfredsställande, särskilt mot bakgrund av att de vanligaste typerna av mutation som drabbar könscellerna hos människan är förändringar av kromosomantalet, som t.ex. vid mongolism (Down's syndrom).

Det finns således flera olika typer av mutation, som sannolikt uppkommer på skilda sätt; via en DNA-skada, genom en felaktig hoplänkning av kromosomer eller till följd av en störd kromosomfördelning i samband med celledelningen.

Mutationer kan uppkomma i både kroppsceller och könsceller, men konsekvenserna av mutationer i dessa båda celltyper är olika. Effekten av mutationer i kroppsceller är begränsad till den individ detta drabbar. De flesta mutationer i kroppsceller hos vuxna människor har sannolikt ingen märkbar effekt på individens hälsa, eftersom en eventuell funktionsstörning i en enstaka cell kompenseras av andra celler med bibehållen funktion. Men om en mutation inträffar i en fostercell under ett kritiskt skede av fosterutvecklingen kan, åtminstone teoretiskt, organutvecklingen påverkas. Detta kan leda till abort eller missbildning hos barnet. Vissa mutationer i kroppsceller hos barn eller vuxna kan också leda till förlust av någon egenskap som styr celltillväxten. Möjligheten finns då att cellen börjar växa på ett okontrollerat sätt och man anser att detta så småningom kan leda till cancer.

Om en mutation inträffar i en könscell påverkas inte den individ som är bärare av könscellen. Först efter befruktningen kan en könscells mutation komma till uttryck. Följden kan då bli fosterdöd och abort. Om fostret överlever kan verkningarna yttra sig som missbildning hos barnet eller genetisk sjukdom. Om den muterade genen i en könscell vid befruktningen kompenseras av en funktionellt intakt gen i den andra könscellen behöver mutationen inte påverka individens utveckling. Men risken finns då att mutationen kan föras vidare till kommande generationer.

2.4 Genetiska tillstånd och sjukdomar i den mänskliga populationen

Mutationer orsakar en avsevärd andel av de sjukdomstillstånd som yttrar sig vid födseln eller under de första levnadsåren. Omkring 1 % av alla nyfödda har någon form av defekt orsakad av genmutation eller kromosomförändring. Om man lägger till vissa andra sjukdomar och tillstånd, t.ex. missbildningar där genetiska faktorer spelar en roll för uppkomstmekanismen, blir procentandelen omkring 4 %. Dessutom förekommer många tillstånd som är förknippade med rubbningar i t.ex. biokemiska och immunologiska kroppsfunktioner, och som kan predisponera individen för olika sjukdomar, t.ex. allergier, diabetes. Den genetiska komponentens betydelse vid dessa s.k. polygena tillstånd är svår att uppskatta. Olika

beräkningar har gjort gällande att genetiska faktorer av varierande slag kan vara bidragande orsak till ca 20-25 % av alla vårdkrävande sjukdomstillstånd.

Kromosomala förändringar är också relativt vanliga hos foster som aborterar spontant under tidig graviditet. Kromosomundersökningar på abortmaterial har visat att ca 50 % av alla foster som aborterar spontant under de tre första graviditetsmånaderna har någon form av kromosomavvikelse. Frekvensen sådana avvikelser av samtliga påbörjade graviditeter har uppskattats vara så hög som 5-10 %. De flesta av dessa kromosommutationer leder alltså till tidig fosterdöd. Även bland levande födda barn med kromosomavvikelse är mortaliteten hög. Det förefaller således som om en stor del av de kromosomavvikelse som uppstår i könscellerna hos människor elimineras på ett tidigt stadium. Detta är en försvårande faktor när det gäller att försöka identifiera verkningarna av mutagena miljöfaktorer i den mänskliga populationen.

Genetiska förändringar hos människor brukar indelas i tre kategorier beroende på förändringarnas ursprung, verkningar och nedärvningsmekanismer. Dessa kategorier är:

- kromosomförändringar
- genmutationer
- polygena tillstånd

2.4.1. Kromosomförändringar

Människans normala kromosomuppsättning består av 46 kromosomer fördelade på 23 par. I varje kromosompar har en kromosom kommit från fadern, den andra från modern. Kromosomerna i varje par är i stort sett likadana till utseendet (små och såvitt man vet betydelselösa variationer kan förekomma även hos helt normala individer) med undantag för könskromosomerna. Hos kvinnan finns två jämnstora X-kromosomer. Män har en X-kromosom och en mycket mindre Y-kromosom. Y-kromosomens huvudsakliga funktion tycks vara att stimulera testikelutvecklingen under fosterlivet. X-kromosomen

däremot innehåller många gener av betydelse för flera olika kroppsfun-
tioner. Dessa gener betecknas som könsbundna eller bättre, X-bundna.

Kromosomerna numreras vanligen parvis från 1-22 (autosomer) samt köns-
kromosomparet, XX eller XY. Det är brukligt att beskriva individens
kromosomuppsättning (karyotypen) med antalet kromosomer och könskromo-
somparet följt av eventuella kromosomavvikelser. Den normala karyotypen
för kvinna och man kan således skrivas som 46,XX resp. 46 XY.

De kromosomförändringar som observerats i den mänskliga populationen är
av två principiellt skilda slag, kromosommutationer och genmutationer.

Kromosommutation innebär strukturella förändringar av kromosomerna. Kro-
mosommutationer kan vara balanserade, vilket innebär att det inte skett
någon förlust eller tillskott av väsentligt genetiskt material - eller
obalanserade, varvid en eller flera genfunktioner har försvunnit eller
tillkommit. Obalanserade kromosommutationer är vanligen förenade med
olika missbildningar och utvecklingsstörningar.

Såväl medfödda som förvärvade kromosommutationer i kroppsceller kan på-
visas i mikroskop. Denna teknik har hög upplösning, men medger ändå inte
påvisande av t.ex. förlust av mycket små kromosomfragment. Vissa kromo-
sommutationer kan därför vara svåra att skilja från genmutationer.

Genommutation betecknar en avvikelse från det normala antalet kromo-
somer i en cell. Sådana förändringar kan påvisas i mikroskop. Verkning-
arna av genommutationer i kroppsceller är okända, men i könsceller leder
förändringar av kromosomantalet till svåra utvecklingsrubbingar hos
avkomman.

Enligt nu gällande uppskattningar har ca en halv procent av alla levande
födda barn någon form av kromosomförändring. Det vanligaste av dessa till-
stånd är Down's syndrom (mongolism, trisomi 21) som förekommer hos ca
1/700 nyfödda barn. Man har inte kunnat påvisa någon enskild miljöfaktor
som säkert kunnat sättas i samband med kromosomförändringar bland ny-
födda.

2.4.2 Genmutationer

Tillstånd som uppkommer till följd av mutationer i enskilda gener brukar betecknas som monogena. Dessa tillstånd uppvisar olika nedärvningsmönster och klassificeras som dominanta, recessiva och könsbundna.

Dominant mutation innebär i princip att varje individ som är bärare av en sådan mutation och i genomsnitt 50 % av avkomman från en sådan individ kommer att drabbas av mutationens effekter. Cirka 700 olika dominant genmutationer har beskrivits hos människa. Bland dessa finns åtskilliga som orsakar missbildningar och några som ökar risken för specifika typer av cancer, t.ex. bilateralt retinoblastom. Denna sjukdom förekommer hos cirka 1/20 000 nyfödda. Exempel på andra dominant tillstånd är achondroplasi (klassisk dvärgväxt), dystrophia myotonica (progresiv muskelförtvining) samt polycystisk njursjukdom hos vuxna, vilka drabbar ca 1/10 000 nyfödda. Sjukdomar som beror på dominant genmutationer förekommer hos ca en halv procent av befolkningen. Det är inte känt hur stor andel av dessa tillstånd som är orsakade av nya mutationer i någon av föräldrarnas könsceller till skillnad från mutationer som uppkommit i tidigare generationer.

Sjukdomar orsakade av recessiva genmutationer uppkommer i situationer då två friska föräldrar är bärare av samma sjukdomsanlag (den recessiva mutationen) och samtidigt överför detta till samma avkomma. I genomsnitt kommer 25 % av avkomman till dessa föräldrar att bli bärare av sjukdomsanlaget i dubbel uppsättning, och därigenom få sjukdomen. Över 500 sjukdomar orsakade av recessiva genmutationer är kända. Den i vårt land vanligaste är cystisk fibros, som förekommer hos ca 1-2 av 5000 nyfödda.

Till skillnad från den situation som gäller vid dominant genmutationer, är det möjligt att bära en recessiv genmutation utan att drabbas av sjukdom. Detta sammanhänger med att varje individ bär två gener (alleler) för samma anlag. Den ena genen ärvs från modern, den andra från fadern. För att sjukdomen skall uppkomma krävs att båda generna för ett visst anlag drabbas av en mutation. Vanligtvis är bärarna av en recessiv gen-

mutation (heterozygoer) långt flera än de som drabbas av sjukdomen (homozygoter). Recessiva genmutationer kan döljas under många generationer ända tills föräldrar, vilka båda råkar vara bärare av samma mutation, samtidigt överför denna till samma avkomma. Risken för att så skall ske ökar vid släktskap mellan föräldrarna.

Sannolikt är varje frisk individ bärare av 5-10 recessiva genmutationer som i dubbel upplaga skulle kunna ge upphov till en allvarlig genetisk sjukdom. Eftersom det på detta sätt förekommer ett relativt stort antal dolda recessiva mutationer i den mänskliga populationen, kan nya mutationer uppkomma i en gen vars maternella eller paternella motsvarighet redan är muterad. Därmed skulle den nya mutationen direkt komma till uttryck i form av en recessiv genetisk sjukdom. Sannolikheten för att detta skall inträffa är dock mycket liten, och någon säker uppskattning av hur stor andel av recessiva genmutationer som orsakats av nya mutationer till skillnad från sådana som förekommer latent i populationen, har inte kunnat göras.

Könsbundet ärftliga tillstånd beror på mutationer i X-kromosomen. Män har endast en och kvinnor har två X-kromosomer. Den andra könskromosomen hos män, Y-kromosomen, bär såvitt man vet inga alleler för de gener som finns på X-kromosomen. Därför kan recessiva mutationer i gener på X-kromosomen hos män ge upphov till s.k. könsbundna sjukdomstillstånd, medan kvinnor visserligen ofta kan vara bärare av den recessiva genmutationen men sällan manifesterar någon sjukdom. I genomsnitt 50 % av sönerna till en kvinnlig anlagsbärare kommer att drabbas av mutationen. Omkring 100 olika X-bundna tillstånd har beskrivits. Till de vanligaste tillstånden av denna kategori hör vissa blödarsjukdomar samt några tillstånd med muskelförtvining.

2.4.3 Polygena tillstånd

Genetiska faktorer kan också bidra till uppkomsten av många vanliga sjukdomar eller missbildningar, t.ex. diabetes och gomspalt. Dessa sjuk-

domar och tillstånd upptäder familjärt, trots att de inte enbart orsakas av genetiska faktorer. Sjukdomar tillhörande denna kategori uppvisar en oregelbunden nedärvning, vilket till stor del beror på att flera gener, liksom miljöfaktorer, påverkar sjukdomens uppkomst. De beskrivs ofta som polygena sjukdomar. Det är inte känt om miljöbetingade mutationer kan leda till en ökad frekvens polygena sjukdomar.

2.5 Sambandet mellan mutationer och cancer

Redan 1914 observerades att tumörceller ofta hade kromosomförändringar. Ett drygt decennium senare framfördes teorin att cancer har sitt ursprung i en genetisk förändring, den s.k. mutationsteorin för canceruppkomst. Denna teori vann emellertid inte särskilt många anhängare, bl.a. därför att man ännu inte kände till några kemiska substanser med mutagen verkan.

I början av 1940-talet kunde Auerbach och Robson i England för första gången påvisa en mutagen effekt av ett kemiskt ämne, nämligen senapsgas, som redan då var känt för att kunna framkalla cancer på försöksdjur. Därmed blev sambandet mellan cancer och mutationer åter aktuellt.

Det visade sig emellertid svårt att framkalla mutationer med många andra substanser som framkallade cancer på försöksdjur (cancerogener). Man var nämligen ännu omedveten om att de flesta cancerogener utövar sin effekt först sedan de utsatts för kroppens ämnesomsättning (metabolism). I de system man då använde sig av för att studera mutationer saknades de metaboliska funktioner, som i däggdjurskroppen omvandlar främmande substanser till mer eller mindre aktiva produkter. Först när det blev möjligt att framställa isotopmärkta cancerogener, i början av 1960-talet, kunde man visa att det fanns en god relation mellan å ena sidan den cancerogena aktiviteten hos dessa substanser och å andra sidan deras förmåga att binda sig till DNA. Ungefär samtidigt började man förstå metabolismens betydelse. Begreppen "direkta" och "indirekta" carcinogener (och mutagener) blev allmänt accepterade. Direkta carcinogener (och mutagener) är substanser vilka kan utöva sin biologiska effekt direkt på

cellen utan metabolisk omvandling. Indirekta carcinogener (och mutagener) är substanser som primärt är inaktiva (precarcinogener) men som kan ge upphov till reaktiva ämnesomsättningsprodukter (metaboliter) i kroppen. Dessa, ofta kortlivade, metaboliter kallas "ultimate carcinogens" och har ofta stor affinitet till DNA, RNA och proteiner i cellen.

Med denna nya kunskap kunde man i början av 1970-talet utveckla bättre testsystem för studier av kemiska ämnens mutagena verkan, s.k. mutagenicitetstester. Problemet med ämnesomsättningen löste man genom att antingen utnyttja levande försöksdjur som värdorganismer (in vivo-system), eller genom att använda sig av de metaboliskt mycket kompetenta levercellerna från t.ex. råttor i förening med test-organismen i provrörsförsök (in vitro-system). Det visade sig snart att dessa testsystem förmodade avslöja mutagen aktivitet hos ca 80-90 % av de undersökta cancerogenerna.

Denna goda korrelation mellan cancerogen och mutagen verkan av kemiska substanser som rapporterats i flera artiklar är för närvarande föremål för noggrann värdering i olika internationella samarbetsprojekt. Även om de hittills erhållna resultaten tyder på att de flesta carcinogener sannolikt också är mutagener, återstår ännu ett omfattande arbete innan den exakta korrelationen mellan dessa båda biologiska effekter kan fastställas. Det är alltså ännu för tidigt att säga om den primärt iaktagna korrelationen på 80-90 % kommer att stå sig. Klart är emellertid att det finns flera grupper av cancerogener, t.ex. vissa metaller och hormoner, som inte förefaller vara mutagena, varken med eller utan metabolisk aktivering, och således ej kan identifieras med nuvarande mutagenicitetstester.

Det återstår också att visa hur många av de idag ca 3000 kända mutagenerna som är carcinogener. Sannolikt finns det en betydande grupp mutagener som inte har carcinogen verkan.

Korrelationen mellan carcinogenicitet och mutagenicitet talar starkt för, men bevisar naturligtvis inte, att dessa båda biologiska fenomen har samma uppkomstmekanism(-er), eller att mutationer utgör ett steg i cellens

canceromvandling. Man har emellertid observerat att vissa tumörer hos människa har sitt ursprung i en enda cell, vilket är just vad man skulle vänta sig, om en, eller en serie av successiva mutationer är den primära förändring som leder till uppkomst av cancer.

I andra försök med s.k. cellhybridisering ("sammansmältning av celler"), har man visat att de maligna egenskaperna (dvs förmågan att framkalla tumörer) hos vissa cancerceller från mus kan elimineras genom tillförsel av ett visst kromosomsegment från normala musceller. Detta tyder på att de maligna egenskaperna hos dessa cancerceller styrs av en mekanism som beter sig som en recessiv faktor.

Studier av vissa mänskliga tillstånd med ofullständig DNA-reparation har också mycket påtagligt visat att det finns ett orsakssamband mellan DNA-skada, mutation och cancer. Människor med den sällsynta sjukdomen xeroderma pigmentosum har en nedsatt förmåga att reparera DNA-skador orsakade av solljusets ultraviolette strålning. Från tidiga barnår uppvisar de en extrem solljuskänslighet, och så småningom utvecklas elakartade hudtumörer. Celler från dessa patienter drabbas också oftare av mutationer än celler från friska personer. Detta tyder på att cancer kan uppkomma till följd av ofullständigt eller felaktigt reparerade DNA-skador, via en ökad mutationsfrekvens i kroppscellerna.

Det finns således flera olika observationer som stärker teorin om ett samband mellan mutationer och cancer:

- de flesta carcinogena ämnen tycks vara mutagena, och många mutagena ämnen är carcinogena
- tumörer har visat sig härröra från en enda cell i det fall detta kunnat undersökas
- cellhybridiseringsexperiment tyder på att malignitet kan bero på en recessiv faktor
- defekt DNA-reparation leder till en ökning av såväl mutationer som cancer

Trots detta måste många problem få sin lösning innan mutationsteorin om canceruppkomst kan anses vara bevisad. Vissa cancerogena ämnen är, som

nämnts, inte mutagena. Det förefaller också sannolikt att vissa cancer-sjukdomar (även hos människa) kan vara förorsakade av virus. Men detta minskar inte betydelsen av det faktum att en mångfald kända cancerogener har visat sig kunna framkalla mutationer i relativt enkla, snabba och billiga testsystem. Det förefaller därför som sådana testsystem kan få värdefull användning som instrument för att undersöka kemiska ämnens carcinogena egenskaper. Därför är det viktigt att utreda hur många och vilka av de kända mutagena kemikalierna som är carcinogena.

2.6 Faktorer som påverkar uppkomsten av mutationer

Kemiska ämnen som i något biologiskt system åstadkommer någon av de olika typer av genetisk förändring som nämnts i föregående stycke kan på teoretiska grunder misstänkas vara mutagena även för människa. De flesta kända och väl studerade mutagener är av den typen som orsakar DNA-skada. Förekomst av en DNA-skada eller påverkan av basala genetiska funktioner i cellen är emellertid inte likvärdigt med mutation. Uppkomst av en mutation dvs mutagenes, är en process som inbegriper flera steg och som kan påverkas av en lång rad faktorer av skilda slag.

En förutsättning för uppkomsten av mutationer är att det mutagena ämnet kommer i kontakt med det genetiska materialet i cellkärnan. På vägen från omgivningen till cellkärnan påverkas det mutagena ämnet av faktorer som reglerar upptag, transport och utsöndring av kroppsfrämmande ämnen. Det sätt varpå en cell eller en organism exponeras för det misstänkt mutagena ämnet kan således vara av avgörande betydelse för uppkomsten av en mutation.

En annan viktig faktor är metabolismen. Olika sorters kroppsceller skiljer sig avsevärt ifråga om förmåga att på olika sätt metabolisera kemiska substanser. Levern är det organ som har den största kapaciteten och mångsidigheten i detta avseende. Andra celltyper har vanligtvis en mera begränsad metabolisk kapacitet. För de flesta mutagena ämnen är såväl metabolismens förlopp som eventuella metaboliters livslängd och räckvidd i kroppen okända faktorer. En annan komplicerande faktor är att muta-

gena substanser kan påverkas av bakterier i tarmfloran. Bakterier kan ha en metabolism som avviker från den i högre organismer, och kan tänkas bilda reaktiva metaboliter som individens egna celler inte har förmåga att bilda.

Om ett mutagent ämne eller dess metaboliter når cellkärnans DNA kan olika typer av DNA-skada uppkomma. Som påpekats ovan kan vissa primära DNA-skador repareras med hjälp av DNA-reparationsmekanismer, vilket under gynnsamma omständigheter kan leda till att skadan korrigeras och den mutagena effekten uteblir. Cellens förmåga till DNA-reparation kan variera med typen av DNA-skada, och olika typer av celler i kroppen har olika förmåga att reparera samma typ av DNA-skada. Vissa DNA-reparations-enzymmer är inducibla, dvs deras kapacitet kan öka efter påverkan av vissa faktorer. En del reparationsmekanismer kan också hämmas av kroppsfrämmande substanser som t.ex. koffein. Dessa förhållanden gör det utomordentligt svårt att med nuvarande kunskap bedöma DNA-reparationens roll för uppkomsten av mutationer. Det är också ofullständigt känt om och i vilken omfattning DNA-reparation förekommer i könsceller.

En rad andra cellbiologiska faktorer kan också vara av stor betydelse för cellens sätt att handskas med en primär DNA-skada, och för dess förutsättningar att eliminera skadan eller omvandla den till en mutation. Cellens känslighet för mutagena ämnen varierar i olika faser av cellcykeln. Celldelningsfrekvensen i ett organ liksom en störd replikation kan därför påverka känsligheten för mutagena ämnen.

En cell som utsätts för ett potentiellt DNA-skadande ämne i låg dos kan eventuellt via metabolism oskadliggöra substansen innan den hunnit förorsaka DNA-skador. Det är också möjligt att cellen hinner reparera DNA-skador om antalet sådana inte överstiger DNA-reparationens kapacitet. Mekanismer av denna typ kan under vissa förhållanden framkalla tröskel-effekt, dvs frånvaro av effekt under en viss lägsta dos av substansen. Om samma substans ges i hög dos kan kapaciteten hos det metaboliserande systemet och DNA-reparationen överskridas, och den mutagena effekten blir påvisbar. Denna jämförelse, om än mycket förenklad, visar betydelsen av olika expositionsförhållanden för uppkomsten av DNA-skada.

Av stor betydelse för uppkomsten av mutationer i den mänskliga populationen är också förekomsten av predisponerande genetiska faktorer. DNA-reparationsdefekta tillstånd, t.ex. xeroderma pigmentosum som nämnts tidigare, är visserligen mycket sällsynta i homozygot form, men miss-tanken har framförts att även anlagsbärare för dessa tillstånd (heterozygoter) kan ha en mer eller mindre uttalad reduktion av DNA-reparationsförmågan, som skulle kunna medföra en ökad känslighet för mutagena faktorer i omgivningen. Denna grupp av heterozygoter utgör flera procent av befolkningen och skulle således ej vara försumbar. En annan typ av predisposition kan gälla metaboliserande förmåga. Man har t.ex. visat att enzymet arylhydrokarbonhydroxylas (AHH), som bl.a. deltar i metaboliseringen av polycykliska kolväten, kan stimuleras till olika aktivitet hos olika individer, vilket kan bero på genetiska faktorer. Studier av sådana genetiska faktorer kan bli av stor betydelse för identifiering av riskindivider och riskgrupper med förhöjd känslighet för mutagen påverkan.

3 MUTAGENA OCH CARCINOGENA MILJÖFAKTORER

3.1 Cancer

Redan 1775 observerade den engelske kirurgen Percival Pott att skorstensfejare ofta drabbades av cancer i pungen. Han misstänkte att orsaken var långvarig hudkontakt med sot och aska, dvs förbränningsprodukter som idag är kända för att innehålla många cancerframkallande ämnen. Potts observation var den första som satte cancer i samband med en särskild yrkesutövning och en speciell miljöfaktor.

Flera liknande observationer gjordes framförallt i Tyskland mot slutet av 1800-talet och de första decennierna av 1900-talet. 1875 beskrevs en ökad cancerförekomst hos arbetare som utsattes för hudkontakt med tjära. Mineraloljor uppmärksammades ungefär samtidigt som en annan möjlig cancerorsak. Gruvarbetare visade sig drabbas av den s.k. bergssjukan, en form av lungcancer som först för drygt 50 år sedan kunde sättas i samband med radioaktiva gruvgasar. 1895 rapporterades att arbetare i färgindustrin

ofta drabbades av urinblåsecancer. Först långt senare har man kunnat visa att detta sannolikt berodde på exposition för vissa aromatiska aminer, som idag ingår bland de 20-talet substanser som anses vara bevisade cancerogener för människa.

Under 1900-talet har rapporterna om förhöjt antal cancerfall bland arbetare av olika yrkeskategorier kommit allt tätare. Asbest misstänktes redan under 30-talet, men först 1955 kom den första övertygande studien om dess cancerframkallande egenskaper bland textilarbetare i England. Ungefär samtidigt påvisades en ökad sjuklighet i urinblåsecancer bland arbetare i engelsk gummiindustri. I början av 1970-talet började man misstänka att vinylklorid kunde vara cancerframkallande. Öväntat många arbetare i industrier som använde vinylklorid för plastframställning hade drabbats av en sällsynt form av levercancer. Noggranna undersökningar i flera länder bekräftade snabbt dessa rapporter, och man kunde även visa att arbetare som exponerats för vinylklorid hade ett ökat antal kromosomförändringar i sina vita blodkroppar.

I Japan använde man tidigare ett konserveringsmedel kallat AF-2. 1973 upptäckte japanska forskare att denna substans förorsakar mutationer i bakterier och jäst. Forskarna krävde därför att substansen skulle undersökas noggrannare. AF-2 hade då använts i drygt 10 år som konserveringsmedel i många olika livsmedel, och stora delar av den japanska befolkningen var exponerad för substansen. Ett år senare kunde man visa att substansen framkallade cancer på försöksdjur, varefter dess användning helt förbjöds. Den ökade cancersjukligheten till följd av exposition för AF-2 i Japan kan inte förväntas visa sig förrän om ytterligare 5-10 år, om någon sådan effekt över huvud taget kommer att bli påvisbar.

Dessa exempel på yrkes- och miljöbetingad cancer visar att kunskapsutvecklingen gått långsamt framåt. En bidragande orsak till detta är naturligtvis att man under lång tid inte hade tillräckliga grundkunskaper om uppkomstmekanismerna för mutationer och cancer, och inte heller lämpliga experimentella modeller för att studera misstänkta carcinogeners verkningsmekanismer.

Redan omkring 1900 hade visserligen japanska forskare visat att de kunde framkalla tumörer på kaniner och råttor genom att pensla huden med koltjära. Först i början av 1930-talet kunde man emellertid för första gången visa den cancerogena verkan på försöksdjur av ett rent kemiskt ämne, 3,4-benzpyren, som dessutom var allmänt förekommande i miljön. Ett stort antal substanser med cancerframkallande verkan på försöksdjur identifierades under de följande decennierna. När man sedan under 1960-talet började förstå metabolismens och mutationernas roll fick man nya verktyg för att experimentellt studera cancers uppkomstmekanismer.

Idag känner man till ett 20-tal substanser eller expositionsförhållanden som med säkerhet kan anses vara cancerframkallande på människa. Antalet substanser som man kunnat visa ge upphov till cancer på försöksdjur är flera hundra, och antalet kända mutagena kemikalier, vilkas effekt studerats i olika testsystem, uppgår till ca 3000. Miljöfaktorer anses idag vara orsaken till mellan 50 % och 75 % av alla cancerfall. Den viktigaste enskilda miljöfaktorn med mutagen och carcinogen verkan är sannolikt tobaksrök, medan olika beräkningar uppskattar yrkesbetingad cancer till mellan 5 % och 15 % av den totala cancersjukligheten.

3.2 Mutationer i könsceller

I fråga om könscellsmutationer med risk för abort, missbildning och genetisk sjukdom hos avkomman är kunskaperna om miljöbetingade orsaksfaktorer än mera osäkra. Hittills har inte någon enskild miljöfaktor kunnat utpekas som orsak till dessa typer av förändringar. Anledningen till detta är framförallt att de studerade populationerna oftast är för små och den inducerade frekvensen av könscellsmutationer för liten för att effekten skall kunna påvisas som en statistiskt säker ökning över den bakgrundsfrekvens av genetiskt betingade sjukdomar och tillstånd som råder i den allmänna populationen.

Det finns dock flera rapporter som sätter en ökad frekvens av abort och missbildning i samband med en speciell yrkesverksamhet, t.ex. hos personal

vid narkosavdelningar och vissa laboratorier på sjukhus och i viss industri. Dessa undersökningar har emellertid sällan bevisvärde eftersom expositionen är ojämt fördelad och de undersökta populationerna är små. Dessutom kan studier av detta slag sällan utpeka en enskild substans som den orsakande faktorn. De påvisade verkningarna kan också bero på andra effekter än könszellmutationer, t.ex. en toxisk påverkan på fostret under tidig graviditet.

I andra studier har man gjort gällande att det förekommer en ökad frekvens aborter och missbildade barn bland kvinnor som är gifta med män i särskild yrkesverksamhet, t.ex. vinylkloridarbetare och narkosläkare. Effekten i dessa studier antas bero på könszellmutationer hos männen. Det kan emellertid inte heller uteslutas att miljöfaktorer som sammanhänger med männens yrkesverksamhet förs till hemmen och förmår påverka kvinnorna under graviditeten. De påvisade effekterna skulle således kunna vara utlösta av en direkt fosterpåverkan. Även dessa studier har som regel begränsat bevisvärde på grund av för små undersökta populationer.

Dessa exempel visar på svårigheterna att genom undersökningar av mänskliga populationer bevisa (eller utesluta) olika miljöfaktorers eventuella genetiska skadeverkningar i könsceller.

3.3 Mutagena miljöfaktorer

Röntgenstrålning och ultraviolett ljus är välkända mutagener och carcinogener, liksom ett antal kemiska ämnen som också förekommer naturligt i miljön. Benzpyrén, som bildas vid många olika slag av förbränning och anses vara verksamt vid uppkomsten av lungcancer förekommer i bilavgaser, i rök från ved-, kol- och oljeeldning, samt i cigarettrök. Nya forskningsrön har visat att det i stekytorna på kött- och fiskrätter som anrättas vid hög temperatur bildas förbränningsprodukter som är bland de mest mutagena substanser man hittills påträffat. Även i livsmedel, bekämpningsmedel, läkemedel och andra "vanliga" produkter förekommer mutagena substanser som tillsatsämnen eller naturliga beståndsdelar.

I dag är mer än 4 miljoner olika kemiska ämnen kända, och varje år tillkommer tusentals nya. Man har beräknat att omkring 63 000 kemiska substanser förekommer i dagligt bruk i den mänskliga miljön. Även om de flesta av dessa sannolikt är helt ofarliga i de mängder som människan utsätts för, kan antalet mutagena substanser i miljön vara stort om man antar att genomsnittligt en substans av hundra har sådan verkan. Eftersom möjligheterna är begränsade att enbart med kunskap om den kemiska strukturen bedöma vilka substanser som kan framkalla mutationer, så måste man använda sig av någon form av biologisk undersökning. För närvarande pågår en intensiv forskningsverksamhet med inriktning på att utveckla testmetoder med vars hjälp man kan studera olika kemiska substansers eventuella mutagena och carcinogena verkningar.

4 METODER FÖR UNDERSÖKNING AV CARCINOGENA OCH MUTAGENA MILJÖFAKTORER

För att man skall kunna bilda sig en uppfattning om ett kemiskt ämnes eventuella genetiska skadeverkningar måste man studera:

- hur substansen påverkar det genetiska materialet
- vilka celltyper (kroppsceller och/eller köns-celler) som kan drabbas
- vilken typ av mutation (genmutation eller kromosomförändring) som kan inträffa
- vilka faktorer som kan påverka substansens benägenhet att framkalla mutationer.

Det finns inget enkelt sätt att få all denna information, utan man måste använda sig av flera olika metoder vilka är förknippade med såväl för- som nackdelar.

4.1 In vitro-metoder (provrörstester)

Baktericeller och celler från däggdjur, även från människa, kan fås att växa och dela sig i en näringslösning i provrör. Om man till en sådan cellodling sätter den substans man vill undersöka kan man med skilda metoder studera olika genetiska förändringar som kan inträffa i cellerna.

Provrörsmetoderna är känsliga, snabba och relativt billiga. En stor nackdel är dock att bakterier och odlade celler ofta saknar den ämnesom-sättning som äger rum i den intakta organismen. Man måste därför på konst-lad väg åstadkomma ämnesomsättning i provrörsodlingarna, som därigenom bättre efterliknar de normala kroppsfunktionerna.

4.1.1 DNA-skada och DNA-reparation

Substanser som orsakar brott på DNA-molekylen eller framkallar DNA-repara-tion, är sannolikt mutagena eftersom de förmår att skada DNA. Sådana skador kan studeras med hjälp av bakteriella DNA-reparationstester, eller genom att DNA-reparation och DNA-kedjebrott påvisas i däggdjursceller. Metodik har även utvecklats för att mäta hämning av DNA-syntesen som ett uttryck för DNA-skada. Genom att bestämma frekvensen av s.k. systerkroma-tidutbyten kan man vidare få en uppfattning om förekomsten av DNA-skada och möjligen också DNA-reparation på kromosomal nivå. I strikt mening är dessa metoder inte mutagenicitetstester, men de kan användas för att stu-dera olika skador och mekanismer som kan leda till mutationer.

4.1.2 Genmutationer

Genmutationer kan ännu inte studeras direkt, utan endast genom att man på-visar en förändring av en viss funktion i cellen. I princip går dessa undersökningar ut på att cellerna efter behandling med testsubstansen får tillväxa i ett medium som endast tillåter mutanterna att överleva och tillväxa. Ames⁻ test, som utnyttjar olika stammar av bakterien sal-monella typhimurium är det bäst utprovade och mest använda systemet för detta ändamål. När man utsätter bakterierna för en mutagen substans kommer endast de bakterier som får en mutation att kunna tillväxa och bilda bakteriekolonier. Eftersom man på detta sätt kan odla fram ett fåtal muterade bakterier från ett stort antal ursprungsbakterier är testet mycket känsligt, och mycket små mängder av en mutagen substans kan på-visas.

Genmutationer kan också studeras i odlade däggdjursceller, inklusive humana celler. Eftersom däggdjursceller har längre generationstid och, till skillnad från bakterier innehåller en dubbel uppsättning av varje gen, är dessa metoder mera tidskrävande och mindre känsliga än motsvarande bakteriella metoder. En fördel med däggdjursceller är dock att det genetiska materialets organisation och kromosomernas separation vid celledelningen är av samma slag som hos människan. Resultat erhållna med dessa metoder kan därför, åtminstone i vissa situationer, bedömas vara mera relevanta än resultat från bakterieförsök.

4.1.3 Kromosomförändringar

Kromosomförändringar kan studeras med s.k. cytogenetiska metoder i odlade däggdjursceller som fått tillväxa under en kort tid i närvaro av testsubstansen. Under celledelningen framträder kromosomerna och kan betraktas i mikroskop. Kromosomernas utseende och antal registreras. Förekomst av kromosomfragment, brott på kromosomer och förändringar av det normala kromosomtalet tyder på att testsubstansen har mutagen verkan.

De cytogenetiska metoderna är mycket arbets- och tidskrävande. Detta problem har i viss mån kunnat avhjälpas genom de alternativa cytogenetiska metoder som utvecklats, t.ex. den s.k. mikrokärntekniken och tekniken för analys av systerkromatidutbyten. Mikrokärntekniken ger dock endast en approximativ bild av de kromosomförändringar som kan ha inträffat genom att endast vissa typer av aberrationer fångas upp. Genom analys av systerkromatidutbyten kan man visserligen studera kromosompåverkan vid lägre doser än de som krävs för att ge kromosomaberrationer, men systerkromatidutbyten är sannolikt till sin uppkomstmekanism skild från många typer av kromosomaberrationer.

Kromosomaberrationer, mikrokärnor och systerkromatidutbyten kan därför inte anses vara ekvivalenta förändringar, utan bör betraktas som olika indikatorer på kromosomala mutationer.

4.1.4 In vitro transformation

Normala celler genomgår vanligen ett begränsat antal celldelningar i provrörsodlingar, och de kan inte heller växa alltför tätt. Under inverkan av vissa cancerframkallande ämnen kan cellernas utseende och tillväxtegenskaper förändras. De växer mycket tätare och tycks kunna genomgå ett obegränsat antal celldelningar. Dessa förändringar påminner om de som inträffar då normala celler i kroppen omvandlas till cancerceller. Metoden kallas in vitro transformation, och det har visat sig att många substanser som kan framkalla cancer på levande försöksdjur orsakar in vitro transformation. Metoden får därför allt större användning som ett instrument för att förutsäga kemiska ämnens eventuella carcinogenicitet.

4.2 Djurstudier (in vivo-försök)

Användningen av levande försöksdjur har många fördelar. Djuren kan utsättas för testsubstansen på ett jämfört med människan mera realistiskt sätt, t.ex. via födan, inandningsluften eller direkt på kroppsytan. Djurstudierna har emellertid också betydande nackdelar. Det kan krävas ett stort antal djur för att man säkert skall kunna dra slutsatser om ett kemiskt ämnes genetiska skadeverkningar. Delvis kan man kompensera detta genom att utsätta djuren för större mängd av testsubstansen, men då blir det också svårare att förutsäga motsvarande effekter på människa, som vanligtvis utsätts för mycket lägre doser. Dessutom kan det vid höga doser av testsubstansen uppkomma en allmän giftverkan (toxicitet) som försvårar tolkningen av resultaten. Det finns även biologiska skillnader mellan djur, och mellan djur och människa, t.ex. ifråga om DNA-reparation och metabolism. Slutligen måste man beakta den opinion som av moraliska skäl vill begränsa användningen av djur i försökssyfte. Men djurstudier är ändå ofta nödvändiga, t.ex. ifråga om läkemedel, vissa oersättliga råvaror och industrikemikalier, eftersom de ger bättre information om substansens möjlighet att förorsaka genetiska skadeverkningar och cancer på människa.

4.2.1 Cancerstudier

I djurstudier använder man sig vanligtvis av råttor och möss. Cancerstudier utförs vanligen så att tre olika djurgrupper via födan dagligen får tre olika doser av testsubstansen. Den högsta dosen ligger nära den gräns där djurens allmäntillstånd påverkas. Substansen tillförs under lång tid, ofta djurets hela livslängd. Försöket avslutas med en omfattande mikroskopisk analys av flertalet organ och vävnader i samtliga behandlade och obehandlade djur. Antalet tumörer som kan påvisas i de behandlade grupperna jämförs med kontrollgruppen, och resultaten utvärderas med statistiska metoder. En cancerstudie kan omfatta över 100 djur och pågå under flera år. Dessa undersökningar är därför mycket kostsamma och tidsödande.

4.2.2 Mutationer i kropps- och könsceller

Strukturella och numeriska kromosomförändringar i kroppsceller kan studeras genom mikroskopisk undersökning av vita blodkroppar i de behandlade djurens blod eller benmärg.

Metodik för studier av genmutationer i kroppsceller från däggdjur omfattar endast ett fåtal system från vilka man har relativt begränsad erfarenhet. Det finns tyvärr inte heller några bra, praktiskt användbara metoder för att studera gen- och kromosommutationer i könsceller hos däggdjur. I det s.k. dominanta letaltestet brukar man behandla djurhanar med testsubstansen, varefter dessa får para sig i olika omgångar. Olika tider efter parningen undersöker man antalet döda eller levande foster hos de dräktiga honorna. På detta sätt kan man studera om testsubstansen nedsätter befruktning dugligheten eller förorsakar så svåra kromosomförändringar i hanarnas könsceller att fostren dör. Men metoden ger ingen säker information om testsubstansens förmåga att framkalla genmutationer i könscellerna. Sådan information kan man emellertid få genom att utnyttja bananflugor.

Bananflugan har allt sedan 1900-talets början använts flitigt för genetiska undersökningar. Dess kromosomer och arvsmechanismer är väl studerade och man har med denna kunskap som grund utvecklat en rad olika testmetoder för studier av såväl genmutationer som kromosomförändringar i både kropps- och könsceller. På senare tid har man också visat att bananflugans ämnesomsättning liknar däggdjurens i flera avseenden.

4.3 Undersökningar på människa

Resultat från provrörsförsök och djurstudier kan egentligen bara användas för att dra slutsatser om substansers mutagena verkningar i den organism eller den celltyp som utnyttjats för undersökningen. Att en substans är mutagen i ett testsystem är alltså inte tillräckligt för att bedöma människans risker om hon skulle utsättas för samma substans. Transport och ämnesomsättning av substansen i kroppen, DNA-reparationsmekanismer och andra faktorer kan vara annorlunda i människokroppen och människocellen jämfört med försöksdjuret eller provrörscellen.

Människan utsätts ständigt för mutationsframkallande substanser t.ex. via föda, luftföroreningar, kemikalier i hemmet, på arbetsplatsen och i naturen. Olika människor reagerar på olika sätt för denna påverkan. Genom att studera förekomsten av genetiska förändringar i kropps- och könsceller från grupper av människor som misstänkts vara utsatta för miljögifter, skulle man kunna få värdefull information som hjälp för att identifiera riskmiljöer och riskindivider. Det finns därför behov av metoder som gör det möjligt att direkt påvisa genetiska förändringar hos människor som misstänks vara utsatta för sådana risker.

Kromosomförändringar kan studeras direkt i kroppsceller från människor. Från ett vanligt blodprov får man lätt fram de vita blodkropparna. Dessa celler stimuleras till delning och efter ca 48 timmars odling kan kromosomerna prepareras fram och studeras under mikroskop. Brott på kromosomerna eller utbyten av segment inom kromosomerna (systerkromatidutbyten) tyder på att det genetiska materialet har skadats. Hos normala, friska människor är antalet sådana kromosomförändringar relativt litet, men de

ökar i antal hos individer som varit eller är utsatta för mutations- eller cancerframkallande substanser.

Storrökare har ett större antal kromosombrott och systerkromatidutbyten än icke-rökare. Förhöjt antal kromosombrott har i olika undersökningar påvisats hos personal inom sjukvården, i vissa laboratorie- och industriarbeten samt hos personer som utsätts för stora doser av röntgenstrålning. Det är dock ännu oklart vilken betydelse dessa förändringar har. Man vet alltså inte med säkerhet om personer med ett förhöjt antal kromosomförändringar i sina vita blodkroppar har en ökad risk för cancer eller mutationer i könscellerna. Ett annat problem med dessa metoder är att även om man inte finner ett förhöjt antal kromosomförändringar hos en grupp av människor som misstänks vara utsatta för mutationsframkallande miljöpåverkan, så kan man inte utesluta att sådan påverkan finns. Förklaringen kan helt enkelt vara att substansen i den aktuella miljön orsakar andra genetiska skador än kromosomförändringar. Man arbetar därför på att utveckla alternativa testmetoder så att ett bredare register av genetiska förändringar i människans kroppsceller kan studeras.

En metod som på senare år uppmärksammats och fått viss användning är att studera förekomsten av mutagena metaboliter i urin med hjälp av de känsligaste in vitro-testerna, framförallt Ames' test. Förekomsten av mutagena metaboliter i urin har hittills påvisats hos rökare jämfört med icke-rökare, och hos viss arbetsmiljöexponerad personal. Metoden kan få betydelse som en form av biologisk dosimetri, samt för att bedöma eventuella metaboliska skillnader mellan laboratoriedjur och människa. Sådana studier kan få stor betydelse för human riskbedömning och underlätta extrapolering av experimentella resultat till de förhållanden som gäller för människa.

Några praktiskt användbara och samtidigt känsliga metoder för att direkt studera genetiska förändringar i människans könsceller, äggceller och spermier, finns för närvarande inte. Man är därför hänvisad till att studera förekomsten av genetisk sjukdom och kromosomförändringar hos nyfödda barn. Metoder för sådana studier finns visserligen, men det krävs mycket stora grupper av barn för att man med säkerhet skall kunna påvisa några förändringar. Att sortera fram den eller de miljöfaktorer som orsakat en

eventuell förändring är därför praktiskt taget omöjligt, i synnerhet som påverkan kan ha inträffat långt före graviditeten och barnets födelse.

Studier av sambandet mellan cancer och en viss typ av miljöpåverkan är också svåra att genomföra. Detta beror delvis på att cancer är en relativt vanlig sjukdom med många olika orsaksfaktorer, dels på att det finns många olika typer av cancersjukdomar. Det fordras därför stora grupper av personer för att en ökning av en viss cancersjuklighet i en exponerad grupp säkert skall kunna skiljas från den allmänna befolkningen. Dessutom tar det ofta många år eller decennier för cancer att utvecklas och efter så lång tid är det svårt att sätta sjukdomen i samband med en viss typ av miljöpåverkan. Av dessa skäl är det angeläget att man får möjlighet att föra och samordna register över cancerförekomst och t.ex. yrkesverksamhet. Socialstyrelsens nystartade cancer-miljö-register är ett första steg i den riktningen.

5 PRAKTISK TILLÄMPNING AV TESTSYSTEM OCH RISKBEDÖMNING

Med hjälp av olika testmetoder kan man studera förekomsten av olika typer av DNA-skada, påverkan på DNA-syntes och DNA-reparation samt olika typer av mutationen såväl in vitro som in vivo.

Resultat från ett enskilt testsystem är emellertid otillräckligt för bedömningar av möjliga effekter hos människor som utsätts för den testade substansen. I strikt mening kan man nämligen från ett testsystem endast dra slutsatser om substansens mutagena verkningar i den organism eller den celltyp som utnyttjats för undersökningen.

Men även om de experimentella testmetoderna var för sig har stora brister i fråga om att ge resultat som direkt kan användas för riskbedömning för människans del, så kan de i lämpliga kombinationer som täcker in såväl olika typer av mutation som in vitro- och in vivo-exposition, ge underlag för en någorlunda säker extrapolering över ett begränsat dosområde, och mellan närstående arter. En korrekt tillämpning av ett batteri av test-

system i olika situationer kan därför sannolikt medge en någorlunda säker identifiering av substansens mutagena egenskaper. Däremot återstår ännu mycket att göra innan denna kunskap kan omsättas i en tillförlitlig, kvantitativ och prospektiv riskbedömning för människans del. En utgångspunkt för en sådan riskbedömning är att varje substans med mutagen verkan i något biologiskt system tills vidare betraktas som en genetisk riskfaktor även för människa.

Ingen av de testmetoder som beskrivits i föregående avsnitt ger emellertid någon direkt information om testsubstansens förmåga att förorsaka cancer eller könscellsmutationer hos människan. Genom att undersöka en testsubstans med flera olika metoder får man bättre möjlighet att bedöma dess eventuella verkan på människa. Men en sådan omfattande prövning tar tid och kräver resurser, och är därför inte i alla situationer praktiskt genomförbar.

Hur man skall gå till väga för att undersöka kemiska ämnens genetiska skadeverkningar är därför i hög grad beroende av vilka substanser det är fråga om och för vilka ändamål undersökningen utförs.

I engelskt språkbruk skiljer man mellan "screening", dvs undersökning av skadliga miljöfaktorer med hjälp av olika testsystem, och "monitoring", dvs kontroll och övervakning av exponerade populationer. I det följande kommer dessa begrepp att användas synonymt med testning (screening) respektive övervakning och hälsokontroll (monitoring).

5.1 Screening

Det är uppenbart att en bedömning av mutagena egenskaper hos det stora antalet befintliga kemikalier är en utomordentligt omfattande uppgift. För att lösa denna, om det alls är möjligt, behövs snabba screeningmetoder av typen Ames test. Beträffande nya kemiska föreningar kan tillvägagångssättet bli annorlunda, delvis beroende på de regler för mutagenicitetsprövning som f.n. är under utarbetande. Det förefaller rimligt att nya substanser som förväntas få en omfattande kontakt med människan

och miljön blir föremål för en mera noggrann undersökning i ett batteri av testsystem.

I fråga om vissa enstaka kemiska substanser måste prövningen göras än mer beroende av det förväntade användningsområdet. De flesta nya läkemedel utsätts redan i dag för en omfattande mutagenicitets- och carcinogenicitetsprövning. De förväntade riktlinjerna för sådan prövning kan förmodas omfatta studier av substansen såväl in vitro som in vivo på bakterieceller, däggdjursceller och levande försöksdjur. I analogi härmed bör man förvänta sig att vissa industrikemikalier med omfattande och svårkontrollerbar användning samt bekämpningsmedel som hanteras i stora mängder blir föremål för en liknande prövning.

De problem man kan förutse i samband med screening av kemikalier och analys av enstaka substanser gäller framförallt resultatens giltighet för människan. Ytterligare problem, av en helt annan art, uppkommer vid undersökning av miljöfaktorer. Allmänna miljöföroreningar, industriutsläpp, bilavgaser och arbetsmiljön uppvisar oftast en komplex blandning av en mångfald olika substanser av vilka några är kända och andra obekanta. Bland de kända substanserna kan finnas några med misstänkt genotoxisk effekt. Testningsverksamheten kan naturligtvis inriktas på att kontrollera framförallt de kända substanserna, men då med risk att förbise mutagena och carcinogena substanser i gruppen av okända faktorer. De snabba och billiga bakteriella testmetoderna är emellertid lämpliga även för analys av komplexa blandningar. I förening med en kemisk komponentanalys kan ett bakteriellt testförfarande ge viktig information om förekomsten av olika mutagena komponenter i emissionskällor, t.ex. bilavgaser eller industriutsläpp. De mutagena komponenter som därigenom påvisas kan sedan isoleras och undersökas mera noggrant i olika testsystem. Detta tillvägagångssätt har uppenbara fördelar men också brister. Det metaboliserande system som utnyttjas under in vitro-förhållanden har en begränsad kapacitet och relevans. Man måste också överväga risken för att olika mutagena substanser i en blandning förstärker eller motverkar varandras effekt.

Det behövs därför en fortsatt utveckling av nya testsystem, samtidigt som tillämpningen av befintliga testsystem anpassas och förbättras så att de frågeställningar och den substansprövning som är aktuell i varje enskilt fall kan få en tillfredsställande lösning.

5.2 Monitoring

Personal i kemisk riskmiljö undersöks redan idag vid vissa industrier, rutinmässigt eller i forskningssyfte, genom analys av kromosomförändringar i de vita blodkropparna. Dessa undersökningar leder emellertid ofta till tolkningsproblem eftersom relevansen av cytogenetiska förändringar för uppkomsten av cancer eller könscellseffekter ännu är okänd. Genom att kombinera cytogenetiska undersökningar med epidemiologisk uppföljning av cancerincidens, abort- och missbildningsfrekvens skulle man på sikt kunna få en bättre utvärdering av tillförlitligheten av cytogenetiska undersökningsresultat.

Det är tveksamt om övervakning och "genetisk hälsokontroll" av exponerade grupper för närvarande bör ges en mera omfattande rutinmässig tillämpning. Det är nämligen möjligt att vissa substanser har en skadlig effekt, som inte visar sig som kromosomförändring. Frånvaron av sådana förändringar i en exponerad population skulle därigenom kunna skapa en falsk säkerhet. Påvisande av en ökad frekvens kromosomförändringar kan å andra sidan förorsaka en i och för sig befogad oro, men ger inte alltid besked om orsaksfaktorer eller verkningarna på längre sikt. Förhoppningsvis kan metoder för påvisande av andra typer av genetiska förändringar så småningom utvecklas, liksom möjligheten att analysera mutagena urinmetaboliter med hjälp av Ames test. En ökad satsning på metodutveckling kan leda till att man inom en snar framtid får möjlighet att studera DNA-skada, genmutationer och kromosomförändringar i flera celltyper efter mänsklig in vivo-exposition.

Erfarenheterna från lokala industriutsläpp i t.ex. Teckomatorp och i Seveso tyder på behovet av en viss beredskap när det gäller att bedöma

de genetiska verkningarna av en akut, accidentiell exposition. I sådana situationer kan det bli aktuellt med både recipientundersökningar på människor, husdjur och hushållsväxter, och emissionsundersökningar för att utreda expositionens sammansättning ur mutagenicitetssynpunkt.

5.3 Riskbedömning

Vid en diskussion av olika riskfaktorer är det viktigt att definiera den typ av risk som det är fråga om. Som påpekats tidigare kan genetiska förändringar (mutationer) vara av flera olika slag, de kan inträffa under olika faser av individens utveckling, de kan drabba olika celltyper och får olika konsekvenser beroende på dessa faktorer. Det är inte givet att en substans som förmår framkalla mutationer i kroppsceller, t.ex. i levern eller andningsvägarna, har samma verkan i könscellerna. Upptag, transport i kroppen och metabolismen kan nämligen på ett avgörande sätt påverka substansens möjlighet att nå fram till målstrukturerna, DNA och kromosomer i olika celler. En substans som påverkar könscellerna och som i djurförsök visar sig kunna nedsätta fertiliteten eller framkalla genetiska förändringar hos avkomman, har inte med nödvändighet samma effekt på kroppsceller. Förutsättningen för att en genetisk förändring skall uppkomma (t.ex. en påverkan på meiosen) kan nämligen saknas i kroppscellerna. Om den kan inträffa även där kanske den ändå inte lecer till canceromvandling av cellerna.

Med hjälp av ett batteri av testsystem kan man sannolikt genomföra en någorlunda säker identifiering av olika substansers mutagena egenskaper. För att denna kunskap skall kunna omsättas i en tillförlitlig, kvantitativ och prospektiv riksbedömning för människans del måste relevansen av de experimentella testresultaten bedömas. Är det sannolikt att människan vid samma typ av exposition som studerats i ett experimentellt testsystem drabbas av samma genotoxiska effekter som kan påvisas i testsystemet? Är testsystemet relevant för människans del vad gäller t.ex. metabolism och DNA-reparation.

Det är knappast sannolikt att man kommer att kunna eliminera alla de mutagena komponenter som med hjälp av de mest känsliga testsystemen kan påvisas i vår miljö, i vår föda eller i läkemedel. Det finns därför ett stort behov av att kunna göra kvantitativa riskberäkningar som kan ligga till grund för t.ex. tillåtna expositions nivåer i olika situationer.

Riskbedömningen omfattar således flera olika moment:

- identifiering av substanser med mutagena egenskaper i något (eller flera) testsystem
- bedömning av substansens eventuella verkan på människa (med hänsyn till exempelvis metabolism och andra faktorer som påverkar uppkomsten av mutationer)
- undersökning av vilken typ av risk som kan befaras för människa (cancer och/eller könszellsmutation)
- beräkning av riskens storlek (med hänsyn till exempelvis expositionens omfattning)

För att en fullständig riskbedömning av detta slag skall bli möjlig behövs ett avsevärt kunskapstillskott. Det fordras ytterligare kunskap om metodernas reproducerbarhet och tillförlitlighet som indikator på risk för cancer och könszellsmutationer hos människa. Det behövs ytterligare kunskap om i vilka situationer falska resultat kan uppkomma, dvs vilka substanser olika testsystem är mest känsliga för och framförallt vilka mutagena substanser som vissa testsystem inte reagerar för.

Så länge man inte känner till de grundläggande mekanismerna för uppkomsten av cancer och mutationer i kropps- och könsceller kommer all riskberäkning att bygga på mer eller mindre osäkra bedömningar av sådana effekter i organismer på lägre utvecklingsnivå. Det är därför av största betydelse att studera sambandet mellan å ena sidan den primära DNA-skadan eller kroppscellsmutationen och å andra sidan den maligna celltransformationen eller könscellsmutationen i samma celler eller organismer.

Det behövs även mera kunskap om metabolismen av såväl enskilda kemiska substanser som av blandningar av mutagena och/eller icke-mutagena substanser. Variationer mellan arter och individer, och från en expositions-

situation till en annan ifråga om metaboliska enzyms aktivitet och inducerbarhet behöver belysas bättre.

Förståelsen av DNA-reparationens betydelse som skyddsfaktor mot uppkomsten av mutationer och cancer fordrar vidare studier. Av särskild betydelse är att utreda om heterozygoter för DNA-reparationsdefekter har en ökad känslighet för mutagen påverkan och därför utgör en särskild riskgrupp. DNA-reparationens betydelse under fosterutvecklingen är ofullständigt studerad liksom dess beroende av faktorer som t.ex. ålder.

Kunskapen om sambandet mellan dos och effekt framförallt i det låga dosområdet är ofullständig och behöver utredas. För detta ändamål fordras känsligare in vivo-metoder än de som hittills utvecklats.

En värdering av den genetiska risken av olika kemiska miljöfaktorer för människans del måste bygga på experimentella resultat, empirisk kunskap och teoretiska överväganden. För att en tillförlitlig riskvärdering skall bli möjlig fordras både fördjupad forskning inom de problemområden som nämnts ovan, och en utökad testningsverksamhet med inriktning på att kartlägga förekomsten av mutagena faktorer i den inre och yttre miljön.

6 FORSKNING, UTBILDNING OCH INFORMATION

6.1 Forskning och utbildning

Forskning inom genetisk toxikologi bedrivs vid flera högskoleinstitutioner i landet. Verksamheten har en efter svenska förhållanden stor bredd och håller en genomsnittligt hög kvalitet. Även inom ämnesområden som står genetisk toxikologi nära, t.ex. metabolismforskning och DNA-reparationsforskning, är verksamheten inom landet av hög internationell klass. Fortsatt stöd till denna forskning är därför väl motiverat från vetenskaplig synpunkt.

Resurser för en mera omfattande screening, dvs testningsverksamhet som syftar till att rutinmässigt identifiera och undersöka riskfaktorer,

saknas däremot nästan helt. Bristen på resurser gäller såväl utrustning och lokaler som personal med tillfredställande utbildning inom genetisk toxikologi.

En systematisk undersökning av alla de kemikalier som hanteras i arbetslivet kräver utomordentligt stora resurser och kommer att ta lång tid med de metoder som nu står till buds. Det behövs därför fortsatt och utökad stöd till den forskning som syftar till att utveckla snabbare och bättre metoder för identifiering av genetiska riskfaktorer i miljön. Vidare måste den forskning stimuleras som syftar till att på basis av experimentella försöksresultat extrapolera risk till mänskliga förhållanden och fastställa riskens storlek. I detta sammanhang kan erfarenheter från det internationella samarbetet i fråga om riskvärdering av joniserande strålning vara av värde.

Den osäkerhet som både riskidentifiering och riskvärdering för närvarande är behäftad med leder ofta till tveksamhet och oklarhet i beslutssituationer rörande eventuella åtgärder mot förmodade riskfaktorer. Detta otillfredställande förhållande kan bäst bemötas genom en förbättrad utbildning inom genetisk toxikologi.

För närvarande förekommer ingen kursbunden grundutbildning i genetisk toxikologi i landet. Ämnet har endast en institution och två ämnesföreträdare inom högskolan. Vid några cellbiologiska och genetiska institutioner i landet förekommer forskarutbildning som har anknytning till problem inom genetisk toxikologi.

Det är uppenbart att utbildningsresurserna inom ämnet måste förstärkas och det är önskvärt att ämnet blir representant inom grundutbildningen vid högskolan såväl vid medicinsk som allmän naturvetenskaplig fakultet. Avnämare för sådan utbildning är förutom forskningen en rad olika myndigheter och industrier. Genetisk toxikologi borde även ha en självklar plats inom företagsläkarutbildningen och den förebyggande hälsovården.

6.2 Information

Den snabba expansion som präglar den genetiska toxikologin, både vad gäller nytt kunskapsstoff och metodologiska framsteg, ställer stora krav på såväl intern som utåtriktad information vid många statliga verk och myndigheter. På det internationella planet sker en snabb ökning av information om genetiskt skadliga miljöfaktorer. Mycket av denna information måste bearbetas för att kunna utnyttjas för svenska förhållanden. Såväl i fråga om en systematisk insamling och registrering av denna internationella kunskap som beträffande bearbetning och vidareförmedling av informationen saknas en fungerande svensk organisation.

För närvarande utarbetas olika regler för undersökning och värdering av de genetiska riskerna med olika typer av kemikalier. Tillämpningen av dessa regler kommer att medföra stora krav på sakkunskap hos dem som utför, tolkar och bedömer samt kontrollerar utförandet av de undersökningar som krävs. Den utåtriktade informationen från myndigheter till allmänhet om risker i miljön, inte minst i samband med olika larmrapporter i massmedia, är också utomordentligt betydelsefull, i synnerhet i den situation som råder av stor osäkerhet beträffande riskidentifiering och riskvärdering.

Massmedia har en väsentlig roll som informationsspridare och larmklocka. Tyvärr finns det många exempel på osaklig och även direkt felaktig informationsspridning. I många fall skulle detta sannolikt kunna undvikas genom bättre kontakter mellan journalister, forskare och myndighetsrepresentanter. Tillrättaläggande av felaktig eller ofullständig massmediainformation är ett stort gemensamt ansvar för forskare och myndigheter. Det finns emellertid en rad förhållanden som försvårar kommunikationen mellan forskare, myndigheter, massmedia och allmänheten. Den snabba kunskapsutvecklingen inom genetisk toxikologi ställer stora krav på både utsändare och mottagare av information. Utbildningen inom ämnet är så otillräcklig att det råder brist på experter och rapportörer, dvs personal som på ett adekvat sätt kan bedöma och förmedla information från källan (den vetenskapliga rapporten) till mottagaren (allmänheten och dess företrädare).

Själva tolkningen och bedömningen av undersökningsresultat har också aspekter som kan vara värda att uppmärksammas. Resultaten från studier av genetiska skadeverkningar i den mänskliga populationen är, som påpekats tidigare, sällan helt konklusiva. Resultat från experimentella undersökningar och olika testsystem kan inte heller a priori förutsättas vara giltiga för människans del. Det kan därför lätt uppstå en skenbar motsättning mellan det vetenskapliga beviskravet och kravet på åtgärder för att eliminera riskmomentet. Forskarna tenderar ofta till en mera restriktiv (bevisfordrande) resultatolkning, medan allmänheten och massmedia ofta förordar en aktiv (åtgärdskrävande) hantering av resultaten. Informationens innehåll och det sätt varpå den sprids kommer därför till stor del att bestämmas av subjektiva värderingar och tolkningar hos människor med skilda relationer till den kunskapsgenererande processen (forsknings- och testningsverksamheten) och med olika inställning till informationens kunskaps- och nyhetsvärde. Av gemensamt intresse är naturligtvis att begränsa den negativa informationen som oroar människor i onödan (falskt larm!) och att stimulera den positiva, kunskaps- och åtgärdsbefrämjande informationen.

Denna målsättning skulle möjligen kunna uppnås genom inrättandet av en särskild nämnd med representanter för myndigheter, forskare och massmedia. Nämndens uppgift skulle bland annat kunna vara att övervaka informationsutbudet, befrämja korrigeringar av direkt felaktig eller osaklig information samt tjäna som en referensgrupp för olika institutioner som sysslar med forskningsinformation.

7 SAMMANFATTNING

Under flera decennier har man känt till att kemiska miljöfaktorer kan ge upphov till förändringar i arvsmassan (mutationer). Sannolikt har levande organismer i alla tider varit utsatta för sådana faktorer som påverkat den spontana mutationsfrekvensen (uppkomsten av skadliga mutationer) och den naturliga selektionen (elimineringen av skadliga mutationer). Samspillet mellan dessa fenomen har utgjort en förutsättning för uppkomsten

av liv och för evolutionen. Medicinens framsteg och den sociala utvecklingen har haft ett starkt inflytande på den naturliga selektionen och förekomsten av genetiska sjukdomar. Detta har fått till följd att individer med genetiska sjukdomsanlag idag har större möjlighet att leva längre och sätta barn till världen än vad som tidigare var fallet. Under samma tid har det skett en dramatisk ökning av antalet miljöfaktorer som människan exponeras för, t.ex. livsmedelstillsatser, bekämpningsmedel, mediciner och industrikemikalier. Många av dessa substanser är nytillskott i miljön som biologiska organismer inte tidigare kommit i kontakt med. Sannolikt förekommer bland dessa substanser många som kan framkalla mutationer i djur och människor. Det är således möjligt att mutationsfrekvensen är i stigande till följd av kemisk miljöexposition medan samtidigt den naturliga selektionsmekanismen motarbetas av den medicinska och sociala utvecklingen.

Mutagena kemikalier kan teoretiskt förväntas ge upphov till carcinogena, teratogena (fosterskadande) eller mutagena förändringar i mänskliga celler. Den slutliga effekten av individens exposition för mutagena kemikalier beror på vilken celltyp som påverkas, vilken typ av genetisk förändring som substansen framkallar. Teratogena förändringar kan uppkomma om celler drabbas under ett kritiskt skede av fosterutvecklingen med celledöd eller störd organutveckling som följd. Mutationer i köns-celler kan leda till någon av de ca 2500 genetiska sjukdomstillstånd som man idag känner till i den mänskliga populationen. Mutationer i kroppsceller kan leda till irreversibla cellförändringar med cancer som följd.

Om en population utsätts för mutagena substanser under många generationer kan teoretiskt frekvensen sjukdomsanlag med skadliga effekter öka. I den mänskliga populationen känner man idag till mutationer som kan leda till cancer, fosterdöd, missbildningar, utvecklingsstörningar och genetiska sjukdomar. Svårighetsgraden av dessa förändringar varierar således från letalitet, sterilitet och nedsatt fertilitet till sjukdomar och defekter som kan vara av större eller mindre betydelse. Ämnesomsettningsrubbningar, medfödda missbildningar och en lång rad fysiska och mentala utvecklingsrubbningar kan bero på sådana mutationer. Letala mutationer och förändringar som förhindrar reproduktion kommer snabbt att elimineras från

populationen. Mutationer som tillåter reproduktion kommer att kvarstå i populationen under många generationer och nå en omfattning som bestäms av selektionstrycket. I dag uppskattar man att ca 2-3 % av alla nyfödda barn har någon form av genetiskt betingad defekt. Av dessa beror ca 1-2 % på kromosomrubbingar och ungefär lika stor andel av genmutationer. Hur frekvensen av dessa tillstånd kommer att påverkas av den stora mängd kemikalier som människan i allt större utsträckning kommer i kontakt med finns det ännu endast bristfällig kunskap om.

Antalet kemiska substanser som framställs och används för olika ändamål ökar snabbt. I dag uppgår antalet kända kemiska organiska substanser till över 4 miljoner, och antalet substanser som förekommer i daglig användning och som människor exponeras för i större omfattning har beräknats till ca 63 000. Eventuella biologiska skadeverkningar är mycket bristfälligt studerade för de flesta av dessa substanser. Man kan på empiriska grunder förmoda att vissa av dessa substanser kan ge upphov till genetiska skadeverkningar. Endast i ett fåtal fall har man emellertid med säkerhet kunnat påvisa ett samband mellan exposition för ett visst kemiskt ämne och en genetisk skadeverkan på människor. Detta beror bland annat på att de genetiska skadeverkningarna av kemisk exposition oftast kommer till uttryck först efter en lång latenstid. Det blir därigenom svårt att sätta effekten i samband med en exposition som kan ha inträffat flera år, kanske decennier, tidigare.

De metoder som idag finns tillgängliga medger sannolikt att olika kemiska riskfaktorer med relativt god säkerhet kan identifieras. Svårigheterna är ännu stora när det gäller att bedöma dessa riskfaktorers relevans för mänskliga expositionsförhållanden, och kunskapen är helt otillräcklig, annat än i undantagsfall, som grund för en kvantitativ riskberäkning på vilken t.ex. hygieniska gränsvärden kan baseras.

Den snabba kunskapsutvecklingen inom genetisk toxikologi, liksom de svåra problem som är förenade med en bedömning av genetiska riskfaktorer i miljön, ställer stora krav på utbildning och information. Även om de allt flera substanser som identifieras som mutagena i olika testsystem måste

behandlas som potentiella riskfaktorer för människa, är bedömningen av praktiska åtgärder på basis av sådan information en utomordentligt svår uppgift. Trots detta måste sådana bedömningar göras allt oftare, och för detta fordras dels personal med adekvat utbildning, dels en fungerande information och dels ett gott samarbete mellan forskare och myndigheter.

ÖVERSIKTLITTERATUR

- Auerbach, C. Mutation research. Chapman and Hall, London 1976
- Berg, K. (red). Genetic damage in man caused by environmental agents. Academic Press, New York, 1979
- Brusick, D. Principles of genetic toxicology. Plenum Press, New York, 1980
- Lambert, B. (red). Arvet och miljön: Genetiska skadeverkningar av miljöfaktorer. Svenska läkaresällskapets handlingar, 89:1, 1980

The first part of the report discusses the general situation of the country and the progress of the work done during the year. It also mentions the various committees and their work.

REPORT OF THE COMMITTEE

The committee has the honor to report to the Council on the work done during the year. It has been very busy and has accomplished a great deal of work.

Very truly yours,

[Signature]

[Name]

[Address]

[City]

[State]

UTDRAG UR UTLÄNDSK LAGSTIFTNING M M SOM BELYSER OFFENTLIG-
HET OCH SEKRETESS I KONTROLLEN AV HÄLSO- OCH MILJÖFARLIGA
VAROR

STADT DER VERFAHRENS-LEHRSTUHL FÜR DIE VERFAHRENS-LEHRE
HET VOEL BELANGENDE VERFAHRENS-LEHRE
VAN DE

1. Inledning

I diskussionen om offentlighet och sekretess i betänkandet från utredningen rörande information om risker i arbetsmiljön åberopas viss utländsk lagstiftning m m. Texterna till de åberopade grundtexterna kan vara svåra att få tillgång till. Det kan dock vara av värde för den fortsatta diskussionen att de blir kända. Här ska därför utdrag redovisas i följande ordning:

- EG:s rådsdirektiv (79,831 EEC) med regler om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen, artiklarna 2, som innehåller vissa begreppsbestämningar, och 11. Utdrag ur the Official Journal of the European Communities 15.10.1979.
- Förenta staternas The Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA), Public Law 92-516 October '21, 1972, sektion 10 med ändringar i Public Law 94-140 November 28, 1975, sektion 10 (g) och Federal Pesticide Act 1978, Public Law 95-396 September 30, 1978, sektion (d), (e), (f), (g).
- Förenta staternas The Toxic Substances Control Act, Public Law 94-469 October 11, 1976, sektion (a), (b), (c), (d), (e).

2. Utdrag ur EEC Council Directive 79/831/EEC

No L 259/10

Official Journal of the European Communities

15. 10. 79

COUNCIL DIRECTIVE

of 18 September 1979

amending for the sixth time Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances

(79/831/EEC)

Article 2

1. For the purpose of this Directive:

- (a) "substances" means chemical elements and their compounds as they occur in the natural state or as produced by industry, including any additives required for the purpose of placing them on the market;
- (b) "preparations" means mixtures or solutions composed of two or more substances;
- (c) "environment" means water, air and land and their inter-relationship as well as relationships between them and any living organisms;
- (d) "notification" means the documents whereby the manufacturer or any other person established in the Community who places a substance on its own or in a preparation on the market presents the requisite information to the competent authority of a Member State. The person so doing shall hereinafter be referred to as "the notifier";
- (e) "placing on the market" means supplying or making available to third parties.

Importation into Community customs territory shall be deemed to be placing on the market for the purposes of this Directive.

2. The following substances and preparations are "dangerous" within the meaning of this Directive:

- (a) explosive:
substances and preparations which may explode under the effect of flame or which are more sensitive to shocks or friction than dinitrobenzene;
- (b) oxidizing:
substances and preparations which give rise to highly exothermic reaction when in contact with other substances, particularly flammable substances;
- (c) extremely flammable:
liquid substances and preparations having a flash point lower than 0 °C and a boiling point lower than or equal to 35 °C;
- (d) highly flammable:
— substances and preparations which may become hot and finally catch fire in contact with air at ambient temperature without any application of energy, or
— solid substances and preparations which may readily catch fire after brief contact with a source of ignition and which continue to burn or to be consumed after removal of the source of ignition, or
— liquid substances and preparations having a flash point below 21 °C, or
— gaseous substances and preparations which are flammable in air at normal pressure, or
— substances and preparations which, in contact with water or damp air, evolve highly flammable gases in dangerous quantities;
- (e) flammable:
liquid substances and preparations having a flash point equal to or greater than 21 °C and less than or equal to 55 °C;
- (f) very toxic:
substances and preparations which, if they are inhaled or ingested or if they penetrate the skin, may involve extremely serious, acute or chronic health risks and even death;
- (g) toxic:
substances and preparations which, if they are inhaled or ingested or if they penetrate the skin, may involve serious, acute or chronic health risks and even death;
- (h) harmful:
substances and preparations which, if they are inhaled or ingested or if they penetrate the skin, may involve limited health risks;
- (i) corrosive:
substances and preparations which may, on contact with living tissues, destroy them;
- (j) irritant:
non-corrosive substances and preparations which, through immediate, prolonged or repeated contact with the skin or mucous membrane, can cause inflammation;

- (k) dangerous for the environment:
substances and preparations the use of which presents or may present immediate or delayed risks for the environment;
- (l) carcinogenic:
substances or preparations which, if they are inhaled or ingested or if they penetrate the skin, may induce cancer in man or increase its incidence;
- (m) teratogenic;
- (n) mutagenic.

Article 11

1. If he considers that there is a confidentiality problem, the notifier may indicate the information provided for in Article 6 which he considers to be commercially sensitive and disclosure of which might harm him industrially or commercially, and which he therefore wishes to be kept secret from all persons other than the competent authorities and the Commission. Full justification must be given in such cases.

Industrial and commercial secrecy shall not apply to:

- the trade name of the substance,
- physico-chemical data concerning the substance in connection with Annex VII, point 3,
- the possible ways of rendering the substance harmless,
- the interpretation of the toxicological and ecotoxicological tests and the name of the body responsible for the tests,
- the recommended methods and precautions referred to in Annex VII, point 2.3 and the emergency measures referred to in Annex VII, points 2.4 and 2.5.

If the notifier himself subsequently discloses previously confidential information, he shall be required to inform the competent authority accordingly.

2. The authority receiving the notification shall decide on its own responsibility which information is covered by industrial and commercial secrecy in accordance with paragraph 1.

3. The name of a substance appearing in the list provided for in Article 13 (2) may be included in encoded form where the competent authority to which the notification has been submitted so requests because of the confidentiality problems to which publication of the name of the substance would give rise, provided that the substance is not classified as dangerous.

A substance may be included in the list in encoded form for no longer than three years.

4. Confidential information brought to the attention either of the Commission or of a Member State shall be kept secret.

In all cases such information

- may be brought to the attention only of the authorities whose responsibilities are specified in Article 7 (1),
- may, however, when administrative or legal proceedings involving sanctions are undertaken for the purpose of controlling substances placed on the market, be divulged to persons directly involved in such proceedings.

This Article and Article 12 shall not oblige a Member State whose legislation or administrative practices impose stricter limits for the protection of industrial and commercial secrecy than those laid down in these Articles to supply information, where the State concerned does not take steps to comply with these stricter limits.

3

Utdrag ur Public Law 92-516

86 STAT.] PUBLIC LAW 92-516—OCT. 21, 1972

973

Public Law 92-516

AN ACT

October 21, 1972
[H. R. 10729]

To amend the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, and for other purposes.

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled, That this Act may be cited as the "Federal Environmental Pesticide Control Act of 1972".

Federal Environmental Pesticide Control Act of 1972.

AMENDMENTS TO FEDERAL INSECTICIDE, FUNGICIDE, AND RODENTICIDE ACT

SEC. 10. PROTECTION OF TRADE SECRETS AND OTHER INFORMATION.

"(a) IN GENERAL.—In submitting data required by this Act, the applicant may (1) clearly mark any portions thereof which in his opinion are trade secrets or commercial or financial information and (2) submit such marked material separately from other material required to be submitted under this Act.

"(b) DISCLOSURE.—Notwithstanding any other provision of this Act, the Administrator shall not make public information which in his judgment contains or relates to trade secrets or commercial or financial information obtained from a person and privileged or confidential, except that, when necessary to carry out the provisions of this Act, information relating to formulas of products acquired by authorization of this Act may be revealed to any Federal agency consulted and may be revealed at a public hearing or in findings of fact issued by the Administrator.

"(c) DISPUTES.—If the Administrator proposes to release for inspection information which the applicant or registrant believes to be protected from disclosure under subsection (b), he shall notify the applicant or registrant, in writing, by certified mail. The Administrator shall not thereafter make available for inspection such data until thirty days after receipt of the notice by the applicant or registrant. During this period, the applicant or registrant may institute an action in an appropriate district court for a declaratory judgment as to whether such information is subject to protection under subsection (b).

4. Utdrag ur Public Law 94-140

PUBLIC LAW 94-140—NOV. 28, 1975

89 STAT. 751

Public Law 94-140
94th Congress

An Act

To extend the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, as amended, and for other purposes.

Nov. 28, 1975
[H.R. 8841]

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled, That section 6(b) of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, as amended, is amended—

Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, extension. 7 USC 136d.

7 USC 136c.

SEC. 10. Section 5 of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, as amended, is amended by adding at the end thereof the following new subsection:

"(g) EXEMPTION FOR AGRICULTURAL RESEARCH AGENCIES.—Notwithstanding the foregoing provisions of this section, the Administrator may issue an experimental use permit for a pesticide to any public or private agricultural research agency or educational institution which applies for such permit. Each permit shall not exceed more than a one-year period or such other specific time as the Administrator may prescribe. Such permit shall be issued under such terms and conditions restricting the use of the pesticide as the Administrator may require: *Provided*, That such pesticide may be used only by such research agency or educational institution for purposes

PUBLIC LAW 95-396—SEPT. 30, 1978

92 STAT. 819

Public Law 95-396
95th Congress

An Act

To amend the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, as amended.

Sept. 30, 1978
[S. 1678]

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled,

Federal Pesticide Act of 1978.

TRADE SECRET AMENDMENTS

SEC. 15. Section 10 of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act is amended by—

7 USC 136h.

(1) in subsection (b), inserting immediately after "Notwithstanding any other provision of this Act" the following: "and subject to the limitations in subsections (d) and (e) of this section"; and

(2) adding at the end thereof new subsections (d), (e), (f), and (g) as follows:

"(d) LIMITATIONS.—

"(1) All information concerning the objectives, methodology, results, or significance of any test or experiment performed on or with a registered or previously registered pesticide or its separate ingredients, impurities, or degradation products, and any information concerning the effects of such pesticide on any organism or the behavior of such pesticide in the environment, including, but not limited to, data on safety to fish and wildlife, humans and other mammals, plants, animals, and soil, and studies on persistence, translocation and fate in the environment, and metabolism, shall be available for disclosure to the public: *Provided*, That the use of such data for any registration purpose shall be governed by section 3 of this Act: *Provided further*, That this paragraph does not authorize the disclosure of any information that—

"(A) discloses manufacturing or quality control processes,

"(B) discloses the details of any methods for testing, detecting, or measuring the quantity of any deliberately added inert ingredient of a pesticide, or

"(C) discloses the identity or percentage quantity of any deliberately added inert ingredient of a pesticide,

unless the Administrator has first determined that disclosure is necessary to protect against an unreasonable risk of injury to health or the environment.

"(2) Information concerning production, distribution, sale, or inventories of a pesticide that is otherwise entitled to confidential treatment under subsection (b) of this section may be publicly disclosed in connection with a public proceeding to determine whether a pesticide, or any ingredient of a pesticide, causes unreasonable adverse effects on health or the environment, if the Administrator determines that such disclosure is necessary in the public interest.

"(3) If the Administrator proposes to disclose information described in clause (A), (B), or (C) of paragraph (1) or in paragraph (2) of this subsection, the Administrator shall notify by certified mail the submitter of such information of the intent to release such information. The Administrator may not release such information, without the submitter's consent, until thirty days after the submitter has been furnished such notice: *Provided*, That where the Administrator finds that disclosure of information described in clause (A), (B), or (C) of paragraph (1) of this subsection is necessary to avoid or lessen an imminent and substantial risk of injury to the public health, the Administrator may set such shorter period of notice (but not less than ten days) and such method of notice as the Administrator finds appropriate. During such period the data submitter may institute

Information, availability to public.

7 USC 136a.

PUBLIC LAW 95-396—SEPT. 30, 1978

92 STAT. 831

an action in an appropriate district court to enjoin or limit the proposed disclosure. The court shall give expedited consideration to any such action. The court may enjoin disclosure, or limit the disclosure or the parties to whom disclosure shall be made, to the extent that—

“(A) in the case of information described in clause (A), (B), or (C) of paragraph (1) of this subsection, the proposed disclosure is not required to protect against an unreasonable risk of injury to health or the environment; or

“(B) in the case of information described in paragraph (2) of this subsection, the public interest in availability of the information in the public proceeding does not outweigh the interests in preserving the confidentiality of the information.

“(e) DISCLOSURE TO CONTRACTORS.—Information otherwise protected from disclosure to the public under subsection (b) of this section may be disclosed to contractors with the United States and employees of such contractors if, in the opinion of the Administrator, such disclosure is necessary for the satisfactory performance by the contractor of a contract with the United States for the performance of work in connection with this Act and under such conditions as the Administrator may specify. The Administrator shall require as a condition to the disclosure of information under this subsection that the person receiving it take such security precautions respecting the information as the Administrator shall by regulation prescribe.

“(f) PENALTY FOR DISCLOSURE BY FEDERAL EMPLOYEES.—

(1) Any officer or employee of the United States or former officer or employee of the United States who, by virtue of such employment or official position, has obtained possession of, or has access to, material the disclosure of which is prohibited by subsection (b) of this section, and who, knowing that disclosure of such material is prohibited by such subsection, willfully discloses the material in any manner to any person not entitled to receive it, shall be fined not more than \$10,000 or imprisoned for not more than one year, or both. Section 1905 of title 18 of the United States Code shall not apply with respect to the publishing, divulging, disclosure, or making known of, or making available, information reported or otherwise obtained under this Act. Nothing in this Act shall preempt any civil remedy under State or Federal law for wrongful disclosure of trade secrets.

“(2) For the purposes of this section, any contractor with the United States who is furnished information as authorized by subsection (e) of this section, or any employee of any such contractor, shall be considered to be an employee of the United States.

“(g) DISCLOSURE TO FOREIGN AND MULTINATIONAL PESTICIDE PRODUCERS.—(1) The Administrator shall not knowingly disclose information submitted by an applicant or registrant under this Act to any employee or agent of any business or other entity engaged in the production, sale, or

distribution of pesticides in countries other than the United States or in addition to the United States or to any other person who intends to deliver such data to such foreign or multinational business or entity unless the applicant or registrant has consented to such disclosure. The Administrator shall require an affirmation from any person who intends to inspect data that such person does not seek access to the data for purposes of delivering it or offering it for sale to any such business or entity or its agents or employees and will not purposefully deliver or negligently cause the data to be delivered to such business or entity or its agents or employees. Notwithstanding any other provision of this subsection, the Administrator may disclose information to any person in connection with a public proceeding under law or regulation, subject to restrictions on the availability of information contained elsewhere in this Act, which information is relevant to a determination by the Administrator with respect to whether a pesticide, or any ingredient of a pesticide, causes unreasonable adverse effects on health or the environment.

Records.

"(2) The Administrator shall maintain records of the names of persons to whom data are disclosed under this subsection and the persons or organizations they represent and shall inform the applicant or registrant of the names and affiliations of such persons.

"(3) Section 1001 of title 18 of the United States Code shall apply to any affirmation made under paragraph (1) of this subsection."

PUBLIC LAW 94-469—OCT. 11, 1976

90 STAT. 2003

Public Law 94-469
94th Congress

An Act

To regulate commerce and protect human health and the environment by requiring testing and necessary use restrictions on certain chemical substances, and for other purposes.

Oct. 11, 1976
[S. 3149]

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled,

SECTION 1. SHORT TITLE AND TABLE OF CONTENTS.

This Act may be cited as the "Toxic Substances Control Act".

Toxic Substances
Control Act.

15 USC 2601
note.

SEC. 14. DISCLOSURE OF DATA.

15 USC 2613.

(a) **IN GENERAL.**—Except as provided by subsection (b), any information reported to, or otherwise obtained by, the Administrator (or any representative of the Administrator) under this Act, which is exempt from disclosure pursuant to subsection (a) of section 552 of title 5, United States Code, by reason of subsection (b)(4) of such section, shall, notwithstanding the provisions of any other section of this Act, not be disclosed by the Administrator or by any officer or employee of the United States, except that such information—

(1) shall be disclosed to any officer or employee of the United States—

(A) in connection with the official duties of such officer or employee under any law for the protection of health or the environment, or

(B) for specific law enforcement purposes;

(2) shall be disclosed to contractors with the United States and employees of such contractors if in the opinion of the Administrator such disclosure is necessary for the satisfactory performance by the contractor of a contract with the United States entered into on or after the date of enactment of this Act for the performance of work in connection with this Act and under such conditions as the Administrator may specify;

(3) shall be disclosed if the Administrator determines it necessary to protect health or the environment against an unreasonable risk of injury to health or the environment; or

(4) may be disclosed when relevant in any proceeding under this Act, except that disclosure in such a proceeding shall be made in such manner as to preserve confidentiality to the extent practicable without impairing the proceeding.

In any proceeding under section 552(a) of title 5, United States Code, to obtain information the disclosure of which has been denied because of the provisions of this subsection, the Administrator may not rely on section 552(b)(3) of such title to sustain the Administrator's action.

(b) **DATA FROM HEALTH AND SAFETY STUDIES.**—(1) Subsection (a) does not prohibit the disclosure of—

(A) any health and safety study which is submitted under this Act with respect to—

(i) any chemical substance or mixture which, on the date on which such study is to be disclosed has been offered for commercial distribution, or

(ii) any chemical substance or mixture for which testing is required under section 4 or for which notification is required under section 5, and

(B) any data reported to, or otherwise obtained by, the Administrator from a health and safety study which relates to a chemical substance or mixture described in clause (i) or (ii) of subparagraph (A).

This paragraph does not authorize the release of any data which discloses processes used in the manufacturing or processing of a chemical substance or mixture or, in the case of a mixture, the release of data disclosing the portion of the mixture comprised by any of the chemical substances in the mixture.

(2) If a request is made to the Administrator under subsection (a) of section 552 of title 5, United States Code, for information which is described in the first sentence of paragraph (1) and which is not information described in the second sentence of such paragraph, the Administrator may not deny such request on the basis of subsection (b) (4) of such section.

(c) DESIGNATION AND RELEASE OF CONFIDENTIAL DATA.—(1) In submitting data under this Act, a manufacturer, processor, or distributor in commerce may (A) designate the data which such person believes is entitled to confidential treatment under subsection (a), and (B) submit such designated data separately from other data submitted under this Act. A designation under this paragraph shall be made in writing and in such manner as the Administrator may prescribe.

(2) (A) Except as provided by subparagraph (B), if the Administrator proposes to release for inspection data which has been designated under paragraph (1) (A), the Administrator shall notify, in writing and by certified mail, the manufacturer, processor, or distributor in commerce who submitted such data of the intent to release such data. If the release of such data is to be made pursuant to a request made under section 552(a) of title 5, United States Code, such notice shall be given immediately upon approval of such request by the Administrator. The Administrator may not release such data until the expiration of 30 days after the manufacturer, processor, or distributor in commerce submitting such data has received the notice required by this subparagraph.

Notification.

(B) (i) Subparagraph (A) shall not apply to the release of information under paragraph (1), (2), (3), or (4) of subsection (a), except that the Administrator may not release data under paragraph (3) of subsection (a) unless the Administrator has notified each manufacturer, processor, and distributor in commerce who submitted such data of such release. Such notice shall be made in writing by certified mail at least 15 days before the release of such data, except that if the Administrator determines that the release of such data is necessary to protect against an imminent, unreasonable risk of injury to health or the environment, such notice may be made by such means as the Administrator determines will provide notice at least 24 hours before such release is made.

(ii) Subparagraph (A) shall not apply to the release of information described in subsection (b) (1) other than information described in the second sentence of such subsection.

(d) CRIMINAL PENALTY FOR WRONGFUL DISCLOSURE.—(1) Any officer or employee of the United States or former officer or employee of the United States, who by virtue of such employment or official position has obtained possession of, or has access to, material the disclosure of which is prohibited by subsection (a), and who knowing that disclosure of such material is prohibited by such subsection, willfully discloses the material in any manner to any person not entitled to receive it, shall be guilty of a misdemeanor and fined not more than \$5,000 or imprisoned for not more than one year, or both. Section 1905 of title 18, United States Code, does not apply with respect to the publishing, divulging, disclosure, or making known of, or making available, information reported or otherwise obtained under this Act.

(2) For the purposes of paragraph (1), any contractor with the United States who is furnished information as authorized by subsection (a) (2), and any employee of any such contractor, shall be considered to be an employee of the United States.

(e) ACCESS BY CONGRESS.—Notwithstanding any limitation contained in this section or any other provision of law, all information reported to or otherwise obtained by the Administrator (or any representative of the Administrator) under this Act shall be made available, upon written request of any duly authorized committee of the Congress, to such committee.

Notification.

Statens offentliga utredningar 1982

Kronologisk förteckning

1. Real beskattning. B.
2. Real beskattning. Bilaga 1-3. B.
3. Real beskattning. Bilaga 4-6. B.
4. Tandvården under 80-talet. S.
5. De förtroendevalda i kommuner och landstingskommuner. Kn.
6. Sockernäringsen. Jo.
7. Talböcker-utgivning och spridning. U.
8. Videoreklamfrågan. Ju.
9. Ny plan- och bygglag. Remissanmästallning. Bo.
10. Sanering efter industrinedläggningar. Bo.
11. Den långsiktiga tillgången och efterfrågan på läkararbetskraft. S.
12. Statlig fondförvaltning m. m. E.
13. Kommunalföretaget. Kn.
14. Tillväxt eller stagnation. E.
15. Internationella företag i svensk industri. I.
16. Skatt på energi. B.
17. Skatt på energi. Bilagor. B.
18. Förvärsarbete och föräldraskap. A.
19. Handikappade elever i det allmänna skolväsendet. U.
20. Kommunerna och näringslivet. Kn.
21. Ett effektivare vite. Ju.
22. Svensk amatörboxning och skadeverkningarna. Jo.
23. Fritidsboende. Bo.
24. Vidgad länsdemokrati. Kn.
25. Översyn av rättegångsbalken 1. Processen i tingsrätt. Del A. Lagtext och sammanfattning. Ju.
26. Översyn av rättegångsbalken 1. Processen i tingsrätt. Del B. Motiv m. m. Ju.
27. Svensk industri i utlandet. I.
28. Löntagarna och kapitaltillväxten 9. E.
29. KOMVUX-kommunal utbildning för vuxna. U.
30. Information om arbetsmiljörisiker. A.
31. Information om arbetsmiljörisiker. Bilaga 1. Värdering av risker i arbetsmiljön. A.

KUNGL. BIBL.

1982-06-29

STOCKHOLM

Statens offentliga utredningar 1982

Systematisk förteckning

Justitiedepartementet

Videoreklamfrågan. [8]
Ett effektivare vite. [21]
Rättegångsutredningen. 1. Översyn av rättegångsbalken 1. Processen i tingsrätt. Del A. Lagtext och sammanfattning. [25]
2. Översyn av rättegångsbalken 1. Processen i tingsrätt. Del B. Motiv m. m. [26]

Socialdepartementet

Tandvården under 80-talet. [4]
Den långsiktiga tillgången och efterfrågan på läkararbetskraft. [11]

Ekonomidepartementet

Statlig fondförvaltning m. m. [12]
Tillväxt eller stagnation. [14]
Löntagarna och kapitaltillväxten 9. [28]

Budgetdepartementet

Realbeskattningsutredningen. 1. Real beskattning. [1] 2. Real beskattning. Bilaga 1-3. [2] 3. Real beskattning. Bilaga 4-6. [3]
Energiskattekommittén. 1. Skatt på energi. [16] 2. Skatt på energi. Bilagor. [17]

Utbildningsdepartementet

Talböcker-utgivning och spridning. [7]
Handikappade elever i det allmänna skolväsendet. [19]
KOMVUX-kommunal utbildning för vuxna. [29]

Jordbruksdepartementet

Sockernäringsen. [6]
Svensk amatörboxning och skadeverkningarna. [22]

Arbetsmarknadsdepartementet

Förvärvsarbete och föräldraskap. [18]
Utredningen rörande information om risker i arbetsmiljön. 1. Information om arbetsmiljörisker. [30] 2. Information om arbetsmiljörisker. Bilaga 1. Värdering av risker i arbetsmiljön. [31]

Bostadsdepartementet

Ny plan- och bygglag. Remissammanställning. [9]
Sanering efter industrinedläggningar. [10]
Fritidsboende. [23]

Industridepartementet

Direktinvesteringskommittén. 1. Internationella företag i svensk industri. [15] 2. Svensk industri i utlandet. [27]

Kommundepartementet

De förtroendevalda i kommuner och landstingskommuner. [5]
Kommunalföretaget. [13]
Kommunerna och näringslivet. [20]
Vidgad länsdemokrati. [24]

2. ...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...



 **Liber**
Allmänna Förlaget

ISBN 91-38-07013-8
ISSN 0375-250X