

Työterveyslaitos

Aivojen rappeumasairauksien työperäiset riskitekijät

TYÖSUOJELURAHASTO, HANKE 115189, LOPPURAPORTTI

Markku Sallmén, Sanni Uuksulainen, Aki Koskinen, Christer Hublin, Markku Sainio

Työterveyslaitos

Helsinki

Työterveyslaitos

Työterveyslaitos, Työterveys

PL 40

00251 Helsinki

www.ttl.fi

Piirroksat: Sanni Uuksulainen

© 2020 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Hanke on toteutettu Työsuojelurahaston tuella.

Tämän teoksen osittainenkin kopiointi on tekijänoikeuslain (404/61, siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen) mukaisesti kielletty ilman asianmukaista lupaa.

ISBN 978-952-261-950-1 (PDF)

TIIVISTELMÄ

Parkinsonin tauti ja Alzheimerin tauti ovat maailmalaajuisesti kaksi merkittävintä, iän myötä ilmaantuvaa monitekijäistä aivojen rappeumasairautta. Väestön ikääntyessä on sairastuneiden määrä kasvanut nopeasti. Laajoja aivorappeumasairauksien työperäisiä riskitekijöitä kartoittavia tutkimuksia on varsin vähän. Syitä tähän ovat mm. vaikeudet sairastapausten tunnistamisessa ja puutteelliset tiedot mekanismeista. Tunnetusti hermostohaitallisille työaltisteille, kuten liuottimet, hitsaus ja metallit, altistutaan valtaosin pienissä työpaikoissa ja samanaikaisesti voidaan altistua useille kemikaaleille. Sairaudet voivat ilmaantua vuosikymmeniä altistumisesta. Samanaikainen altistuminen useammalle tekijälle on yleistä.

Hankkeessa selvitettiin erityisesti, lisääkö työntekijöiden pitkäaikainen altistuminen neurotoksisille aineille, kuten liuotinaineille ja metalleille, Parkinsonin tai Alzheimerin taudin riskiä. Tätä tarkoitusta varten tutkimme aivorappeumasairauksien ilmaantumista työntekijöillä, joille Työterveyslaitoksessa oli tehty biologisia altistumismittauksia lyijystä ja liuottimista. Valtakunnallisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa tutkimme aivorappeumasairauksien yhteyttä altistumiseen runsaalle 60 työaltisteelle, erityisesti liuotinaineille ja metalleille, käyttämällä Tilastokeskuksen väestölaskentojen luokiteltuja ammattitietoja ja Työterveyslaitoksen kehittämää FINJEM-työaltistematriisia altistumisen arviointiin.

Tiedot Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin sairastuneista saatiin Kansaneläkelaitoksen lääkkeiden erityiskorvusoikeuden rekisteristä. Korvusoikeutetuista muodostettiin tapaus-verrokkitutkimusten tapausaineisto sekä tunnistettiin ilmaantuneet aivorappeumasairaudet biomonitorointiaineistojen seurantatutkimuksiin. Kullekin tapaukselle valittiin Digi- ja väestötietoviraston (ent. Väestörekisterikeskus) ylläpitämästä väestötietojärjestelmästä kaksi verrokkaa kaltaistaen syntymävuoden ja sukupuolen mukaan.

Tutkittaessa koko biomonitorointiaineistoa ei altistumisella lyijylle havaittu yhteyttä Parkinsonin tautiin ($N = 19\,667$ monitoroitua) eikä Alzheimerin tautiin ($N = 17\,522$). Kohtalaiseen tai voimakkaaseen altistumiseen kloorihiilivetyliuottimille liittyi 1,6-kertainen viitteellinen Parkinsonin taudin riski vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna ($N = 8\,590$). Voimakkaasti kloorihiilivetyliuottimille altistuneilla miehillä oli Parkinsonin taudin ilmaantuvuus 4,9-kertainen vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna. Kohtalaisesti kloorihiilivedyille altistuneilla miehillä oli ei-merkittävästi suurentunut riski. Liuotinaltistuminen ei liittynyt Alzheimerin taudin ilmaantuvuuteen ($N = 7\,719$).

Sairauden seuranta oli kesken sekä lyijystä että liuottimista monitoroidulla yli 60%:sti Parkinsonin taudin kohdalla ja yli 70%:sti Alzheimerin taudin kohdalla. Teimme siksi lisäanalyysjä seurannan kattavuuden perusteella syntymävuosirajatuissa aineistoissa.

Lyijyn biomonitorointiaineistossa havaittiin syntymävuosiin 1924–1940 rajatussa aineistossa työssään lyijylle altistuneilla lievästi suurentunut Alzheimerin taudin ilmaantuvuus kaikilla veren lyijypitoisuustasoilla 0,4–0,9, 1,0–1,4, 1,5–1,9 ja >2,0 $\mu\text{mol/L}$ vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna. Riskitiheyksien suhteet olivat 1,33:n ja 1,66:n välillä. Voimakkaasti lyijylle altistuneilla ($\geq 1,5 \mu\text{mol/L}$) havaittiin viitteellisesti, tilastollisesti ei merkittävästi suurentunut Parkinsonin taudin riski syntymävuoden mukaan rajatussa osa-aineistossa. Tapaus-verrokkitutkimuksissa ei todettu näitä riskejä.

Tuloksemme viittaavat lyijyaltistuneilla työntekijöillä lievästi suurentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin sekä mahdollisesti suurentuneeseen Parkinsonin taudin riskiin. Aikaisemmissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu Alzheimerin taudin yhteyttä lyijyaltistumiseen. Aikaisempien tutkimusten perusteella ei ole riittävää näyttöä lyijyn tai muiden metallien ja Parkinsonin taudin yhteydestä. Pitkäkestoisella altistumisella saattaa kuitenkin olla merkitystä sairastumisriskiin.

Liutointen biomonitorointiaineistossa havaittiin syntymävuosiin 1924–1940 rajatussa aineistossa kloorihiilivetyliuottimille altistuneilla työntekijöillä suurentunut Parkinsonin ilmaantuvuus. Löydös selittyi pitkälti aineiston yleisimmälle kloorihiilivedylle, trikloorietyleenille, altistuneiden miesten voimakkaasti suurentuneella riskillä. Monitorointiaineistossa oli liian vähän 1,1,1 -trikloorietaanista monitoroituja eikä lainkaan metyleenikloridimittauksia. Tapaus-verrokkitutkimuksessa havaitsimme altistumisella kahdelle kloorihiilivedylle, 1,1,1 -trikloorietaanille (vähän monitoroituja) ja metyleenikloridille (ei monitoroituja), suurentuneen Parkinsonin taudin riskin. Altistuminen aromaattisille hiilivedyille tai alifaattisille ja alisyklisille hiilivedyille ei liittynyt Parkinsonin taudin riskiin.

Tuloksemme viittaavat suurentuneeseen Parkinsonin taudin riskiin kloorihiilivedyille, erityisesti trikloorietaanille, trikloorietyleenille tai metyleenikloridille altistuneilla henkilöillä. Tutkimus vahvistaa aikaisempien pienempien tutkimusten tuloksia.

Biomonitorointiaineistossa havaitsimme syntymävuosirajatussa osa-aineistossa Alzheimerin taudilla viitteellisen yhteyden altistumiseen aromaattisille liuottimille. Tapaus-verrokkitutkimuksen löydökset eivät viittaa Alzheimerin taudin riskiin kloorihiilivetyliuottimilla eikä alifaattisilla ja alisyklisillä tai aromaattisilla hiilivedyillä.

Negatiiviset tai korkeintaan viitteelliset tuloksemme liuotinainealtistumisen ja Alzheimerin taudin yhteyksistä ovat sopuosinnussa aikaisempien vaihtelevien tutkimustulosten kanssa: osassa tutkimuksissa on työaltistumisella havaittu yhteys Alzheimerin tautiin ja osassa ei.

Hankkeen Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimusaineistoissa on sairastuneiden syntymävuosiin, väestölaskentavuosiin ja sairauksien rekisterivuosiin liittyvä rakenneongelma. Tutkimusaineistossa on vain vähän tutkittavia, joilla on kattava

lähivuosien väestölaskentoihin perustuva ammatti- ja altistumishistoria. Lisäksi osa tutkitavista ikäluokista ei vielä KELA:n rekisterin poimintavuonna 2014 ollut Parkinsonin tai Alzheimerin taudin sairastumisiän lopussa. Niin ikään biomonitorointiaineistojen seuranta on kesken.

Hankkeesta saadut tulokset ovat alustavia. Biomonitorointiaineistojen lisätarkasteluissa syntymävuoden mukaan havaitsimme usein suurempia riskilukuja kuin koko aineistossa. On syytä tehdä hankkeen biomonitorointiaineistoista uusi seurantatutkimus noin 2040–2045, jolloin monitoroiduista on suuri osa täyttänyt 85 (Parkinsonin tauti) tai 90 vuotta (Alzheimerin tauti). Niin ikään sekä Parkinsonin taudin että Alzheimerin taudin tapausverrokkitutkimukset on hyvä toistaa noin 2040–2045, jotta voidaan ottaa mukaan enemmän syntymävuosia, joille saa kattavat altistumistiedot ja valituista ikäluokista on mahdollisimman moni saavuttanut tässä hankkeessa käytetyn sairastumisiän ylärajan (85 tai 90 vuotta).

Alkusanat ja kiitokset

Vuoden 2012 alkupuolella otti Työterveyslaitoksen silloinen pääjohtaja Harri Vainio yhteyttä kahteen tämän raportin kirjoittajista Markku Sainioon ja Markku Sallméniin. Sainio on neurologian dosentti, joka perehtynyt työperäisiin hermostosairauksiin ja on tutkinut liuotinainealtistumisesta johtuvaa aivosairautta. Kysymykset, aiheuttavatko tunnetut keskushermostolle haitalliset altisteet myöhemmin ikääntymisen myötä ilmaantuvia aivohaittoja ja -sairastumista, olivat jääneet avoimiksi. Sallmén on epidemiologi ja perehtynyt mm. liuotinaineiden ja lyijyn lisääntymiserveysvaikutuksiin. Pääjohtaja oli lukenut juuri ilmestyneen Goldman ym. (2012) kaksostutkimuksen liuotinainealtistumisen yhteydestä Parkinsonin tautiin. "Voisimmeko me TTL:ssä tehdä jotain vastaavaa?" Sainion kollega, neurologian professori Brad Racette Washington yliopistosta, St. Louis, vieraili Työterveyslaitoksessa vuoden 2012 elokuussa. Vierailun yhteydessä kartoitimme mahdollisuuksia hyödyntää Työterveyslaitoksen biomonitorointiaineistoja ja tehdä valtakunnallisia tutkimuksia Suomen rekisterien ja Työterveyslaitoksen kehittämän FINJEM-työaltistematriisin avulla. Päätimme prof. Racetten kanssa vahvistaa tutkimusyhteistyötämme ja lähteä yhdessä tutkimusrahoitushakuun.

Professori Racettella oli US National Institutes of Health (NIH) arvioijana erinomainen tuntemus apurahahakemusten vaatimuksista USA:ssa. Tämän yhteistyön avulla saimme vuonna 2013 pääapurahaan "United States Department of Health and Human Services – National Institutes of Health – National Institute of Environmental Health Sciences R21ES024120" liittyvän osa-apurahan WU-15-148 Washington yliopiston ja Työterveyslaitoksen väliseen yhteistutkimukseen "Risk of Parkinson disease associated with solvent exposures in Finland". Keskustelut Washington yliopiston tutkijoiden (Racette ja Susan Searles-Nielsen) kanssa ovat auttaneet meitä löytämään ratkaisuja tutkimusaineiston haasteellisuuksiin. Osa hankkeen aineistonmuodostusohjelmista on Washington yliopiston tutkija Mark Wardenin käsialaa.

Suomessa hanketta on Työsuojelurahaston apurahan 115189 lisäksi rahoittanut Työterveyslaitos FINJEM -työaltistematriisin päivitystyön osalta (Sallmén ja Uuksulainen 2019).

Saimme hankkeen suunnittelu- ja aineistonmuodostusvaiheessa arvokasta apua professori Eero Pukkalalta, Tampereen yliopisto.

Haluamme vielä kiittää erityisesti yhtä, meille tuntematonta, hakemuksemme arvioijaa, joka piti hakemuksestamme, mutta ihmetteli, miten ihmeessä tutkijat ehtivät tekemään kaiken suunnitellun. Kuinka oikeassa hän olikaan.

Helsingissä 19.11.2020

Markku Sallmén, Sanni Uuksulainen, Aki Koskinen, Christer Hublin, Markku Sainio

SISÄLTÖ

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | JOHDANTO | 11 |
| 2. | TAVOITTEET | 13 |
| 3. | AINEISTO JA MENETELMÄT | 14 |
| 3.1.1 | Tutkimuksen tietolähteet..... | 14 |
| 3.1.1 | Kansaneläkelaitoksen lääkkeiden erityiskorvausoikeuden rekisteri | 14 |
| 3.1.2 | Digi- ja väestötietoviraston väestötietojärjestelmä..... | 15 |
| 3.1.3 | Tilastokeskuksen väestölaskentatiedot | 15 |
| 3.1.4 | FINJEM-työaltistematriisi | 18 |
| 3.1.5 | Työterveyslaitoksen biomonitorointiaineistot | 20 |
| 3.2 | Hankkeen osatutkimukset..... | 22 |
| 3.2.1 | Lyijykohortti: Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tutkimukset | 22 |
| 3.2.2 | Liuotinkohortti: Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tutkimukset..... | 24 |
| 3.2.3 | Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimukset..... | 26 |
| 3.3 | Työaltistumisen arviointi | 29 |
| 3.3.1 | Altistumisen arviointi kohorteissa..... | 29 |
| 3.3.2 | Altistumisen arviointi tapaus-verrokkitutkimuksissa | 30 |
| 3.4 | Altistuminen liuottimille ja metalleille valtakunnallisesti | 32 |
| 3.5 | Tilastolliset menetelmät | 34 |
| 3.6 | Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimukseen liittyvä rakenneongelma | 36 |
| 3.6.1 | Ammattia ja altistumisarviota koskeva tutkimusaineiston rakenneongelma..... | 36 |
| 3.6.2 | KELA:n lääkekorvausoikeuden rekisterin kattavuuteen liittyvä rakenneongelma | 39 |
| 3.6.3 | Parkinsonin ja Alzheimerin taudin analysoidut tapaus-verrokkiaineistot | 42 |
| 4. | TULOKSET | 45 |
| 4.1 | Lyijykohortti: Parkinsonin taudin tutkimus..... | 45 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.2 | Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimus | 47 |
| 4.3 | Liuotinkohortti: Parkinsonin taudin tutkimus..... | 50 |
| 4.4 | Liuotinkohortti: Alzheimerin taudin tutkimus | 53 |
| 4.5 | Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus | 55 |
| 4.6 | Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimus..... | 59 |
| 5. | POHDINTA | 63 |
| 5.1 | Lyijyaltistumisen yhteys Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin: tulosten epidemiologinen ja kirjallisuuspohdinta..... | 63 |
| 5.2 | Liuotinainealtistumisen yhteys Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin: tulosten epidemiologinen ja kirjallisuuspohdinta..... | 66 |
| 5.3 | Muut metallit, hitsaus ja muut kuin hypoteesina olleet FINJEM-altisteet..... | 69 |
| 5.4 | Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet | 71 |
| 5.5 | Jatkosuositukset..... | 74 |
| 5.5.1 | Biomonitorointiaineistojen jatkoseurantatarve ja ajankohta..... | 75 |
| 5.5.2 | Uusien tapaus-verrokkitutkimusten tarve ja ajankohta..... | 76 |
| 6. | LÄHTEET | 77 |
| 7. | LIITETAULUKOT | 83 |

Lyhenteet

| | |
|----------|--|
| FINJEM | Suomen työaltistematriisi ('Finnish National Job-Exposure Matrix'). |
| F-ISCO88 | Ammattiluokitus 2001, Tilastokeskus. Käytössä vuosien 1995–2009 väestölaskennoissa. |
| HR | Riskitiheyksien suhde ('Hazard Ratio'). Kohorttitutkimusten seuranta-analyseissä suhteellisen vaaran mallilla saatava suhteellinen ilmaantuvuuden riskiluku altistuneiden ja altistumattomien välillä. |
| INTEROCC | INTEROCC – Occupational Exposures And Brain Cancer - kansainvälinen tutkimus työntekijöiden vaikutuksista aivosyöpärisä. Työntekijöiden vaikutuksia selvitettiin työaltistematriisien avulla. |
| KELA | Kansaneläkelaitos |
| LCF | Tilastokeskuksen väestölaskentojen pitkittäisaineiston ammattiluokitus. Käytössä vuosien 1970, 1975, 1980 ja 1985 väestölaskennoissa. |
| NOCCA | Nordic Occupational Cancer Study – yhteispohjoismainen ammattikohtaisia syöpäriskejä selvittävä tutkimushanke. |
| OR | Ristitulosuhde ('Odds Ratio'). Tapaus-verrokkitutkimuksissa käytettävällä logistisella regressioanalyysillä saatava suhteellinen riskiluku altistuneiden ja altistumattomien välillä. |
| TK | Tilastokeskus |
| VAL80 | Ammattiluokitus 1980, Tilastokeskus. Käytössä vuoden 1990 väestölaskennassa. |
| VRK | Väestörekisterikeskus, nykyisin Digi- ja väestötietovirasto. |
| µmol/L | Pitoisuuden molaarinen yksikkö verinäytteitä analysoidessa. |
| 95% LV | 95 prosentin luottamusväli. |

Vakiintuneita tai muita raportissa käytettäviä käsitteitä. Kuvauksissa huomioitu tämän hankkeen ominaisuudet

Ammattiluokka, ammatti ja ammattinimike

Tilastokeskuksen väestölaskennoissa käytetään luokiteltuja ammattitietoja. Ammattiluokkaan voi kuulua muutamasta ammattinimikkeestä liki 300 nimikkeeseen. Tekstin sujuvuuden vuoksi raportissa käytetään ammattiluokasta myös lyhyempää versiota "ammatti".

Konversio

Kahden tai useamman ammattiluokituksen muuttaminen yhteismitalliseksi. Tässä hankkeessa muunnettiin neljä ammattiluokitusta FINJEM ammattiluokitukseksi. Ajan myötä tulee uusia ammatteja ja toisia häviää. Ammattiluokkien lukumäärä vaihtelee eri luokituk- sissa ja luokitteluperusteet poikkeavat viimeisimmässä luokituksessa muista, joten muun- nokset eivät useinkaan mene yksi yhteen.

Sekoittava tekijä, sekoittuneisuus

Havainnoivissa tutkimuksissa on tutkittava yhteys usein sekoittunut muiden tekijöiden vuoksi. Määritelmän mukaan (Rothman ym. 2008 s. 132–134) mahdollinen sekoittava tekijä: a) on todistetusti syy-yhteydessä tutkittavaan sairauteen tai tällaisen tekijän surro- gaatti (esimerkiksi keltasormisuus ja säännöllinen tupakointi); b) liittyy tukittavaan altis- teeseen; c) mutta ei ole itse seurausta tutkitusta sairaudesta tai altisteesta eikä osa tutkit- tavan yhteyden syy-yhteyshetketä. Jotta tällainen mahdollinen sekoittava tekijä vaikuttaisi tutkittavaan yhteyteen, sen tulee olla tutkimuksen kohdeväestössä eri tavoin jakautunut altistumisen mukaan. Sekoittuneisuus voi olla negatiivista, jolloin havaittu riskiluku on liian alhainen tai positiivista, jolloin havaittava yhteys on liian voimakas. Sekoittuneisuutta voidaan hallita analyyseissä mm. vakioimalla sekoittavalla tekijällä sekä rajaamalla aineis- toa.

1. JOHDANTO

Parkinsonin tauti (Kalia ja Lang 2015) ja Alzheimerin tauti (Lane ym. 2018) ovat maailmalaajuisesti yleisiä, iän myötä ilmaantuvia monitekijäisiä aivojen rappeumasairauksia. Ne ovat tämän ryhmän kaksi merkittävintä sairautta ja väestön ikääntyessä on sairastuneiden määrä kasvanut nopeasti.

Parkinsonin tauti on neurologinen sairaus, jonka oireita ovat liikkeiden hitaus, lepovapina, lihasjäykkyys ja tasapainovaikeudet. Sairaus johtuu aivojen ekstrapyramidaalisten hermoratojen häiriöstä, jonka syinä ovat aivojen mustan tumakkeen solukato ja siitä aiheutuva aivojen välittäjäaine dopamiinin väheneminen sekä Lewy-kappaleiden kertyminen aivoihin. Alzheimerin tauti on muistisairaus, joka johtuu ohimolohkon sisäosista alkavista muutoksista (amyloidi- ja neurofibrillikertymät) ja solukadosta, joiden seurauksena muisti-, puhe- ja ymmärryskyky heikentyvät. Molemmat sairaudet ovat vähitellen eteneviä ja toimintakykyä heikentäviä, joten sairastunut tarvitsee yhä enemmän apua arjen toiminnoissa. Niihin ei ole parantavaa hoitoa ja ne johtavat vähitellen kuolemaan.

Kaikkiaan 27 tutkimusta eri puolilta maailmaa käsittävässä systemaattisessa katsauksessa oli Parkinsonin taudin vuosittainen ilmaantuvuus 100 000 henkeä kohti naisilla 40–49-vuotiaiden ryhmässä 3,26, 50–59-vuotiailla 8,43, 60–69-vuotiailla 30,32, 70–79-vuotiailla 93,32 ja sitä vanhemmilla 103,48. Miehillä vastaavat luvut olivat 3,57, 14,67, 58,22, 162,58 ja 258,47 (Hirsch ym. 2016). Kahdeksantoista eurooppalaista tutkimusta käsittävässä meta-analysissä oli Alzheimerin taudin vuosittainen ilmaantuvuus 100 000 henkeä kohden naisilla 1325 ja miehillä 702. Ilmaantuvuus lisääntyi iän myötä ollen 65–74-vuotiailla 343, 75–84-vuotiailla 1378 ja 85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla 3574 (Niu ym. 2017).

Parkinsonin tautia sairastaa noin 14 000 suomalaista (Parkinsonliitto). Varhaiseen taudin alkamisikään ja suvuittain esiintyviin tautitapauksiin liittyy geneettinen alttius sairastua. Tupakoinnin ja kofeiinin tiedetään pienentävän sairastumisriskiä (Martino ym. 2017). Muutoin taudin etiologiaa ei tunneta. Eräissä tutkimuksissa on altistuminen lyijylle (Kuhn ym. 1998, Gunnarsson ja Bodin 2019), kuparille (Gorell ym. 1997), torjunta-aineille (Morretto ym. 2013, Gunnarsson ja Bodin 2017 ja 2019), hitsaushuuruille (Racette ym. 2012b) ja liuottimille (Lock ym. 2012) liitetty sairastumisriskiin, mutta näyttö ei ole sitova. Liuottimista on lisäriskin viittaavia tutkimustuloksia erityisesti altistumisesta trikloorietyyleenille ja muille kloorihiilivedyille (Guehl ym. 1999, Goldman ym. 2012, Pezzoli ja Cerada 2013, Vlaar ym. 2018). Monet tutkimuksista ovat kuitenkin pieniä ja niissä on menetelmällisiä puutteita, kuten on todettu esim. metallien osalta (Cicero ym. 2017). Voimakas mangaanialtistuminen voi aiheuttaa Parkinsonin taudin kaltaisen liikehäiriön, parkinsonismin, mutta toistaiseksi ei ole näyttöä altistumisen yhteydestä Parkinsonin taudin syntyyn (Kwakye ym. 2015, Gunnarsson ja Bodin 2017).

Alzheimerin tauti on yleisin (70 %) muistisairauksista (Käypä hoito 2020). Siihen sairastuu vuosittain noin 12 000 suomalaista. Verenpaineauti, diabetes, kohonnut kolesteroli, päävammat, masennus, alkoholi ja tupakointi liittyvät suurentuneeseen sairastumisriskiin (Ferreira Silva ym. 2019). Korkea koulutustaso ja vaativa ihmisten vuorovaikutuksia sisältävä työ puolestaan pienentävät riskiä (Garibotto ym. 2012). Useissa tutkimuksissa on havaittu yhteys torjunta-ainealtistumisen ja Alzheimerin taudin välillä (Hayden ym. 2010, Gunnarsson ja Bodin 2019). Muita taudin työperäisiä riskitekijöitä ei juuri tunneta (Santibáñez ym. 2007, Cicero ym. 2017). Luotinainealtistumisen ja alumiinin osalta on viitteellistä tutkimusnäyttöä, mutta esim. lyijyn osalta ei ole todettu yhteyttä (Cicero ym. 2017).

Aivorappeumasairaudet koskevat pääosin ikäihmisiä, mutta työurien pidentyessä ja eläkeiän noustessa ne koskettavat yhä useammin työelämässä toimivia, sillä sekä Alzheimerin että Parkinsonin taudin ilmaantuvuus lisääntyy voimakkaasti 60 ikävuoden jälkeen. Nykyisin arvioidaan Suomessa olevan 7 000 työikäistä muistisairasta potilasta (Käypä hoito 2020), ja vuonna 2000 Parkinsonintaudin lääkitystä saaneista noin 10 000 potilaasta viidesosa oli alle 65-vuotiaita (Havulinna ym. 2008).

Työperäisten tekijöiden yhteyksistä – jopa syy-yhteyksistä – syöpä- ja keuhkosairauksiin on runsaasti tutkimusnäyttöä. Aivorappeumasairauksien osalta tutkimuksia on varsin vähän, johon voi olla useita syitä (Pearce ja Kromhout 2014). Ensinnäkin, sairaustapausten tunnistaminen on usein vaikeaa ja esimerkiksi kuolintodistustiedoissa ne ovat aliedustettuja heikentäen kuolintodistus pohjaisten tutkimusten luotettavuutta. Toiseksi, aivojen rappeumasairauksien mekanismit tunnetaan puutteellisesti ja eri sairauksien oirekuvissa on usein päällekkäisyyttä. Kolmanneksi, monien kiinnostavien altisteiden, kuten liuottimet, hitsaus ja metallit, tutkiminen on vaikeaa kohorttitutkimuksissa, koska niille altistutaan yleisemmin pienissä työpaikoissa kuin suuremmissa ja samanaikainen altistuminen useammalle tekijälle on yleistä. Neljänneksi, altistuminen on voinut tapahtua vuosikymmeniä ennen sairastumista. Siksi on tärkeää tutkia työperäisten tekijöiden yhteyksiä aivorappeumasairauksiin perusteellisissa laajamittaisissa tutkimuksissa kuten syöpä- ja keuhkosairauksien yhteydessä on jo tehty (Pearce ja Kromhout 2014).

2. TAVOITTEET

Tutkimuksessa selvitettiin työntekijöiden yhteyttä Parkinsonin ja Alzheimerin taudin esiintyvyyteen. Ensimmäisenä tavoitteena oli tutkia, lisääkö työntekijöiden pitkäaikainen altistuminen neurotoksisille aineille, kuten liuotainaineille ja metalleille, Parkinsonin tai Alzheimerin taudin riskiä. Toisena tavoitteena oli tutkia, liittyykö altistuminen muille FINJEM-työntekijämatriisin tekijöille sairastumisriskiin. FINJEM-altisteita on yhteensä yli 80 ja näistä 50 on kemiallisia tekijöitä, loput ovat fysikaalisia, ergonomisia, psykososiaalisia tai elintapaan liittyviä tekijöitä. Lisäksi tutkittiin, suurentuuko sairastumisriski altistumisen kasvaessa. Tavoitteena oli myös tutkia, sairastuvatko altistuneet nuorempina kuin altistumattomat, mutta aineiston ominaisuuksien vuoksi tätä ei voinut analysoida luotettavasti.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa käytettiin kahta lähestymistapaa arvioitaessa työllistymisen yhteyttä Parkinsonin taudin ja Alzheimerin taudin syntyyn. Ensiksi tehtiin kaksi suurta tapaus-verrokkitutkimusta, joiden aineistona olivat Suomessa todetut Parkinsonin taudin tapaukset vuosilta 1980–2014 ja Alzheimerin taudin tapaukset vuosilta 1999–2014 ja kullekin tapaukselle valitut verrokkit (Kuva 3). Toiseksi tehtiin neljä kohorttitutkimusta, missä seurattiin Parkinsonin ja Alzheimerin taudin ilmaantuvuutta työntekijöillä, joiden työllistymistä luotinaisille tai lyijylle oli arvioitu biologisilla altistumismittauksilla.

Tapaus-verrokkitutkimuksen vahvuus suuren aineistokoon lisäksi on useiden valtakunnallisten väestölaskentojen ammattitietojen käyttö pitkäaikaisen altistumisen arvioinnissa. Ongelmana on se, että altistumisarviot perustuvat ammattiluokkakohtaisiin altistumisen todennäköisyyksiin ja altistumisen keskimääräiseen tasoon. Kohorttitutkimuksessa on tutkittavien ja sairastuneiden määrä pienempi kuin tapaus-verrokkitutkimuksissa, mutta vahvuutena on yksilöllinen tieto työllistymisestä. Lisäksi lyijyn vuosien 1973–1983 mitaustietojen kattavuus on hyvä voimakkaan työperäisen altistumisen osalta (Anttila ym. 1996). Silloisen työsuojelulain (299/58) perusteella, jos työpaikalla jonkin työntekijän veren lyijypitoisuus ylittää 2 µmol/L, on kaikki vastaavissa tehtävissä olevat työntekijät monitoroitava säännöllisesti.

3.1.1 Tutkimuksen tietolähteet

3.1.1 Kansaneläkelaitoksen lääkkeiden erityiskorvausoikeuden rekisteri

Tiedot Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin sairastuneista kerättiin KELA:n lääkkeiden erityiskorvausoikeuden rekisteristä. Korvausoikeus myönnetään lääkitykselle, jonka tarve perustuu erikoislääkärin, erikoissairaanhoidon yksikön lääkärin tai pitkäaikaisesti hoitaneen lääkärin lausuntoon, jonka KELA:n lääketieteellinen asiantuntija on hyväksynyt.

Lääkekorvausoikeusluokasta 110 saatiin tiedot kaikkiaan 65 152 henkilöstä vuosilta 1965–2014. Luokkaan 110 kuuluvista noin 97% sairasti Parkinsonin tautia (ICD-10, Kansainvälinen tautiluokitus, koodi G20 ja ICD-9 koodi 332). Koska väestölaskentatietoja on Suomessa vuodesta 1970 alkaen, varmistettiin altistumistietojen olemassaolo tutkimuksen kannalta oleellisena aikana hyväksymällä tutkimukseen Parkinsonin taudin tapauksiksi korvausoikeudet vuosilta 1980–2014. Varhaisten rekisterivuosien poissulku takasi myös sen, että tutkimukseen valittu korvausoikeus oli henkilön ensimmäinen. Diagnostiikka puuttui kaikilta 1980-luvulla ja 1990-luvun alkupuolella rekisteröidyiltä. 1990-luvun puolivälistä alkaen oli diagnostiikka osalla korvausoikeutetuista ja 2000-luvulta kaikilla.

Tutkimukseen valittiin ne korvausoikeutetut, joilla joko oli Parkinsonin taudin diagnoosi tai diagnoositieto puuttui.

Diagnoositieto oli 31 406 (48%) korvausoikeutetulla. Näistä 30 574 (97,4%) oli diagnosoitu Parkinsonin taudista. Muiden diagnoosien osuus oli kuitenkin suurempi 1990-luvulla (5,1%) kuin vuosina 2000–2014 (1,8%).

Alzheimerin taudin lääkekorvausluokassa 307 oli kaikilla kirjattu Alzheimerin diagnoosi (ICD-10 tautikoodi G30). Saimme tutkimukseen tiedot kaikkiaan 134 439 Alzheimerin taudin lääkekorvausoikeuden saaneesta vuosilta 1999–2014, iältään 50–105 vuotta.

3.1.1.1 Erityiskorvausoikeuden rekisterin tietojen käyttö tutkimuksessa

KELA:n erityiskorvausoikeuden rekisteristä tunnistetut Parkinsonin tautiin sairastuneet ja sairastuneeksi katsotut (puuttuvat diagnoositiedot) ja Alzheimerin tautiin sairastuneet henkilöt muodostivat tapaus-verrokkitutkimusten tapausaineiston. Kohorttitutkimuksissa puolestaan tunnistettiin ilmaantuneet aivorappeumasairaudet yhdistämällä korvausrekisterin tiedot monitoroitujen työntekijöiden ja väestövertailuhenkilöiden muihin tietoihin.

3.1.2 Digi- ja väestötietoviraston väestötietojärjestelmä

Digi- ja väestötietoviraston (ent. Väestörekisterikeskus) ylläpitämä väestötietojärjestelmä (<https://dvv.fi/vaestotietojarjestelma>) on sähköinen perusrekisteri, josta löytyvät ajantasaiset henkilötiedot Suomen kansalaisista ja Suomessa vakinaisesti tai tilapäisesti asuvista ulkomaalaisista henkilöistä. Henkilötietoina rekisterissä on muun muassa nimi, henkilötunnus, osoitetiedot, kansalaisuus, äidinkieli sekä syntymä- ja kuolinaikatiedot.

3.1.2.1 Väestötietojärjestelmän tietojen käyttö tutkimuksessa

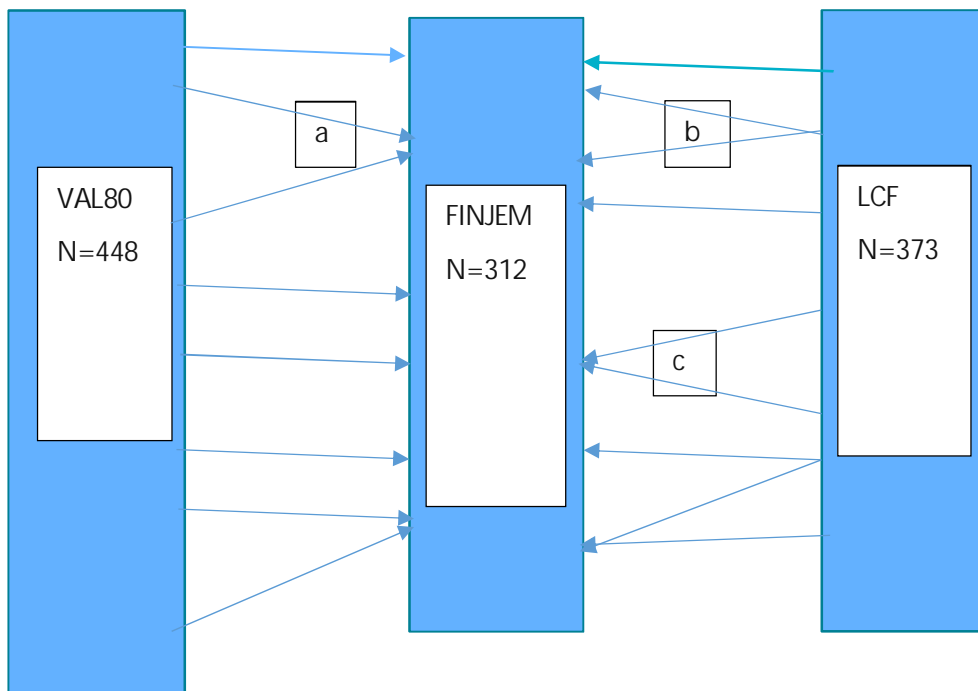
Tapaus-verrokkitutkimusten verrokkit sekä kohorttitutkimusten väestövertailuhenkilöt valittiin väestötietojärjestelmän avulla. Lisäksi väestötietojärjestelmästä poimittiin tarvittavat henkilötiedot, kuten henkilötunnus, sukupuoli, syntymäaika, mahdollinen kuolinaika ja äidinkieli.

Tutkimuksemme kannalta väestötietojärjestelmän yksi hyvä ominaisuus on, että muuttohistorian avulla oli mahdollista saada tiedot tutkittavien asuinkunnasta ja -maakunnasta esimerkiksi lääkekorvausoikeuden myöntämisen eli sairauden toteamisen aikaan. Parkinsonin ja Alzheimerin taudin esiintyvyyden maantieteellisten erojen vuoksi (Havulinna ym. 2008) asuinpaikkaa ja tarkasteltiin mahdollisena sekoittavana tekijänä.

3.1.3 Tilastokeskuksen väestölaskentatiedot

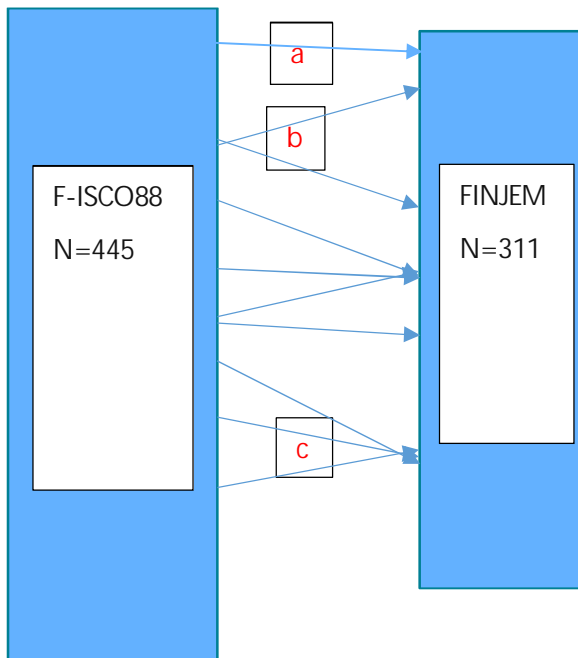
Hankkeen valtakunnalliset tapaus-verrokkitutkimukset ovat suuria ja tarkasteltavat työ- ja altistumisjaksot osuvat useille vuosikymmenille. Käytännössä ainoa mahdollinen

altistumisen arviointitapa on väestölaskentojen ammattitietojen yhdistäminen FINJEM-työaltistematriisiin avulla altistumistiedoiksi. Tiedot tutkittavien ammattiluokista ja sosio-ekonomisesta asemasta kerättiin yhteensä 12 Tilastokeskuksen väestölaskennasta vuosilta 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, ja 2004–2008. Laskennoissa käytettiin kolmea eri ammattiluokitusta Ammattiluokitus 1980, Pitkittäisaineiston ammattiluokitus ja Ammattiluokitus 2001 (Taulukko 1). Ennen altistumisen arviointia oli näiden kolmen ammattiluokituksen ammattiluokat yhtenäistettävä FINJEM -ammattiluokiksi (Kuvat 1 ja 2).



Kuva 1. Ammattiluokitus 1980:n (VAL80, 3–4 numeroinen) ja Pitkittäisaineiston ammattiluokituksen LCF (3–4 numeroinen) konversiot FINJEM -ammattiluokiksi (3-numeroinen).

- Jokainen VAL80:n 448 ammattiluokasta vastaa yhtä FINJEM -luokkaa. Yhteensä FINJEM -luokkaan voi kuulua kuitenkin useampia VAL80 -luokkia.
- Kaikkiaan 365 LCF -luokkaa vastaa vain yhtä FINJEM -ammattiluokkaa. Kahdeksan LCF-luokkaa jakautui kahteen tai useampaan FINJEM -luokkaan.
- Yksi FINJEM -luokka voi vastata yhtä tai useampaa LCF -luokkaa.



Kuva 2. Ammattiluokitus 2001:n (F-ISCO88, 3–4 numeroinen) ja FINJEM-ammattiluokituksen (3-numeroinen) välinen konversio

- a. Kaikkiaan 249 F-ISCO88 -luokkaa vastaa yhtä FINJEM -luokkaa.
- b. Kaikkiaan 196 F-ISCO88 -luokkaa jakautuu kahteen tai useampaan FINJEM -luokkaan.
- c. Kaikkiaan 205 FINJEM -luokkaa saa vastineen kahdesta tai useammasta F-ISCO88 -luokasta.

Ammattiluokitus 2001:n ja FINJEM-ammattiluokituksen välinen konversio laadittiin hankkeen yhteydessä (Sallmén ja Uuksulainen 2019). Konversiotyössä hyödynnettiin koko hankkeen laajaa ammattihistorioiden aineistoa. Vertasimme henkilöiden ammattihistorioista vuoden 1990 VAL80 -koodin ja vuoden 1995 F-ISCO88 koodin ammattipareja. Kaikkiaan 104 000 tutkittavalla oli ammattikoodi kummassakin laskennassa. Erilaisia ammattipareja oli 9 900. Ammatti on voinut vaihtua vuosien 1990 ja 1995 välillä. Siksi tarkitimme mahdollisten konversioiden oikeellisuuden. Konversioiden oikeellisuuden tarkastukseen kelpuutettiin kaikkiaan 1144 konversiokandidaattia, mitkä olivat peräisin Työterveyslaitoksen aikaisemmasta konversioversiosta sekä Tilastokeskuksen toimittamasta kolmen peräkkäisen ammattiluokituksen vastaavuuspoluista. Näiden lisäksi otimme tarkasteluun aineistossa esiintyneitä ammattipareja, mitkä olivat sattumaa yleisempiä. Konversiokandidaattien oikeellisuus varmistettiin ammattiluokitusten käsikirjojen (Niitamo

ym. 1981, Markelin ym. 2001) ammattinimikkeiden avulla. Konversioksi hyväksyttiin ammattipari, missä oli sama ammattinimike molemmissa ammattiluokituksen käsikirjoissa.

Yksilöiden ammattihistorioiden ja ammattinimikkeiden avulla saatoimme vahvistaa 835 konversioparia, joista 88 oli otettu tarkasteluun ammattiparin yleisen esiintymisen perusteella. Suoria konversioita oli 26,7% vahvistetuista konversiopareista. Lisäksi vuoden 1995 F-ISCO88 jakautuvista ammateista ratkesi ammattihistorian avulla 54,4% yhdeksi FINJEM-ammattiksi. Jakautuviksi F-ISCO88 koodeiksi jäi vuoden 1995 laskennassa 19% tutkittavien ammattikoodeista.

Ammattihistoriaa hyödyntävä konversiotyö paransi huomattavasti altistumisarvioiden luotettavuutta erityisesti vuoden 1995 laskennassa mutta myös myöhemmissä laskennoissa henkilöillä, jotka olivat pysyneet vuoden 1990 ammatissa pidempään. Jakautuviksi jääneissä F-ISCO88 ammattiluokissa on altistumisarviot usein heterogeenisempia kuin suorissa konversioissa.

3.1.3.1 Väestölaskentatietojen käyttö tutkimuksessa

Yhdessä FINJEM -altistumisarvioiden kanssa väestölaskentojen ammattitiedot muodostivat pohjan kumulatiivisille altistumisarvioille tapaus-verrokkitutkimuksissa. Lyijyn ja liuotinaiden biomonitorointikohorttien tutkimuksissa (kuvaukset kohdassa 3.2) vakioitiin muiden FINJEM -altisteiden mahdollinen sekoittava vaikutus. Ammattitietojen ja Suomessa vuosina 1978–1993 tehtyjen elintapakyselyjen (Lahelma ym. 1997) avulla saatoimme myös arvioida ammattiluokka- ja sukupuolikohtaisen tupakoinnin yleisyyden tutkittavilla, joilla oli ammattitieto vähintään yhdessä vuosien 1970–1990 laskennoista. Myös väestölaskentojen tieto sosioekonomisesta asemasta huomioitiin tilastollisissa analyyseissä.

3.1.4 FINJEM-työaltistematriisi

FINJEM-työaltistematriisi (Finnish job-exposure matrix) on Työterveyslaitoksen kehittämä altistumistietokanta, joka kattaa yleisimpien työperäisten altisteiden ammattiluokkakohdattaiset altistumisarviot. Kolmiulotteisessa FINJEM-altistumismatriisissa on altistuminen määritetty 311 ammattiluokalle, 84 altisteelle tai riskitekijälle ja kymmenelle vuosijaksolle. Altisteista 50 on kemiallisia tekijöitä. Altistuminen on arvioitu ammattiluokakohtaisesti sekä altistumisen yleisyytenä (P) että altistumistasona (L). Varhaisimmat vuosijaksot 1945–1959, 1960–1984 ja 1985–1994 ovat pitkiä, mutta vuodesta 1995 vuoteen 2015 kolmivuotisia (Taulukko 1).

FINJEM-työaltistematriisi on tehty ammattiluokitukselle, joka pohjautuu Tilastokeskuksen pitkittäisaineiston väestölaskennoissa (vuodet 1970–1985) käytettyyn ammattiluokituk-

seen (LCF). FINJEM -ammattiluokitus eroaa pitkittäisaineiston luokituksesta vain muutamassa ammattiluokassa.

Taulukko 1. Tutkimuksessa käytettyjen väestölaskentojen (n=12), ammattiluokituksen (n=3) ja FINJEM-jaksojen (n= 8) vastaavuus.

| Väestölaskenta (kattavuusjakso) | FINJEM -jakso | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 1945– 1959 | 1960– 1984 | 1985– 1994 | 1995– 1997 | 1998– 2000 | 2001– 2003 | 2004– 2006 | 2007– 2009 |
| (1950–1967)* | X | X | | | | | | |
| 1970 (1968–1972) | | X | | | | | | |
| 1975 (1973–1977) | | X | | | | | | |
| 1980 (1978–1982) | | X | | | | | | |
| 1985 (1983–1987) | | | X | | | | | |
| 1990 (1988–1992) | | | | X | | | | |
| 1995 (1993–1997) | | | | X | | | | |
| 2000 (1988–2002) | | | | | X | X | | |
| 2004 (2003–2004) | | | | | | X | X | |
| 2005 (2005) | | | | | | | X | |
| 2006 (2006) | | | | | | | X | |
| 2007 (2007) | | | | | | | | X |
| 2008 (2008) | | | | | | | | X |
| | Pitkittäisaineisto, LCF | | VAL 80 | F-ISCO88 | | | | |
| | Ammattiluokitus | | | | | | | |

Pitkittäisaineiston mukainen ammattiluokitus LCF oli käytössä neljässä väestölaskennassa, VAL80 yhdessä ja F-ISCO88 seitsemässä laskennassa. FINJEM -jaksolla 1985–1994 oli käytössä sekä pitkittäisaineiston mukaiset ammattiluokat (1985) että VAL80 -luokat (1990). FINJEM -jakson 1960–1984 altistumisarvioita käytetään kolmen väestölaskennan kattavuusjaksossa ja FINJEM-jakson 1985–94 altistumisarvioita kahden laskennan kattavuusjaksossa.

* Vuosina 1950–1967 ei ole väestölaskentoja. Ammattiluokaksi oletettu laskennan 1970 ammattiluokka. Vuotuinen altistuminen arvioitiin jaksojen 1945–1959 ja 1960–1984 arvioiden mukaisesti.

Lyijy on ainoa FINJEM-altiste, missä altistumisarviot perustuvat biomonitorointituloksiin, mitkä ilmentävät kokoaikaista altistumista. Muissa kemiallisissa altisteissa arviot perustuvat yleensä ilmamittauspitoisuuksiin, jolloin lopullisessa altistumisen arvioinnissa on huomioitu altistumisaika sekä päivä- että vuositasolla. Mikäli asiantuntija arvioi altistavan työn osa-aikaiseksi tai kausiluonteiseksi, on lopullinen tasoarvio alkuperäinen arvio kerrottuna altistavan työajan osuudella.

FINJEM -altistumisarviot ovat ammattiluokan keskiarvoja, eikä matriisi ota huomioon altistumisen vaihtelua. Altistuminen voi vaihdella samaa työtä tekevien työntekijöiden välillä sekä samalla työntekijällä päivittäin. FINJEM -arvion luotettavuus on sitä parempi, mitä yhteneväisempiä ammattiluokan työntekijöiden työtehtävät ovat, ja mitä vähemmän ryhmän sisällä on altistumisen vaihtelua, sekä mitä yleisempää altistuminen on ammattiluokassa (Burstyn ym. 2012).

FINJEM-aineistoa ei ole validoitu millään saatavilla olevalla altistumisaineistolla, koska se koostuu useasta altisteesta ja ammatista sekä 10 vuosijaksosta. Käyttökelpoisuus on kuitenkin todettu tutkimuksessa, jossa FINJEM:in avulla arvioitu altistuminen tunnetusta riskialtisteesta kvartsista yhdistettiin keuhkosyöpävaaraan (Pukkala ym. 2005). FINJEM -altistumisarvioita on myös parannettu vuosien varrella esim. kansainvälisten NOCCA- ja INTERROC-hankkeiden tulosten perusteella.

3.1.4.1 FINJEM -tietojen käyttö tutkimuksessa

Tapaus-verrokkitutkimusten altistumisen arviointi perustui kokonaan väestölaskentojen ammattitietoihin ja FINJEM-työaltistematriisiin. Lyijylle ja liuotainaineille altistuneiden työntekijöiden kohorttitutkimuksissa arvioitiin altistuminen muille työaltisteille väestölaskentojen ammattitietojen ja FINJEM -matriisin avulla.

3.1.5 Työterveyslaitoksen biomonitorointiaineistot

Työntekijöiden biomonitoroinnilla selvitetään heidän altistumistaan kemikaaleille. Biologisten näytteiden analyysien avulla voidaan osoittaa kemikaalien esiintyminen työntekijöiden elimistössä, mikä edesauttaa altistumisen riskien arviointia yksilötasolla ja työtehtäväkohtaisesti. Tietoa hyödynnetään myös arvioitaessa työntekijöiden suojautumisen tarvetta ja tehokkuutta.

Esimerkkinä lyijy ja sen epäorgaanisten yhdisteiden biomonitorointi, joka tehdään verinäytteestä. Työnantajien velvollisuutta monitoroida työntekijöiden altistumista on ohjattu lainsäädännöllä: Valtioneuvoston päätös 1154/93 ja Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 268/2014. Niiden mukaan työntekijää ei saa käyttää työhön, jossa altistutaan lyijylle, jos veren lyijypitoisuus ylittää 2,4 $\mu\text{mol/L}$. Jos yhdenkin työntekijän veren lyijypitoisuus ylittää 1,9 $\mu\text{mol/L}$, tulee työnantajan erityisesti tarkkailla työpaikan ilman lyijypitoisuutta,

työntekijöiden veren lyijypitoisuutta ja lyijyn mahdollisesti aiheuttamia terveyshaittoja”. Valtioneuvoston asetuksen 1335/2004 mukaan lyijyn ja sen johdannaisten voidaan arvioida vaarantavan äidin tai sikiön terveyden, joten niille ei tule altistua raskauden aikana, ts. veren lyijypitoisuus ei tule ylittää altistumattomien viiterajaa 0,09 µmol/L.

3.1.5.1 Lyijyn biomonitorointiaineisto

Työterveyslaitoksessa tehdyt veren lyijymääritykset on koottu lyijyaltistumisen biomonitorointiaineistoksi, missä on 20 729 työntekijän veren lyijymittaukset vuosilta 1973–1983. Aineistosta on jo poistettu henkilöt, joiden mittaus oli tehty muusta syystä kuin työperäisen altistumisen selvittämiseksi sekä 23 henkilöä, joiden henkilötiedot osoittautuivat virheellisiksi Lyijyn syöpävaara -tutkimuksessa (Anttila ym. 2017). Lyijyn biomonitorointiaineiston kohorttitutkimuksissa on seurattu työntekijöiden kuolleisuutta (Steenland ym. 2017) ja syöpävaaraa (Anttila 1994, Steenland ym. 2019). Lisääntymisterveystutkimuksissa on tutkittu keskenmenojen (Taskinen 1988, Lindbohm ym. 1991) ja synnynnäisten epämuodostumien (Sallmén ym. 1992) esiintymistä sekä raskauden alkamisen viivästymistä (Sallmén ym. 1995b, 2000a ja 2000b) lyijyaltistuneilla työntekijöillä sekä heidän puolisoillaan. Kahden sukupolven tutkimuksessa on seurattu lyijylle altistuneiden miesten jälkeläisten sairastuvuutta skitsofreniaan (Sallmén ym. 2016).

3.1.5.2 Liuottimien biomonitorointiaineisto

Työterveyslaitoksessa tehdyt biologisten näytteiden liuotinmääritykset muodostavat liuottimien biomonitorointiaineiston, mikä käsittää 9 010 työntekijän liuotinpitoisuuksien mittaustiedot vuosilta 1965–1983. Monitoroidut liuottimet, mistä näytteestä määrittäminen on tehty ja mitkä ovat pitoisuuden mittayksiköt (Aitio ym. 1985):

Kloorihillivetyliuottimet

- trikloorietyleeni: virtsan trikloorietikkahappo, U-TCA, µmol/L. N=2 981.
- 1,1,1,-trikloorietaani: veren trikloorietaani, B-TC, µmol/L. N=269.
- perkloorietyleeni: veren perkloorietyleeni, B_Per, µmol/L. N=848.

Aromaattiset liuottimet

- tolueeni: veren tolueeni, B-Tol, µmol/L. N=1 946.
- ksyleeni: virtsan metyylihippuurihappo, U-MeHipA, mmol/L. N=1 356.
- styreeni: virtsan mantelihappo, U-ManA, mmol/L. N= 2 571.

Useimmilla työntekijöillä oli vain yksi altistumismittaus ja vain pieni osa oli mitattu useammasta kuin yhdestä liuottimesta. Liuotinten biomonitorointiaineistosta on aiemmin seurattu työntekijöiden syöpävaaraa (Anttila ym. 1995, Hansen ym. 2013). Lisääntymisterveystutkimuksissa on tutkittu keskenmenojen (Taskinen ym. 1989, Lindbohm ym.

1990) esiintymistä sekä raskauden alkamisen viivästymistä (Sallmén ym. 1995a, 1998) liuotinaltistuneilla työntekijöillä sekä heidän puolisoillaan.

3.1.5.3 Biomonitorointitietojen käyttö tutkimuksessa

Lyijyn ja liuottimien biologisia mittauksia käytettiin tutkittavien altistumisarviona kohorttitutkimuksissa. Liuotinaineisto oli pienempi kuin lyijyaineisto. Lisäksi liuotinkohortissa oli mittauksia kuudesta eri liuottimesta. Päädyimme näistä syistä käyttämään tilastanalyysissä altistumisen mittarina altistumista liuotinryhmille eli kloorihiilivetyliuottimille ja aromattisille liuottimille.

3.2 Hankkeen osatutkimukset

Tutkimushanke koostuu kuudesta osatutkimuksesta. Kaksi osatutkimusta on valtakunnallisia Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimuksia. Neljä osatutkimusta on kohorttitutkimuksia: Parkinsonin taudin ja Alzheimerin taudin kohorttitutkimukset lyijyn ja liuotinten biomonitorointiaineistoissa. Käytämme jatkossa kohorttitutkimusten otsikoissa nimityksiä: Lyijykohortti: Parkinsonin taudin tutkimus, Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimus, Liuotinkohortti: Parkinsonin taudin tutkimus ja Liuotinkohortti: Alzheimerin taudin tutkimus.

3.2.1 Lyijykohortti: Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tutkimukset

Rajasimme lyijykohortin aivorappeumasairauksien tutkimukset työntekijöihin, joilla mitaus oli tehty 18–65 -vuotiaana. Analysoitavasta aineistosta poistettiin neljä monitoroitua, jotka olivat Väestörekisterikeskuksessa kieltäneet henkilötietojensa tutkimuskäytön. Jokaiselle ehdot täyttäneelle monitoroidulle valittiin Väestörekisterikeskuksen ylläpitämästä väestötietojärjestelmästä kaksi vertailuhenkilöä kaltaistamalla sukupuolen ja syntymävuoden mukaan. Lyijykohortin tutkimusaineistojen muodostus on esitetty Kuvassa 3. Samalla tavalla muodostettiin myös liuotinkohortin Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tutkimusaineistot.

3.2.1.1 Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimusaineiston muodostus

Lyijykohortissa seurattiin sairastuvuutta Alzheimerin tautiin vuoden 1999 alusta vuoden 2014 loppuun. Seuranta alkoi aikaisintaan 50-vuotiaana. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, joilla Alzheimerin tauti oli todettu alle 50-vuotiaana tai yli 89-vuotiaana. Lopullisiin tilastanalyysiin jäi 51 710 tutkittavaa, joista 17 522 oli monitoroituja ja 34 188 väestövertailuhenkilöitä. Tutkittavia seurattiin, kunnes ilmeni joku seuraavista tapahtumista, mikä hyvänsä näistä tuli ensimmäisenä: Alzheimerin tauti, kuolema, muutto ulkomaille, henkilö täytti 90 vuotta, tai sairausrekisterin viimeinen seuranta päivä 31.12.2014.

Kuva 3. Lyijyn biomonitorointikohortin aineistonmuodostus ja tietolähteet



3.2.1.2 Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimusaineiston muodostus

Lyijykohortissa seurattiin sairastuvuutta Alzheimerin tautiin vuoden 1999 alusta vuoden 2014 loppuun. Seuranta alkoi aikaisintaan 50-vuotiaana. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, joilla Alzheimerin tauti oli todettu alle 50-vuotiaana tai yli 89-vuotiaana. Lopullisiin tilastoanalyysiin jäi 51 710 tutkittavaa, joista 17 522 oli monitoroituja ja 34 188 väestövertailuhenkilöitä. Tutkittavia seurattiin, kunnes ilmeni joku seuraavista tapahtumista, mikä hyvänsä näistä tuli ensimmäisenä: Alzheimerin tauti, kuolema, muutto ulkomaille, henkilö täytti 90 vuotta, tai sairausrekisterin viimeinen seuranta päivä 31.12.2014.

3.2.2 Liutinkohortti: Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tutkimukset

Rajasimme liutinkohortin aivorapheumasairauksien tutkimukset työntekijöihin, joilla mittaus oli tehty 17–67 -vuotiaana. Analysoitavasta aineistosta poistettiin kaksi monitoroitua, jotka olivat Väestörekisterikeskuksessa kieltäneet henkilötietojensa tutkimuskäytön. Jokaiselle ehdot täyttäneelle monitoroidulle valittiin Väestörekisterikeskuksen ylläpitämästä väestötietojärjestelmästä kaksi vertailuhenkilöä kaltaistamalla sukupuolen ja syntymävuoden mukaan.

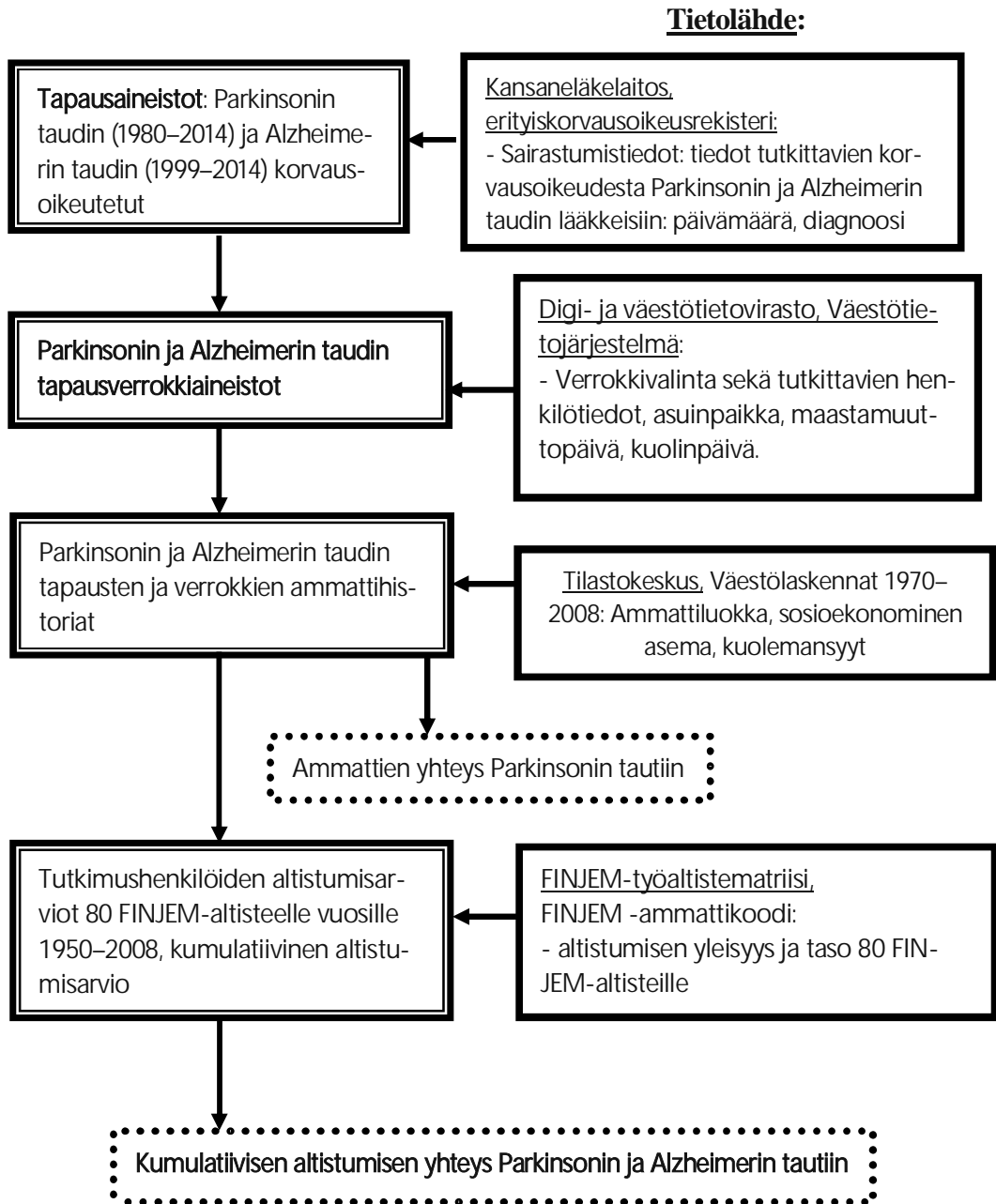
3.2.2.1 Liutinkohortti: Parkinsonin taudin tutkimusaineiston muodostus

Liutinkohortissa seurattiin sairastuvuutta Parkinsonin tautiin vuoden 1980 alusta vuoden 2014 loppuun. Seuranta alkoi aikaisintaan 45-vuotiaana sekä puoli vuotta tutkittavan ensimmäisen mittauksen jälkeen. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, joilla Parkinsonin tauti oli todettu ennen vuotta 1980, alle 45-vuotiaana tai yli 84-vuotiaana. Lopullisiin tilastoanalyysiin jäi 25 286 tutkittavaa, joista 8 590 oli monitoroituja ja 16 696 väestövertailuhenkilöitä. Tutkittavia seurattiin, kunnes ilmeni joku seuraavista tapahtumista, mikä hyvänsä näistä tuli ensimmäisenä: Parkinsonin tauti, kuolema, muutto ulkomaille, henkilö täytti 85 vuotta, tai sairausrekisterin viimeinen päivä 31.12.2014.

3.2.2.2 Liutinkohortti: Alzheimerin taudin kohorttitutkimuksen aineiston muodostus

Liutinkohortissa seurattiin sairastuvuutta Alzheimerin tautiin vuoden 1999 alusta vuoden 2014 loppuun. Seuranta alkoi aikaisintaan 50-vuotiaana. Koska ensimmäinen rekisteröintivuosi oli 1999, alkoi seuranta vähintään 15 vuotta monitoroinnin jälkeen. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, joilla Alzheimerin tauti oli todettu alle 50-vuotiaana tai yli 89-vuotiaana. Lopullisiin tilastoanalyysiin jäi 22 725 tutkittavaa, joista 7 712 oli monitoroituja ja 15 013 väestövertailuhenkilöitä. Tutkittavia seurattiin, kunnes ilmeni joku seuraavista tapahtumista, mikä hyvänsä näistä tuli ensimmäisenä: Alzheimerin tauti, kuolema, muutto ulkomaille, henkilö täytti 90 vuotta, tai sairausrekisterin viimeinen päivä 31.12.2014.

Kuva 4. Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimusten aineistojen muodostus ja tietolähteet



3.2.3 Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimukset

Parkinsonin taudin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimukset ovat valtakunnallisia. Tiedot Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapauksista kerättiin Kansaneläkelaitoksen erityiskorvausoikeuden rekisteristä. Verrokki valittiin Väestörekisterikeskuksen väestötietojärjestelmästä. Tiedot luokitellusta ammatista ja sosioekonomisesta asemasta saatiin Tilastokeskuksen väestölaskentatiedoista. Altistuminen arvioitiin väestölaskentojen ammattitietojen ja Työterveyslaitoksen FINJEM-työaltistematriisin avulla. Tapaus-verrokkitutkimusten aineistojen muodostus on esitetty Kuvassa 4.

VRK:ssa tehtiin verrokkipoiminta ilmaantumistiheys -otannalla (incidence density sampling). Kullekin tapaukselle valittiin tapauksen rekisteröintipäivänä elossa olevista Suomen vakinaisista asukkaista kaksi tapauksen kanssa samaa sukupuolta olevaa ja samana vuonna syntynyttä verrokkia. Aineisto kaltaistettiin siis sukupuolen ja syntymävuoden mukaan – samalla käytännössä myös iän mukaan. Kaikille tapauksille löydettiin kaksi verrokkia.

Ilmaantumistiheys -otannan tunnusmerkkejä ovat: verrokiksi valittu on voinut sairastua myöhemmin tutkittavaan tautiin (Parkinsonin tai Alzheimerin tauti) ja sama henkilö voi tulla valituksi verrokiksi useammin kuin kerran. Poiminnan monimutkaisuuden vuoksi ei VRK:ssa voinut valittavista verrokkikandidaateista sulkea pois niitä, jotka oli rekisteröity tapaukseksi ennen verrokiksi valintaa. Tämä poissulku tehtiin aineistonmuodostuksen myöhemmässä vaiheessa (Luvut 3.2.3.1 ja 3.2.3.2).

3.2.3.1 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimusaineiston muodostus

Koska väestölaskentatietoja on Suomessa vuodesta 1970 alkaen, varmistettiin altistumistietojen olemassaolo hyväksymällä tutkimukseen aluksi 30–89 -vuotiaat Parkinson potilaat vuosilta 1980–2014, joilla joko oli Parkinsonin taudin diagnoosi tai diagnoositieto puuttui. Diagnoositiedot puuttuivat kaikilta 1980-luvulla ja 1990-luvun alkupuolella rekisteröidyiltä. 1990-luvun puolivälistä alkaen oli diagnoositietoja osalta potilaista ja 2000-luvulta kaikilta. Lisäksi korvausoikeus on voitu myöntää samalle henkilölle useammin kuin kerran. Varhaisten vuosien poissululla varmistettiin, että tutkimukseen valitut ovat uusia sairastuneita.

Parkinsonin taudin tapausaineisto verrokkipoimintaan käsitti 49 146 tapautta, joista miehiä oli 25 070 (51,0%) ja naisia 24 076 (49,0%).

Kaikille tapauksille löydettiin kaksi verrokkia. Yksi tapaus oli kieltänyt tietojensa luovutuksen tutkimuskäyttöön. VRK:ssa muodostettu tapaus-verrokkiaineisto käsitti 49 145 tapautta ja heidän 98 290 verrokkiaan eli yhteensä 147 435 tutkittavaa (75 207 miestä ja 72 228 naista, 132 653 henkilöä).

Tilastokeskuksessa yhdistettiin tutkimusaineistoon tiedot 13 väestölaskennan (1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, 2004–2010) ammatista ja sosioekonomisesta asemasta (myöhemmin SES). Kaksi verrokkia ei yhdistynyt yhteenkään väestölaskentaan (aineistokoko: 147 433, 132 651 henkilöä).

Tutkimus rajattiin altistumis- ja sairaustietojen laadun perusteella: a) suomen- ja ruotsinkielisiin (poistettu 813 tutkittavaa) sekä b) 45–84 -vuotiaisiin (poistettu 13 062) Aineistokoko oli näiden rajausten jälkeen 133 558 (44 590 tapausta ja 88 968 verrokkia, henkilöitä 121 053).

Aineistosta poistettiin vielä ne tutkittavat:

- joilla ei ollut yhtään aktiivia väestölaskentaa vuosina 1970–1990. N=19 847. Perustelu: tutkittavalla joko ei ole altistumistietoja tai kumulatiivinen altistumisarvio perustuu lyhyeen ajanjaksoon. Näiltä tutkittavilta ei myöskään saa ajantasaista tupakointiarviota.

- jotka olivat syntyneet ulkomailla. N=972. Perustelu: Heterogeeninen joukko eri maista muuttaneita henkilöitä, joilla oli niukalti väestölaskentatietoja ja joiden sairastumisriski voi poiketa Suomessa vakituisesti asuneista kuten myös oman maansa väestön keskimääräisestä riskistä (Petersen ym. 2019). Mukana pitäminen ei auta altistumisen ja sairastumisen yhteyden selvittämisessä.

- tapaukset, jotka olivat sairastuneet Alzheimerin tautiin ennen Parkinsonin tautia. N=839. Perustelu: taudit eivät ole riippumattomia toisistaan.

- verrokkikandidaatit, jotka olivat itse sairastuneet Parkinsonin tautiin ennen verrokiksi tuloaan eli ennen oman tapauksensa indeksipäivää. N=790.

Useimmilla poistetuilla oli vain yksi syy poistoon, mutta osalla oli 2 tai useampia syitä. Kaikkiaan poistettiin aineistotarkastelujen perusteella yhteensä 21 896 tutkittavaa.

Tutkimusaineisto ennen aineistosta todetun rakenneongelman vuoksi tehtyä syntymävuosirajausta (sivu 32): N=111 662.

Tapaus 36 621 (32,8%), verrokki 75 041 (67,2%)

Mies 62 607 (56,1%), nainen 49 055 (43,9%)

Ikä: keskiarvo 69,6 vuotta, vaihteluväli 44,8–84,1

Lopullinen tutkimusaineisto (N=62 356) rajattiin aineistotarkasteluissa havaitun rakenneongelman vuoksi (kuvattu luvussa 3.6) vuosina 1928–1952 syntyneisiin.

3.2.3.2 Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimusaineiston muodostus

Tutkimuksen tapauksiksi valittiin KELA:n korvausoikeusrekisteristä kaikki vuosina 1999–2014 Alzheimer -lääkekorvausluokassa rekisteröidyt 134 439 Alzheimerin taudista

diagnosoidut henkilöt. VRK:ssa muodostettu tapaus-verrokkiaineisto käsitti lisäksi tapauksille valitut 268 878 verrokkiä eli yhteensä 403 317 tutkittavaa, joista miehiä oli 139 344 (34,6%) ja naisia 263 973 (65,4%). Ennen vuotta 1999 rekisteröityjä Alzheimeriin sairastuneita oli vähän ja heidät suljettiin pois tutkimuksesta jo KELA:n tietoja pyydettyäessä, jotta valitut korvausoikeudet olisivat sairastuneiden ensimmäisiä.

Tilastokeskuksessa yhdistettiin tutkimusaineistoon tiedot 12 väestölaskennan (1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, 2004, 2005, 2006, 2007 ja 2008) ammatista ja sosio-ekonomisesta asemasta (myöhemmin SES).

Tutkimus rajattiin altistumis- ja sairaustietojen laadun perusteella: a) suomen- ja ruotsinkielisiin (poistettu 1 903 tutkittavaa) sekä b) 50–94 -vuotiaisiin (poistettu 2 004 tutkittavaa). Aineistoko oli näiden rajausten jälkeen 399 410, joista 133 371 (33,4%) oli tapauksia ja 266 039 (66,6%) verrokkeja.

Lopulliseen analysoitavasta aineistosta poistettiin vielä tutkittavat:

- joilla ei ollut yhtään aktiivia väestölaskentaa vuosina 1970–1990. N= 40 785. Peruste: vuosien 1970–1990 inaktiiveilla henkilöillä joko ei ole altistumistietoja tai kumulatiivinen altistumisarvio perustuu lyhyeen ajanjaksoon välillä 1993–2008. Lisäksi tälle ryhmälle ei saa luotettavaa tupakointiarviota, koska tupakoinnin ammattiluokka- ja sukupuolikohtaiset yleisyysarviot perustuivat vuosien 1978–1991 kyselytietoihin (Lahelma ym. 1997).

- jotka olivat syntyneet ulkomailla. N=3 166. Peruste: Kyseessä heterogeeninen joukko eri maista muuttaneita henkilöitä, joilla oli niukalti väestölaskentatietoja Suomessa syntyneisiin verrattuna. Lisäksi sairastumisriski voi poiketa Suomessa vakituisesti asuneista kuten myös oman maansa väestön riskistä. Mukana pitäminen ei auta altistumisen ja sairastumisen yhteyden selvittämisessä.

- tapaukset, jotka olivat sairastuneet Parkinsonin tautiin ennen Alzheimerin tautia. N=2 917. Peruste: taudit eivät ole riippumattomia toisistaan.

- verrokkikandidaatit, jotka olivat itse sairastuneet Alzheimerin tautiin ennen verrokiksi tuloaan eli ennen oman tapauksensa indeksipäivää. N=21 298.

Useimmilla poistetuilla oli vain yksi syy poistoon, mutta osalla oli 2 tai useampia syitä. Kaikkiaan poistettiin aineistotarkastelujen perusteella yhteensä 63 804 tutkittavaa.

Aineistokoko ennen syntymävuosirajausta: N=335 606.

Tapaus 117 611 (32,8%), verrokki 219 995 (67,2%)

Mies 127 122 (37,9%), nainen 208 484 (62,1%)

Ikä: keskiarvo 79,1 vuotta, vaihteluväli 50–94 (50,0–94,9 vuotta)

Lopullinen tutkimusaineisto (N=130 596) rajattiin aineistotarkasteluissa havaitun rakeneongelman vuoksi (kuvattu luvussa 3.6) vuosina 1930–1945 syntyneisiin.

3.3 Työaltistumisen arviointi

3.3.1 Altistumisen arviointi kohorteissa

Lyijyn ja liuottimien kohorteissa arvioitiin monitoroitujen työntekijöiden altistuminen lyijylle ja liuotinaineille biologisten altistumismittausten tulosten perusteella. FINJEM-tekijöiden sekoittavuuden tarkastelemiseksi käytimme altistumisarviona kullekin FINJEM-tekijälle ensimmäistä positiivista keskimääräisen altistumisen (P*L) arvoa laskennoista 1970–1985. Laskennan tuli kuitenkin olla vähintään 6 vuotta ennen seurannan päättymistä (ks. taulukot 2 ja 3). Mikäli ehdot täyttävää positiivista arviota ei ollut, katsottiin tuettava altistumattomaksi kyseiselle FINJEM-tekijälle.

3.3.1.1 Altistumisen arviointi lyijykohortissa

Lyijykohorttiin kuuluu runsaat 20 000 monitoroitua ja mittauksia on vain lyijystä. Käytimme lyijyn altistumisarviona henkilön veren lyijypitoisuutta. Useimmilla lyijykohorttiin kuuluvilla on vain yksi mittaus. Jos henkilöllä oli useampi mittaustulos, käytettiin korkeinta arvoa. Tilastollisia malleja varten luokittelimme altistumisen viiteen luokkaan: 0,0–0,4 $\mu\text{mol/L}$ (vertailuryhmä), 0,5–0,9 $\mu\text{mol/L}$, 1,0–1,4 $\mu\text{mol/L}$, 1,5–0,9 $\mu\text{mol/L}$ ja $\geq 2,0$ $\mu\text{mol/L}$. Vertailuryhmä oletettiin kuuluvaksi alimpaan altistumisloukkaan. Lyijyn pitoisuus 1 $\mu\text{mol/L}$ vastaa grammayksikössä 20,72 $\mu\text{g/dL}$.

3.3.1.2 Altistumisen arviointi liuotinkohortissa

Liuotinaineiden monitorointiaineistoon kuului runsaat 9 000 tutkittavaa. Koska yksittäisistä liuottimista oli vähän mitattuja työntekijöitä ja sairastuneita, käytimme tilastollisissa analyyseissä pääasiallisena altistumisen mittarina altistumista liuotinryhmille eli kloorihiilivetyliuottimille ja aromaattisille liuottimille.

Altistuminen kullekin liuotinaineelle luokiteltiin biologisten mittaustulosten perusteella kolmeen altistumisloukkaan: (1) vähän tai ei lainkaan altistunut, (2) keskimääräisesti altistunut tai (3) voimakkaasti altistunut. Luokkarajat määritettiin siten, että jokaisessa yksittäisessä liuottimessa kuului alimpaan luokkaan noin puolet monitoroiduista ja kahteen muuhun luokkaan kumpaankin noin 25% monitoroiduista. Liuotinryhmän altistumisloukaksi tuli korkein liuotinryhmään kuuluvan yksittäisen liuottimen altistumisloukka. Tämä menettely soveltui hyvin kloorihiilivetyliuottimille, sillä sekä Parkinsonin taudin että Alzheimerin taudin seurannassa ilmaantui altistuneille kohtalainen määrä tutkittavia sairauksia. Sen sijaan aromaattisille liuottimille altistuneista olisi altistuneita Parkinsonin tautia ilmaantunut liian vähän. Käytimme siksi styreenillä, toluenilla ja ksyleenillä sellaisia

luokkarajoja, että sekä keskimääräisesti altistuneiden että voimakkaasti altistuneiden luokkiin tuli runsaat 40% monitoroiduista ja alimpaan luokkaan noin 15% monitoroiduista.

3.3.2 Altistumisen arviointi tapaus-verrokkitutkimuksissa

Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimuksissa arvioitiin tutkittavien altistuminen 50 kemialliselle ja 34 muulle FINJEM -tekijälle. Altistuminen arvioitiin samalla tavalla sekä tapauksille että verrokeille. Tilastollisiin tarkasteluihin otettiin kuitenkin vain 63 FINJEM -tekijää. Analyyseistä poistettiin 21 tekijää, joiden ensimmäinen altistumisarvio oli vasta FINJEM-jaksolla 1985 tai myöhemmin. Kumulatiivinen arvio olisi perustunut pienen osaa työikäisyydestä tai arviota ei olisi ollut lainkaan.

Tilastokeskuksen väestölaskentojen ammattiluokkaa vastaavan FINJEM -ammattiluokan, sosioekonomisen aseman sekä FINJEM -altistumisarvioiden perusteella määritettiin ensin kullekin väestölaskentavuodelle kaikkien FINJEM -altisteiden altistumisen todennäköisyys (P), taso (L) ja näiden tulo ($P*L$) eli keskimääräinen vuotuinen altistuminen. Mikäli tutkittavalla ei väestölaskennassa ollut FINJEM -ammattia tai ammatti oli tuntematon tai hänen sosioekonominen asemansa oli opiskelija, eläkeläinen, työtön tai tuntematon, katsottiin tutkittava inaktiiviseksi kyseisenä vuotena ja kaikki altistumisarviot asetettiin nollassi.

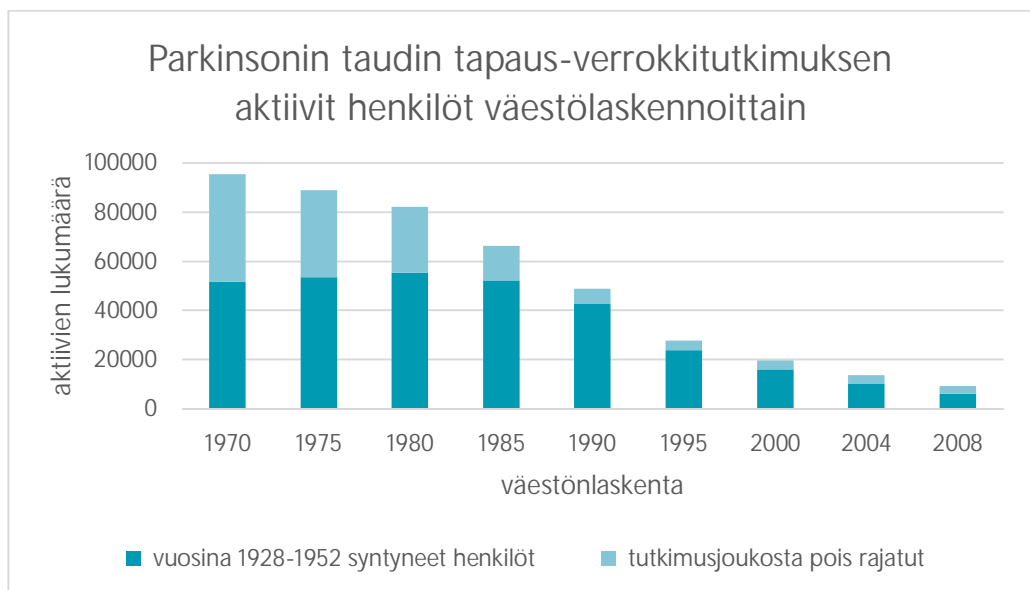
Tilastoanalyyseissä käytettiin altistumisen mittarina kumulatiivista altistumista. Altistuminen arvioitiin vuosijakson 1950–2008 niihin kalenterivuosiin, jolloin henkilö oli työikäinen eli 20–65 vuotias. Koska aivojen rappeumasairauksien oireet voivat kehittyä jo vuosia ennen sairauden diagnosointia, altistumisarviosta jätettiin pois tapauksen rekisteröintivuosi/verrokin indeksivuosi (verrokin oman tapauksen rekisteröintivuosi) ja viisi sairastumista edeltävää tai verrokiksi valintaa edeltävää kalenterivuotta. Esimerkiksi vuonna 1934 syntyneen ja vuonna 2004 sairastuneen tapauksen ja hänen verrokkiansa altistuminen arvioitiin vuosille 1954–1998. Mutta samana vuonna sairastuneen ja 1924 syntyneen tapauksen ja hänen verrokkiansa altistuminen arvioitiin vuosille 1950–1989.

3.3.2.1 Kumulatiivisen altistumisen laskeminen

Perustilanteessa, viiden vuoden välein toteutettujen väestölaskentojen 1970–2000 ammattiluokka oletettiin viidelle vuodelle eli laskentavuoden lisäksi kahdelle edeltävälle ja kahdelle seuraavalle kalenterivuodelle (Taulukko 1). Ensimmäisen eli vuoden 1970 laskennan ammattiluokka oletettiin kattavuusjakson 1968–1972 lisäksi myös vuosille 1950–1967. Väestölaskennan 2000 (kattavuusjakso 1998–2002) jälkeen oli laskentoja tiuhemmin. Laskennan 2004 ammattiluokka oletettiin myös vuodelle 2003, mutta laskentojen 2005–2008 ammattiluokkaa käytettiin vain laskentavuotena.

Kumulatiivisen altistumisen laskemiseksi arvioimme aluksi jokaiselle tutkittavalle kaikille kalenterivuosille altistekohtaisen keskimääräisen vuotuisen altistumisen (P*L) kunkin vuoden ammatin ja FINJEM-matriisin avulla. Altistuminen voi vaihdella ammatin sisällä eri FINJEM-jaksoissa, joten vuotuisissa altistumarvioissa huomioitiin laskennan ammatin ohella kutakin kalenterivuotta vastaavan FINJEM-jakson altistumarviot (Taulukko 1). Arvioidun työhistorian (1950–1967) kohdalla altistumarviot poikkesivat lisäksi ammatin ja FINJEM-jakson sisällä ammatin pysyvyyteen liittyvän epävarmuuden vuoksi.

Summasimme lopuksi altisteittain vuotuiset altistumarviot kumulatiiviksi altistumarvioiksi niiltä vuosilta, jolloin tutkittava oli 20–65 vuotias.

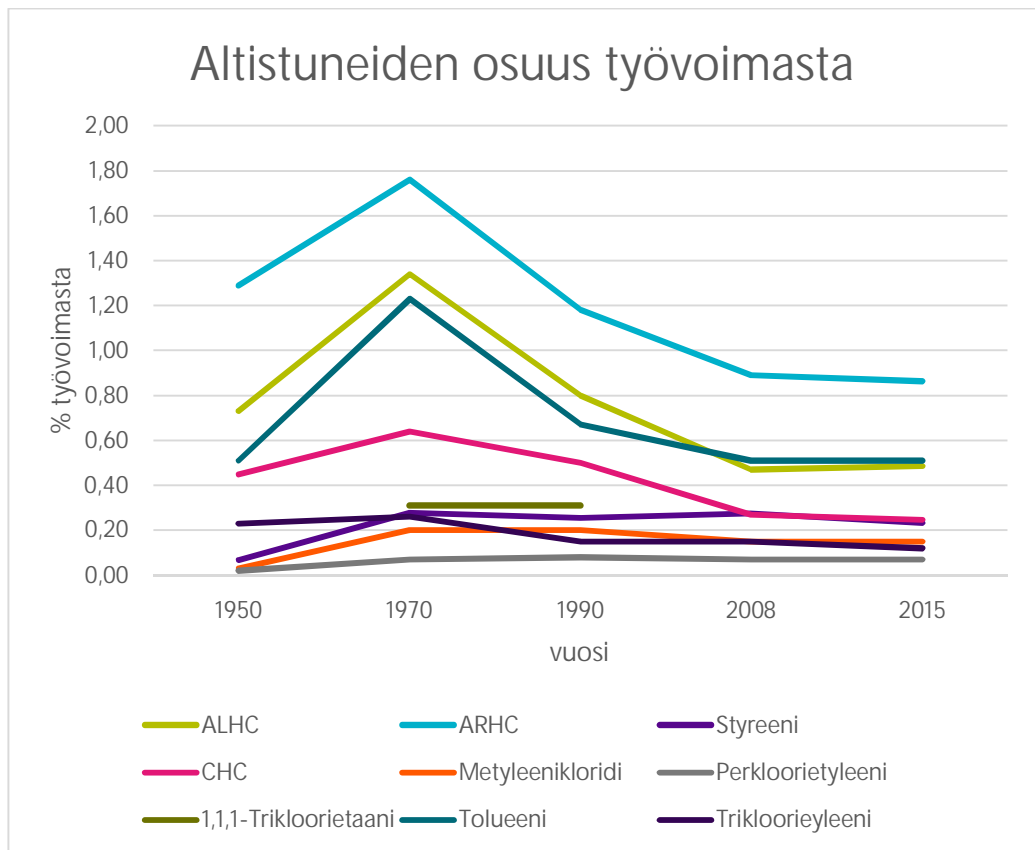


Kuva 4. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen aktiivit henkilöt väestölaskennoittain. Tummempi alue kuvaa lopullisiin analyyseihin valittuja vuosina 1928–1952 syntyneitä.

Kuvasta 4 käy ilmi, että valtaosa kumulatiivisista altistumarvioista perustuu väestölaskentojen 1970–1990 ammattitietoihin. Näissä laskennoissa on 42 000 – 55 000 aktiivista tutkittavaa, kun myöhemmissä laskennoissa aktiivien määrä laskee laskennan 1995 noin 24 000:sta noin 6 000:een vuonna 2008.

3.4 Altistuminen liuottimille ja metalleille valtakunnallisesti

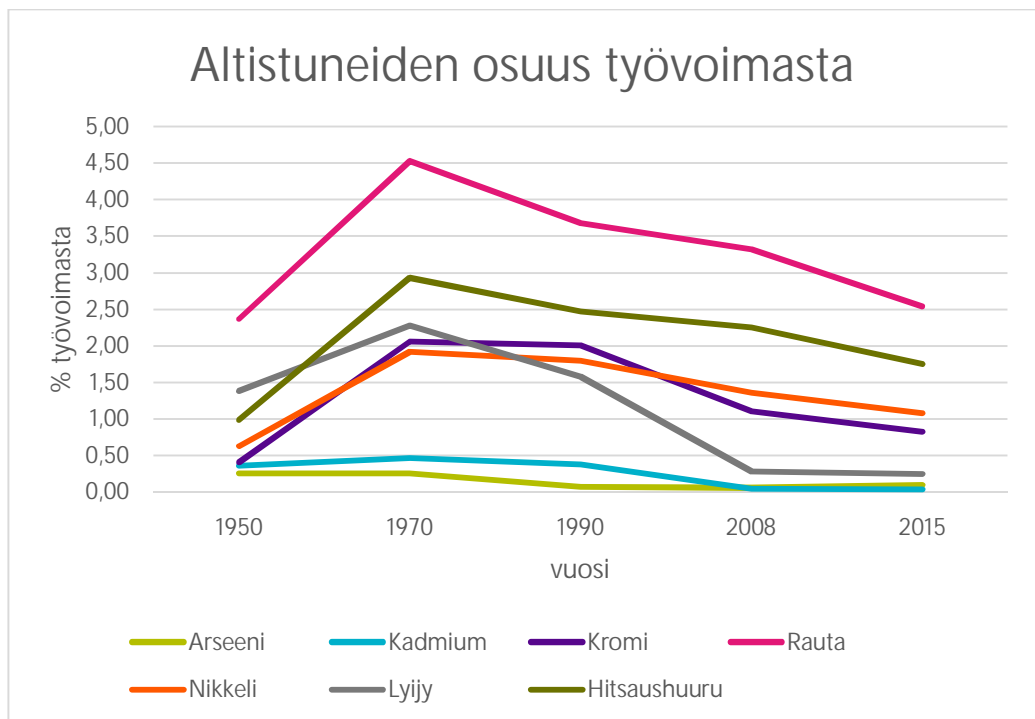
Vuosina 1950–2008 altistui eri FINJEM-kemikaaleille 0,4–1,9% Suomen työllisestä työvoimasta (Kauppinen ym. 2013). Aromaatteisille hiilivetyliuottimille (ARHC) altistui vuonna 1970 noin 37 000 henkilöä eli noin 1,7% Suomen työvoimasta (Kuva 5). Aromaatteihin kuuluvista liuottimista yleisin on tolueeni, jolle altistui yli 1% työvoimasta vuonna 1970. Alifaattisille ja alisyklisille hiilivetyliuottimille (ALHC) on altistunut jokseenkin yhtä paljon työntekijöitä kuin tolueenille. Kloorihiilivetyliuottimille (CHC) altistuneita on noin puolet edellisistä, enimmillään noin 13 500 henkilöä. Yksittäisille kloorihiilivetyliuottimille altistuneita on ollut maksimissaan noin 0,3% työvoimasta eli noin 7 000 henkilöä.



Kuva 5. Liuottimille ja liuotinryhmille altistuneiden työntekijöiden osuus työvoimasta Suomessa vuosina 1950–2015 (FINJEM). Työvoima kasvoi noin 2 miljoonasta noin 2,3 miljoonaan vuosien 1950 ja 2008 välillä. ALHC= alifaattiset ja alisykliset hiilivetyliuottimet, ARHC=aromaattiset hiilivetyliuottimet, CHC= klooratut hiilivetyliuottimet.

Altistuneiden osuus kasvoi vuodesta 1950 vuoteen 1970 kaikissa liuotinryhmissä ja on sen jälkeen puolittunut vuoteen 2008 mennessä. 1,1,1-trikloorietaani oli käytössä vuosina 1967–1995 (kuvan vaakasuora viiva vuosien 1970 ja 1990 välillä).

Altistuminen metalleille ja hitsaushuurulle oli, arseenia ja kadmiumia lukuun ottamatta, selvästi yleisempää kuin altistuminen yksittäisille liuottimille (Kuva 6). Raudalle altistui työssään enimmillään, vuonna 1970, lähes 100 000 henkilöä eli noin 4,5% työvoimasta. Hitsaushuurulle altistuneita oli tuolloin noin 3% työvoimasta ja kromille, nikkelille sekä lyijylle altistuneita oli noin 2% työvoimasta. Voimakkaan teollistumisen myötä kasvoi metalleille altistuneiden määrä vuodesta 1950 vuoteen 1970, mutta on sen jälkeen laskenut. Voimakkaimmin lasku näkyy lyijylle altistuneissa, kun muoviteollisuus siirtyi lyijyttömään valmistusmenetelmään ja akkujen valmistus päättyi Suomessa.



Kuva 6. Metalleille ja hitsaushuurulle altistuneiden työntekijöiden osuus työvoimasta Suomessa vuosina 1950–2015 (FINJEM). Työvoima kasvoi noin 2 miljoonasta noin 2,3 miljoonaan vuosien 1950 ja 2008 välillä.

3.5 Tilastolliset menetelmät

Lyijy- ja liuotinkohorteissa analysoitiin Coxin suhteellisen vaaran mallilla henkilökohtaisten altistumisepiteelien yhteyttä Parkinsonin ja Alzheimerin tautien sairastuvuuteen. Ennen mallin valintaa testattiin suhteellisuusoletus ja todettiin pitäväksi (Lin ym. 1993). Lyijykohortin analyyseissa olivat lyijylle altistumattomat tai väin vähän altistuneet (veren lyijypitoisuus 0,0–0,4) vertailuryhmänä. Lyijyaltistumisen yhteyttä Parkinsonin tautiin mallinnettaessa vakioitiin sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, sosioekonominen asema, ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoivien osuus. Parkinsonin taudin tiedetään olevan yleisempää yleisillä toimihenkilöillä kuin muissa sosioekonomisissa luokissa ja se on yksi harvoista sairauksista, missä tupakointiin liittyy alentunut sairastumisriski. Alzheimerin taudin mallinnuksessa vakioitiin muutoin samoilla tekijöillä mutta ei sosioekonomisella asemalla.

Liuotinkohortissa muodosti sisäisen vertailuryhmän tutkittavalle liuottimelle tai liuotinryhmälle altistumattomat tai väin vähän altistuneet (luokka: CHC/ARHC ei tai vähäinen). Lisäksi tehtiin myös stratifioitu analyysi sukupuolittain. Tuloksista raportoitiin riskitehtyysien suhteet ja 95 % luottamusvälit (95 % LV).

Tutkimme kohorteissa sairastuvuutta myös käyttämällä ulkoista vertailuryhmää, jolloin perustilanteessa tämä ryhmä muodosti vertailuryhmän. Huomasimme, että ulkoinen vertailuryhmä oli sekä liuotin- että lyijykohortissa huomattavasti vähemmän aktiivinen väestölaskennoissa ja ulkoisessa vertailuryhmässä oli selvästi vähemmän sosioekonomiselta asemaltaan työntekijöihin kuuluvia kuin monitorointiaineistossa. Esimerkiksi liuotinten biomonitorointikohortin henkilöillä oli noin 35% alentunut sairastuvuus Parkinsonin tautiin ulkoiseen vertailuryhmään nähden. Löydökset ilmentävät huomattavia vertailtavuuseroja monitoroitujen ja ulkoisen vertailuryhmän välillä. Monitoroitujen matalampi sairastuvuus ulkoiseen vertailuryhmään nähden liittyy todennäköisesti myös terve-työntekijävaikutukseen, mikä on tyypillinen sekoittavuusongelma väestövertailuissa (Rothman ym., sivu 109).

Päädymme siksi ulkoisen vertailuryhmän malleissa vakioimaan monitoroinnin suhteen (monitoroitu/ ei monitoroitu), jolloin altistumisen vertailu on edelleen monitoroitujen sisäinen. Käytännössä tämä analyysi johti liiki samaan tulokseen kuin monitoroitujen sisäinen analyysi. Raportoimme siksi vain sisäisen vertailun tulokset.

Tapaus-verrokkiasetelmassa analysoitiin multinomiaalisen logistisen regressioanalyysin avulla eri FINJEM-tekijöiden kumulatiivisten altistumisen yhteyttä sairastuvuuteen. Vertailuryhmänä oli aina kunkin altisteen luokka "0" eli altistumaton kaikkien väestölaskentojen ammatin perusteella. Parkinsonin taudin malleissa vakioitiin sukupuoli, syntymävuosi, sosioekonominen asema sekä ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoinnin yleisyys. Alzheimerin taudin mallinnuksessa vakioitiin lisäksi äidinkieli. Kuhunkin altisteeseen

liittyvä sairastumisen suhteellinen riski laskettiin logistisen regressioanalyysin avulla risti-tulosuhteina (OR), joille laskettiin 95 % luottamusvälit (95 % LV). Trenditesteissä tutkittiin, kasvaako riski altistumisen voimistuessa. Trenditestit estimoitiin malleista, joissa käytettiin logaritimuunnettua FINJEM-tekijöiden kumulatiivista altistumista, näistä p-arvot raportoitiin.

Yksi käytetyimmistä kriteereistä sekoittavan tekijän valitsemiseksi lopulliseen tilastolliseen malliin on vähintään 10%:n muutos tutkittavan tekijän riskiluvussa (Maldonado ym. 1993). Koska tässä hankkeessa käytettiin ryhmätason altistumisarviointiin perustuvaa kumulatiivista altistumista, on noin iso vakioinnista johtuva muutos harvinaista. Sekoittavuustarkastelu tehtiin liuotinryhmien löydöksille ja liuottimia lukuun ottamatta niissä arvioitiin kaikkien FINJEM-tekijöiden mahdollisen sekoittavuuden suuruus ja suunta. Mahdollisimman suuren sekoittavuuden kartoittamiseksi vakioitiin tutkittava yhteys yllä kuvattujen monimuuttujamallien lisäksi kahdella voimakkaimmalla positiiviseen suuntaan ja kahdella voimakkaimmalla negatiiviseen suuntaan sekoittaneella FINJEM-tekijällä. Tarkastelu tehtiin, vaikkei tässä tutkimuksessa analysoiduista työaltisteista ole sitovaa näyttöä niiden yhteydestä aivojen rappeumasairauksiin.

Herkkyysanalyysissä pyrittiin haastamaan perusmonimuuttujamallissa havaittu tulos järkevillä oletuksilla esimerkiksi rajamaalla aineisto syntymävuoden tai sosioekonomisen aseman mukaan. On hyvä, että herkkyysanalyysi on perusteltu etukäteen jonkin yleisen tiedon tai aineiston ominaisuuden kautta. Tällainen on esimerkiksi syntymävuosirajaus. Kohorttitutkimuksissa rajauksella suljetaan pois syntymävuosia, missä sairauden seuranta on keskeneräisempi kuin muissa syntymävuosissa. Luvussa 3.6 perehdytään Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen rakenteeseen ja perustellaan syntymävuosirajaus niin altistumisen arvioinnin kuin sairauden seurannankin kannalta.

Tapaus-verrokkiasetelmassa analysoitiin logistisella regressiolla myös ammatin yhteyttä Parkinsonin tautiin vuoden 1980 väestölaskennan aktiiveilla. Tapauksiksi ja verrokeiksi hyväksyttiin vuoden 1986 ja sen jälkeiset tapaukset ja heidän verrokkinsa, yhteensä 55 021 tutkittavaa. Tarkasteluun kelpuutettiin FINJEM-ammattit, joissa oli vähintään 100 verrokkia – tällaisia ammatteja oli 80.

Kohorttiaineistojen analysoinnissa käytettiin Coxin regressiomalleissa SAS-ohjelmiston PROC PHREG-proseduuria ja tapaus-verrokkitutkimusten logistisissa regressioanalyysissä PROC LOGISTIC-proseduuria ohjelmiston versiosta 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

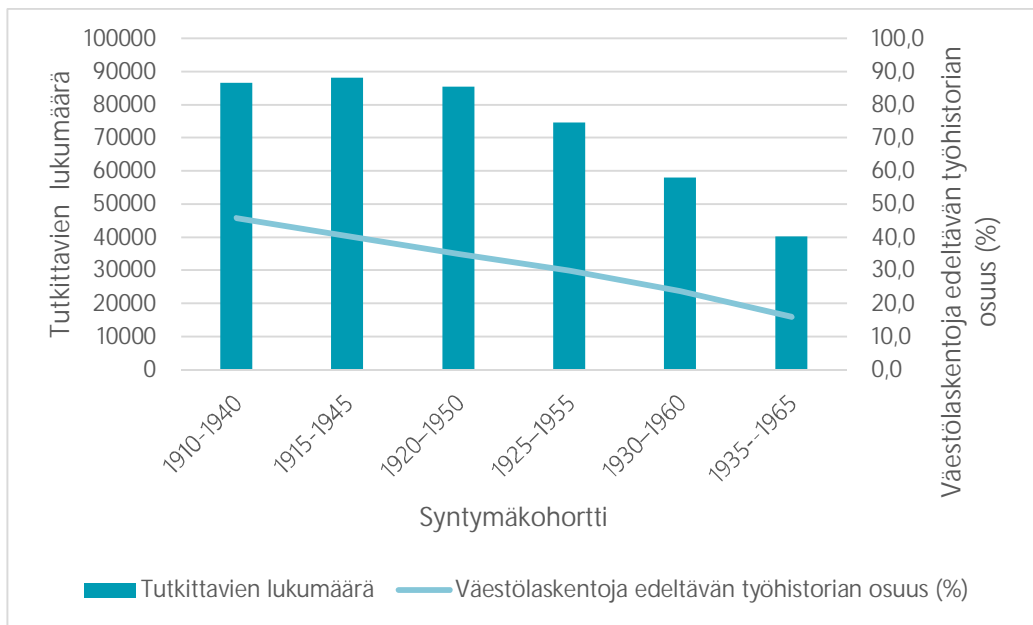
3.6 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimukseen liittyvä rakenneongelma

Hyvälaatuisen epidemiologisen tutkimuksen yksi peruselementeistä on altistumisen luotettava arviointi tutkittavan sairauden kannalta oikealle ajanjaksolle. Laadukkaan kohorttitutkimuksen toinen tärkeä elementti on mahdollisimman kattava sairauden seuranta (von Allmen ym. 2015, Hidajat ym. 2018). Tässä hankkeessa käytettävissä oleva altistumistieto perustuu väestölaskennoista vuosilta 1970–2008 saatuihin ammattitietoihin ja niistä FINJEM:in avulla arvioituun altistumiseen. Tiedot Parkinsonin tautiin sairastuneista on saatu KELA:n lääkekorvausrekisteristä vuosilta 1980–2014. Alzheimerin taudin rekisteritiedot ovat lyhyemmältä ajanjaksolta vuosilta 1999–2014.

Alla kuvaamme, miten käytettävissämme olleet valtakunnalliset ammatti- ja altistumistiedot sekä sairauksien rekisteritiedot sopivat ajallisesti yhteen eri vuosina syntyneiden henkilöiden työikäisyyden ja tyypillisen sairastumisiän kanssa. Havaitsimme altistumistietojen ja sairastumisvuosien välillä ajallisen rakenneongelman. Väestölaskentavuodet ja sairauksien rekisterivuodet eivät osu parhaalla tavalla kalenterivuosiin, jolloin eri vuosin syntyneet tutkittavat ovat työikäisiä, tai niihin vuosiin, jolloin eri vuosina syntyneet sairastuvat. Kuvaamme tässä luvussa myös, mikä merkitys rakenneongelmalla on tuloksiin ja millä tavoin pyrimme vähentämään todetun rakenneongelman vaikutusta tuloksiin.

3.6.1 Ammattia ja altistumisarviota koskeva tutkimusaineiston rakenneongelma

Keskitymme tässä tarkastelussa Parkinsonin taudin tutkimusaineistoon, mutta päätelmämme pätevät pitkälti myös Alzheimerin taudin aineistoon. Tapaus-verrokkitutkimusten tapausten ja verrokkien syntymävuosijakauma oli laaja. Vanhimmat tutkittavat olivat syntyneet 1890-luvun lopulla ja nuorimmat 1960-luvulla. Altistuminen pyrittiin arvioimaan kaikkien tutkittavien työikäisyyden ajalle hyödyntämällä väestölaskentojen ammattitietoa ja FINJEM-työaltistematriisia. Iso osa työikäisyydestä oli suurella osalla tutkittavista kuitenkin jo ennen vuoden 1970 väestölaskennan ensimmäistä kattavuusvuotta 1968. Esimerkiksi Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen luvussa 3.2.3.1 kuvatun aineiston 111 622 tutkittavasta vain noin 8%:lla voitiin ammatti määrittää koko työhistorialle läheisten väestölaskentojen ammattitietojen avulla. Käytämme jatkossa vuosiin 1950–1967 osuvasta työhistoriasta nimitystä ”*arvioitu työhistoria*”. Kuvassa 7 on esitetty arvioidun työhistorian osuus työikäisyydestä Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksessa osin päällekkäisten 31-vuotis syntymäkohorttien mukaan. Arvioidun työhistorian osuus on selvästi suurempi vanhimmissa syntymävuosikohorteissa kuin nuoremmassa. Ennen vuotta 1930 syntyneet ovat tulleet työikäisiksi jo ennen vuotta 1950.



Kuva 7. Väestölaskentoja edeltävän eli arvioitun työhistorian osuus tutkittavan työikäisyyden ajasta syntymävuoden mukaan jaksolla 1950–2008. Kuusi osittain päällekkäistä 31 vuoden syntymäkohorttia.

Työterveyslaitoksessa on arvioitu FINJEM -ammateissa työskentelevien lukumäärät FINJEM -jaksoittain (Kauppinen ym. 2013). Sotakorvausten vuoksi Suomessa alkoi voimakas teollistuminen pian jatkosodan päättymisen jälkeen. Tämä kehitys näkyy teollisten ammattien voimakkaana yleistymisenä ja maatalousammattien vähenemisenä FINJEM -jaksojen 1945–1959 ja 1960–1984 ammattiluokakohtaisessa työvoiman määrässä.

Esimerkiksi ammattiluokassa 650 "Koneen- ja moottorinkorjaajat" arvioitiin työvoiman määrän olleen FINJEM -jaksolla 1945–1959 vain 20% siitä, mitä se oli jaksolla 1960–1984. Tästä syystä on selvää, ettei vuoden 1970 ammattiluokkaa voi olettaa jaksolle 1950–1967 sellaisenaan arvioitaessa kyseisen jakson altistumista. Käytimme kaikille yleistyneille ammattiteille ajassa taakse päin pieneneviä ammattikohtaisia ammatin pysyvyysskertoimia altistumisen todennäköisyyden arvioimiseksi vuosille 1950–1967. Koska ammatin takeneva pysyvyys oli vain 54% laskennasta 1975 laskentaan 1970, asetimme Koneen- ja moottorinkorjaajien ammatin pysyvyysskertoimeksi 0,75 vuodelle 1967. Pienensimme pysyvyysskerrointa vuosi vuodelta tasaisesti arvoon 0,2 vuonna 1950. Vastaavat muutokset tehtiin kaikille sodan jälkeen yleistyneille ammattiteille kunkin ammatin työvoimakehityksen mukaisesti. Maanviljelijöiden, muiden maatalousammattien sekä muiden vähenevien ammattien kohdalla käytimme kerrointa yksi eli oletimme henkilön olleen samassa ammatissa vuonna 1950 (tai täytettyään 20 vuotta vuosien 1950–1970 välillä) kuin vuonna

1970. Meillä ei ollut keinoa selvittää, ketkä tutkittavista olivat siirtyneet maatalouden palveluksesta muihin ammatteihin.

Arvioidun työhistorian ammattiin ja altistumisen arviointiin liittyvää epävarmuutta pyrittiin hallitsemaan yllä kuvatuilla takenevilla painokertoimilla mutta myös aineiston rajauksella syntymävuoden mukaan.

Taulukossa 5 on esitetty voimakkaan kloorihiilivetyaltistumisen (CHC ≥ 40 ppm-vuotta) yhteys Parkinsonin tautiin syntymävuoden mukaan. Altistumisarvioissa on huomioitu yllä kuvatut painokertoimet. Samalla kun arvioidun työhistorian osuus laskee, kasvaa OR kohden nuorempia syntymäkohortteja. Mitä ilmeisemmin tärkeimpänä syynä riskin kasvuun on altistumisen virheluokitus vanhimmissa syntymäkohorteissa. Varhaisempina vuosina syntyneet ovat myös sairastuneet aiemmin kuin nuoremmat syntymäkohortit. Siksi myös KELA:n Parkinsonin taudin aineistosta 1980- ja 1990-luvuilla olevat virheluokitukset – puuttuvissa diagnoositiedoissa on arviolta noin 5% muita kuin Parkinsonin tautia – ovat saattaneet vaikuttaa CHC-Parkinsonin tauti yhteyden syntymävuosikohtaisiin eroihin.

Taulukko 5. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus. Voimakkaan kloorihiilivetyaltistumisen (CHC ≥ 40 ppm-vuotta) yhteys Parkinsonin tautiin osin päällekkäisten 31-vuotis syntymäkohorttien mukaan. Logistinen regressio-analyysi. Vakiointi: sukupuoli, syntymävuosi, sosioekonominen asema (5 luokkaa), ammattiluokka- ja sukupuoli-kohtainen tupakoivien osuus.

| Syntymäkohortti | Lkm | Vuosien 1950–1967 työhistorian keskimääräinen osuus työhistoriasta vuosina 1950–2008 | OR | 95% LV |
|-----------------|--------|--|------|-----------|
| 1910–1940 | 85 601 | 0,46 | 0,97 | 0,90–1,05 |
| 1915–1945 | 88 000 | 0,40 | 0,99 | 0,92–1,17 |
| 1920–1950 | 85 428 | 0,35 | 1,01 | 0,94–1,09 |
| 1925–1955 | 74 478 | 0,30 | 1,02 | 0,94–1,12 |
| 1930–1960 | 57 947 | 0,24 | 1,07 | 0,97–1,18 |
| 1935–1965 | 40 142 | 0,16 | 1,10 | 0,97–1,25 |
| 1940–1969 | 25 064 | 0,08 | 1,24 | 1,04–1,47 |

Vaihtoehtoiset menettelyt painokertoimille olisivat olleet: a) jättää vuosien 1950–1967 altistuminen kokonaan huomiotta tai b) olettaa vuoden 1970 ammattiluokka pysyväksi vuosille 1950–1970. Kumpikin näistä vaihtoehdoista olisi ollut virheellinen. Vaihtoehto a olisi merkinnyt lyhyttä altistumishistoriaa isolle osalle tutkittavista. Vaihtoehto b puolestaan on ristiriidassa Suomen ammattirakenteessa tapahtuneen voimakkaan muutoksen kanssa. Yhtä kaikki, vuosien 1950–1967 huomiotta jättäminen olisi merkinnyt voimakkaampaa CHC-Parkinsonin tauti -yhteyttä kuin käytettäessä takenevia painokertoimia. Vuoden 1970 ammatin oletaminen pysyväksi vuodesta 1950 tai 20-vuotiaasta alkaen jaksolla 1950–1967 olisi merkinnyt kemikaalialtistumisen yliarviota noina vuosina erityisesti teollisten ammattien osalta. Havaittu CHC-Parkinsonin tauti -yhteys olisi tässä vaihtoehdossa ollut selvästi heikompi kuin painokerroinratkaisussa.

3.6.2 KELA:n lääkekorvausoikeuden rekisterin kattavuuteen liittyvä rakenneongelma

Selvitimme hankkeessa myös sairaustietojen kattavuutta sekä biomonitorointiaineistojen kohorttitutkimuksissa että valtakunnallisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa. Kohorttitutkimusten seuranta oli viimeisen rekisteröintipäivän jälkeen kesken yli 60%:lla tutkittavista Parkinsonin taudin seurannassa ja yli 70%:lla tukittavista Alzheimerin taudin seurannassa. Lisäanalyysit viittasivat siihen, että seurannan kattavuudella on kohtalainen merkitys tuloksiin.

Alla perustelemme, miksi molemmissa tapaus-verrokkitutkimuksissammekin on arvioitava käytössämme olleen sairaustiedon ajallinen kattavuus ja heikon kattavuuden mahdollinen merkitys tuloksiin. Käytämme tarkasteluun Parkinsonin taudin tapaus-verrokkiaineistoa, koska siinä on KELA:n lääkekorvaustietoja pidemmältä ajanjaksolta kuin Alzheimerin taudin kohdalla.

Alla on kuvattu kolme tutkimustyyppiä, joiden mahdollisuudet havaita tutkittavan taudin riskitekijöitä heikkenevät tutkimuksesta A tutkimuksiin B ja C. Tutkimus C kuvaa tämän hankkeen tapaus-verrokkitutkimuksia.

A. Hyvälaatuinen kohorttitutkimus (altistumis- ja sairaustietojen kannalta)

Iso kohorttitutkimus, missä on kattava altistumistieto koko työuran ajalta ja täydellinen seuranta sairauteen, muuttoon tai kuolemaan asti. Mikäli altistumista mitataan ajantasaisesti, voi tällainen etenevä tutkimus kestää noin 70 vuotta plus (tutkittavien syntymäkohorttien lukumäärä vuosina – 1) vuotta. Tällainen tutkimus tuottaa luotettavaa tietoa altistumisen ja sairauden välisistä yhteyksistä.

B. Suomessa teoriassa toteutettavissa oleva historiallinen kohorttitutkimus

Historiallinen kohorttitutkimus, missä seuranta-aineisto muodostetaan olemassa olevista valtakunnallisista altistumis- ja sairaustiedoista. Tällainen tutkimus olisi, ainakin teoriassa, ollut toteutettavissa samoilla rekisteritiedoilla kuin hankkeessa tehty Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus. Aineistokoko olisi ollut arviolta 4 000 000 tutkittavaa.

Rekisteritietoa on saatavilla noin vuodesta 1970, jolloin Suomessa otettiin käyttöön henkilötunnukset. Siksi tätä kohorttitutkimusta haittaa valtakunnallisten sairaus- ja ammattitietojen vaihteleva kattavuus eri vuosina syntyneillä kohortin jäsenillä. Vanhimmille syntymäkohorteille ei saa kattavaa, suoraan väestölaskentoihin perustuvaa ammattihistoriaa eikä siten luotettavaa latistumisarviota työuran alkuvuosille. Nuorimmilla syntymäkohorteilla puolestaan jää sairauden seuranta kesken. Toteutettavissa olevan kohorttitutkimuksen laatua voi parantaa rajaamalla aineisto syntymäkohortteihin, joille saa mahdollisimman kattavat altistumis- ja sairaustiedot.

C. Toteutettavissa olevaan historialliseen kohorttiin upotettu tapaus-verrokkitutkimus

Hankkeessa toteutetun tapaus-verrokkitutkimuksen tapaukset ovat identtiset toteutettavissa olevassa kohorttitutkimuksessa havaittävien sairastuneiden henkilöiden kanssa. Kullekin tapaukselle valitut kaksi verrokkia ovat pieni, mutta edustava otos suomalaisista tapauksen rekisteröintivuotena. Hankkeen tapaus-verrokkitutkimusten laatu on korkeintaan yhtä hyvä kuin toteutettavissa olevan kohorttitutkimuksen laatu. Pieni verrokkimäärä laskee tutkimuksen tarkkuutta.

3.6.2.1 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen tapausten edustavuus

Tutkimukseen valittiin tapauksiksi käytännössä kaikki Suomessa todetut Parkinsonin tautiin sairastuneet vuosilta 1980–2014. Potilaiden syntymävuosijakauma oli laaja 1896–1969. Mikäli olisimme tehneet kohorttitutkimuksen noina vuosina syntyneiden suomalaisten keskuudessa ja seuranneet Parkinsonin taudin ilmaantumista KELA:n korvausrekisterin avulla, olisimme havainneet täsmälleen samat sairastuneet. Todellisuudessa sairastuneita on kuitenkin enemmän, sillä etenkin ennen vuotta 1920 syntyneet ovat jo voineet sairastua ennen vuotta 1980. Samoin rekistereistä puuttuvat vanhimmista syntymäkohorteista tiedot kuolemista ja muutoista ulkomaille. Ne vanhimpien syntymäkohorttien jäsenet, jotka ovat muuttaneet ulkomaille tai kuolleet ennen vuotta 1980, eivät ole voineet tulla tapauksiksi. Mutta tutkimukseen valittuja tapauksia voidaan pitää toteutettavissa olevan valtakunnallisen 1896–1969 syntyneisiin rajatun historiallisen kohorttitutkimuksen sairastuneina henkilöinä.

3.6.2.2 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen verrokkien edustavuus

Tapaus-verrokkitutkimusten verrokkipoiminta toteutettiin ilmaantumistiheys -otannalla. Kullekin tapaukselle valitut kaksi verrokkia ovat edustava otos oman tapauksensa rekisteröintihetkellä elossa olevista suomalaisista. Verrokkit kaltaistettiin sukupuolen ja syntymävuoden mukaan. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkiaineistoa voidaan pitää vuosina 1896–1969 syntyneiden suomalaisten toteutettavissa olevaan kohorttiin upotettuna tapaus-verrokkitutkimuksena, missä kohortin seuranta on sulkeutunut vuonna 2014.

3.6.2.3 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen tapausaineistoon liittyvä rakenneongelma (on myös Alzheimerin taudin tutkimuksessa)

Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimusaineiston vanhimmat tutkittavat ovat syntyneet liian varhain taudin seurannan kannalta. Esimerkiksi vuonna 1915 syntyneistä, jotka olivat 64–65 vuotiaita vuonna 1980, olisi noin kolmasosa elämänaikana sairastuvista jo sairastunut Parkinsonin tautiin ennen ensimmäistä rekisterivuotta. Tämä ongelma kuitenkin poistui, kun rajasimme lopullisen analysoitavan aineiston 1928–1952 syntyneisiin.

Sen sijaan tutkimusaineiston nuorimmat syntymäkohortit ovat sairastumisikäisiä vielä vuosia viimeisen rekisterivuoden 2014 jälkeen. Esimerkiksi vuonna 1950 syntyneet ovat täyttäneet tuolloin 64 vuotta ja elämänaikaisista sairauksista on vuonna 2014 toteuttamatta noin kaksi kolmasosaa. Voimme todeta, että nuorimpien syntymäkohorttien seuranta on kesken tässä kuvitteellisessa, myöhemmin toteutettavissa olevassa kohorttitutkimuksessa. Mikäli Parkinsonin taudin seuranta jatkettaisiin vuoteen 2037, olisivat nuorimmatkin kohortin jäsenet täyttäneet 85 vuotta seurannan päättyessä.

Edellä kuvatulla Parkinsonin taudin seurantaan liittyvällä rakenneongelmalla on merkitystä toteutettavissa olevan kohorttitutkimuksen tuloksiin, mikäli altistumiseen liittyvä sairastumisriski poikkeaa eri ikäisenä sairastuneilla. Tämä on perusteltu oletamus kroonisten sairauksien kohdalla, missä tauti voi ilmetä vuosikausien viiveellä altistumisen jälkeen. Työaltisteiden merkitys kasvaa oletettavasti pitkällisen altistumisen jälkeen. Mikäli toteutettavissa olevaan historiallisen kohorttitutkimuksen seurantaan liittyy rakenneongelma, se on olemassa myös tähän kohorttiin upotetussa tapaus-verrokkitutkimuksessakin.

Taulukossa 6 on esitetty osin päällekkäisten 10-vuotis syntymäkohorttikohortit tuloset kumulatiivisen CHC altistumisen ja Parkinsonin taudin välillä. CHC-altistumisen yhteys on voimakkainta 1940-luvulla syntyneillä mutta jopa negatiiviseen suuntaan sekä vanhimmissa että nuorimmissa syntymäkohorteissa. Vanhimmissa kohorteissa vaikuttaa kohdassa 3.6.1 kuvattu altistumisarvioon liittyvä rakenneongelma. Altistumisarvioon liittyvän ongelman vähetessä myöhempiin syntymävuosiin alkaa kohortista 1930–39 alkaen puuttua vanhempana sairastuvia.

Taulukko 6. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus. Voimakkaan kloorihiilivetyaltistumisen ($CHC \geq 40$ ppm-vuotta) yhteys Parkinsonin tautiin osin päällekkäisten 10-vuotis syntymäkohorttien mukaan. Logistinen regressio-analyysi. Vakiointi: sukupuoli, syntymävuosi, sosioekonominen asema (5 luokkaa), ammattiluokka- ja sukupuoli-kohtainen tupakoivien osuus.

| Syntymäko- hortti | Lukumäärä | Ikä jakson 1980–2014 | | OR | 95% LV |
|----------------------|-----------|----------------------|---------|------|-----------|
| | | alussa | lopussa | | |
| 1920–29 | 32 503 | 51–60 | 85–94 | 0,92 | 0,81–1,04 |
| 1925–34 | 36 448 | 46–55 | 80–89 | 0,96 | 0,86–1,08 |
| 1930–39 | 33 522 | 41–50 | 75–84 | 0,99 | 0,88–1,12 |
| 1935–44 | 25 482 | 36–45 | 70–79 | 1,07 | 0,93–1,24 |
| 1940–49 | 18 288 | 31–40 | 65–74 | 1,32 | 1,09–1,59 |
| 1945–54 | 12 089 | 26–35 | 60–69 | 1,22 | 0,95–1,59 |
| 1950–59 | 5 920 | 21–30 | 55–64 | 0,90 | 0,55–1,47 |
| 1955–64 | 2 510 | 16–25 | 50–59 | 0,51 | 0,17–1,54 |

3.6.3 Parkinsonin ja Alzheimerin taudin analysoidut tapaus-verrokkiaineistot

Rajasimme rakenneongelmien vuoksi lopullisen Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen analysoitavan aineiston vuosina 1928–1952 syntyneisiin (Taulukko 7). Analysoitavaan aineistoon kuului tämän ratkaisun jälkeen 62 356 tutkittavaa, joista 20 276 (32,5%) on tapauksia ja 40 080 (67,5%) heidän verrokkejaan. Aineistokoko on rajauksen jälkeen riittävä tilastoanalyysiin ja lopullisesta tutkimusaineistosta on karsittu tutkittavia, joilla on oletettavasti muita enemmän altistumisen ja sairauden virheluokitusta.

KELA:n Alzheimerin taudin korvausoikeusrekisteri kattaa vain 16 kalenterivuotta, kun Parkinsonin taudin kohdalla rekisteri kattoi 35 vuotta. Teimme siksi Alzheimerin lopulliseen tutkimusaineistoon vielä voimakkaamman syntymävuosirajauksen vuosina 1930–1945 syntyneisiin. Analysoitavan aineiston koko on 130 596 tutkittavaa, joista 44 496 (34,1%) on tapauksia ja 86 100 (65,9%) heidän verrokkejaan.

Taulukoissa 7 ja 8 on esitetty Parkinsonin ja Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimusten tärkeimpien taustatekijöiden jakaumia tapauksilla ja verrokeilla. Sukupuoli ja syntymävuosi ovat kaltaistettuja tekijöitä ja muut taulukon tekijät huomioitiin tilastollisissa malleissa.

Parkinsonin taudin tapauksista oli 42,2% naisia (Taulukko 7). Pieni ero verrokkeihin selittyy poissulkukriteereillä (luku 3.2.3.1). Työntekijöiden, ruotsinkielisten sekä runsaasti tupakoivien osuudet olivat tapauksilla pienempiä kuin verrokeilla.

Taulukko 7. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen tärkeimpien taustatekijöiden jakaumat tapauksilla ja verrokeilla.

| Tekijä | Tapaukset (N=20 276) | Verrokkit (N=42 080) |
|---|----------------------|----------------------|
| Sukupuoli nainen | 42,2 | 42,5 |
| Syntymävuosi | | |
| 1928–1939 | 65,7 | 66,5 |
| 1940–1952 | 34,3 | 33,5 |
| Äidinkieli ruotsi | 5,4 | 6,1 |
| Sosioekonominen asema | | |
| Maataloustyönantajat ja yksinäisyrittäjät | 13,1 | 12,0 |
| Muut yksinäisyrittäjät | 7,5 | 7,9 |
| Ylemmät toimihenkilöt | 15,0 | 13,7 |
| Alemmat toimihenkilöt | 27,0 | 26,4 |
| Työntekijät | 37,5 | 40,1 |
| Tupakoivien %-osuus tutkittavan ammatissa, miehet | | |
| 5–14 | 1,0 | 0,9 |
| 15–24 | 22,0 | 19,3 |
| 25–34 | 29,9 | 28,7 |
| 35–44 | 40,4 | 43,0 |
| 45–62 | 6,7 | 8,1 |

Alzheimerin taudin tapauksista oli 57,9% naisia (Taulukko 8). Tapauksista oli ruotsinkielisiä 4,3% ja verrokeista 6,4%. Työntekijöiden osuus oli tapauksilla suurempi ja toimihenkilöiden pienempi kuin verrokeilla. Tupakointi oli tapauksilla lievästi yleisempää tapauksilla kuin verrokeilla.

Taulukko 8. Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen tärkeimpien taustatekijöiden jakaumat tapauksilla ja verrokeilla.

| Tekijä | Tapaukset (N=44 496) | Verrokkit (N=86 100) |
|---|----------------------|----------------------|
| Sukupuoli nainen | 57,9 | 57,3 |
| Syntymävuosi | | |
| 1930–1934 | 56,5 | 55,3 |
| 1935–1939 | 30,7 | 31,4 |
| 1940–1945 | 12,8 | 13,4 |
| Äidinkieli ruotsi | 4,3 | 6,4 |
| Sosioekonominen asema | | |
| Maataloustyönantajat ja yksinäisyrittäjät | 12,5 | 12,9 |
| Muut yksinäisyrittäjät | 7,1 | 7,0 |
| Ylemmät toimihenkilöt | 10,7 | 12,0 |
| Alemmat toimihenkilöt | 27,8 | 29,8 |
| Työntekijät | 41,9 | 38,3 |
| Tupakoivien %-osuus tutkittavan ammatissa, miehet | | |
| 5–14 | 0,9 | 1,0 |
| 15–24 | 19,3 | 20,4 |
| 25–34 | 28,4 | 29,1 |
| 35–44 | 42,9 | 41,7 |
| 45–62 | 8,6 | 7,7 |

4. TULOKSET

4.1 Lyijykohortti: Parkinsonin taudin tutkimus

Parkinsonin tautiin sairastui noin yksi prosentti tutkittavista – sairastuvuus oli vertailuryhmässä hieman yleisempää kuin tutkimusryhmässä (Taulukko 9). Tutkimusryhmässä oli enemmän kuolemia kuin vertailuryhmässä, mikä on linjassa Steenland ym. (2017) löydösten kanssa. Seuranta jäi kesken runsaalla 63%:lla monitoroiduista ja 64%:lla vertailuryhmästä Parkinsonin taudin seurannan sulkeutuessa.

Taulukko 9. Lyijykohortti: Parkinsonin taudin seurannan päättymisen monitoroiduilla ja vertailuryhmässä.

| Seurannan päättymissy | Monitoroidut (19 667) | | Vertailuryhmä (38 329) | |
|---------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Parkinsonin tauti | 204 | 1,0 | 474 | 1,2 |
| Kuolema | 6 016 | 30,6 | 11 228 | 29,3 |
| Muutto ulkomaille | 36 | 0,2 | 169 | 0,4 |
| 85-vuoden ikä | 1 045 | 5,3 | 1 945 | 5,1 |
| Seurannan viimeinen päivä | 12 376 | 62,9 | 24 513 | 64,0 |

Lyijykohortin Parkinsonin taudin tutkimuksessa seurattiin Parkinsonin taudin ilmaantuvuutta lyijyaltistumisen mukaan. Analyseissä käytettiin vertailuryhmänä monitoroitujen sisäistä vähän tai ei lainkaan altistuneiden (veren lyijypitoisuus 0,0–0,4 µmol/L) ryhmää.

Lyijykohortin sisäisessä seurannassa (n=19 677) ilmaantui biomonitroiduille 204 Parkinsonin tautia vuosina 1980–2014 (Taulukko 9 ja 10). Koko seuranta-aineistossa ja miehillä ei lyijyaltistuminen ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä Parkinsonin tautiin missään altistumislukassa $\geq 0,5$ µmol/L. Monitoroituja naisia oli 2 331 ja aineisto oli liian pieni tilastoanalyysiin. Vähintään 1 µmol/L tasolla altistuneille naisille ilmaantui 5 Parkinsonin tautia.

Taulukko 10. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus veren lyijypitoisuuden maksimin mukaan lyijykohortissa. Vain monitoroidut. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, sosioekonominen asema (5 luokkaa), ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoiden osuus.

10a. Koko monitorointiaineisto (N=19 677, 204 sairastunutta).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 36 (1,16) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 90 (1,11) | 1,03 | 0,68–1,56 |
| 1,0–1,4 | 35 (0,80) | 0,81 | 0,48–1,34 |
| 1,5–1,9 | 20 (1,08) | 1,20 | 0,66–2,16 |
| ≥2,0 | 23 (1,05) | 1,17 | 0,66–2,09 |

10b. Miehet (N=17 346, 177 sairastunutta).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 24 (1,06) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 80 (1,12) | 1,16 | 0,72–1,88 |
| 1,0–1,4 | 34 (0,83) | 0,94 | 0,53–1,65 |
| 1,5–1,9 | 19 (1,10) | 1,34 | 0,70–2,56 |
| ≥2,0 | 20 (0,97) | 1,19 | 0,62–2,27 |

Herkkyysanalyseissä tutkittiin lyijyaltistumisen yhteyttä sairastuvuuteen sosioekonomisen asemaan ja syntymävuoden mukaan rajatuissa aineistoissa (Liitetaulukot 1–4).

Työntekijöiden (SES-luokka 5) joukossa havaittiin voimakkaampi yhteys lyijyaltistumisen ja Parkinsonin taudin välillä kaikissa neljässä altistumisluokassa kuin koko monitorointiaineistossa (Liitetaulukko 1a). Myös ennen vuotta 1945 syntyneillä oli koko aineistoa

lievästi voimakkaampi yhteys altistumisen ja Parkinsonin taudin ilmaantumisen välillä kahdessa ylimmässä altistumisloukassa. Sen sijaan vuonna 1945 tai myöhemmin syntyneillä oli voimakkaimmin altistuneilla alentunut riskiteheyksien suhde (Liitetaulukot 1b ja 1c).

Viimeisenä herkkyysanalyysinä (Liitetaulukko 1d) rajattiin aineisto syntymävuosiin, joissa tutkittavien iät vastasivat paremmin Parkinsonin taudin sairastumisikää rekisterivuosina 1980–2014. Vuosina 1924–1944 syntyneet olivat seurannan alussa 36–56 vuotiaita ja sen lopussa 70–90 vuotiaita. Tässä osa-aineistossa ilmaantui 140 Parkinsonin tautia eli 70% koko aineiston sairastuneiden määrästä. Aineistokoko (n=8 257) oli vain 42% koko tutkimusaineistosta. Ylimpien altistumisloukkien 1,5–1,9 $\mu\text{mol/L}$ (HR 1,32; LV: 0,65–2,68) ja $\geq 2,0 \mu\text{mol/L}$ (HR 1,54; LV: 0,80–2,99) riskiteheyksien suhteet olivat suurempia kuin koko monitorointiaineistossa, mutta eivät tilastollisesti merkitseviä.

4.2 Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimus

Alzheimerin tautiin sairastui noin kolme prosenttia tutkittavista – sairastuvuus oli yhtä yleistä tutkimusryhmässä ja vertailuryhmässä (Taulukko 11). Kuten Parkinsonin taudin seurannassa, oli tutkimusryhmässä enemmän kuolemia kuin vertailuryhmässä. Seuranta jäi kesken 73%:lla monitoroiduista ja 74%:lla vertailuryhmästä Alzheimerin taudin seurannan sulkeutuessa.

Taulukko 11. Lyijykohortti: Alzheimerin taudin seurannan päättymisen monitoroiduilla ja vertailuryhmässä.

| Seurannan päättymissy | Monitoroidut (17 522) | | Vertailuryhmä (34 118) | |
|---------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Alzheimerin tauti | 562 | 3,2 | 1 097 | 3,2 |
| Kuolema | 3 974 | 22,7 | 7 293 | 21,3 |
| Muutto ulkomaille | 27 | 0,2 | 109 | 0,3 |
| 90-vuoden ikä | 231 | 1,3 | 404 | 1,2 |
| Seurannan viimeinen päivä | 12 728 | 72,6 | 25 285 | 74,0 |

Lyijykohortin monitoroitujen sisäisessä seurannassa (n=17 522) ilmaantui 562 Alzheimerin tautia (Taulukko 12). Koko seuranta-aineistossa (Taulukko 12a) ja miehillä (Taulukko

12b) ei altistuminen lyijylle $\geq 0,5$ $\mu\text{mol/L}$ ollut yhteydessä Alzheimerin tautiin. Kolmessa altistuneiden neljästä ryhmästä oli HR:n piste-estimaatti kuitenkin 1,2. Pienehkössä naisten aineistossa olivat kolmen ylimmän altistumisluokan riskitiheyksien suhteet välillä 1,3–1,7. Lyijyaltistuminen vähintään $\geq 1,0$ $\mu\text{mol/L}$ tasolla oli naisilla viitteellisesti yhteydessä Alzheimerin tautiin (Taulukko 12d).

Taulukko12. Alzheimerin taudin ilmaantuvuus veren lyijypitoisuuden maksimin mukaan lyijykohortissa. Vain monitoroidut. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, ammatti-luokka- ja sukupuolikohtainen tupakoivien osuus.

12a. Koko seuranta-aineisto (N=17 522, 562 sairastunutta).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi ($\mu\text{mol/L}$) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|--|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 99 (3,43) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 263 (3,62) | 1,22 | 0,95–1,56 |
| 1,0–1,4 | 103 (2,67) | 1,00 | 0,74–1,35 |
| 1,5–1,9 | 44 (2,73) | 1,21 | 0,83–1,76 |
| $\geq 2,0$ | 53 (2,79) | 1,22 | 0,84–1,76 |

12b. Miehet (N=15 393, 422 sairastunutta).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi ($\mu\text{mol/L}$) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|--|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 57 (2,71) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 206 (3,22) | 1,29 | 0,95–1,77 |
| 1,0–1,4 | 78 (2,17) | 0,95 | 0,66–1,37 |
| 1,5–1,9 | 37 (2,45) | 1,17 | 0,76–1,82 |
| $\geq 2,0$ | 44 (2,45) | 1,15 | 0,75–1,77 |

12c. Naiset (N=2 129, 140 sairastunutta).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 42 (5,36) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 57 (6,51) | 1,04 | 0,68–1,59 |
| 1,0–1,4 | 25 (9,36) | 1,30 | 0,77–2,20 |
| 1,5–1,9 | 7 (7,14) | 1,41 | 0,62–3,22 |
| ≥2,0 | 9 (8,65) | 1,74 | 0,81–3,73 |

12d. Naiset (N=2 129, 140 sairastunutta). Kolme voimakkaimmin altistuneiden ryhmää yhdistetty.

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 42 (5,36) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 57 (6,51) | 1,04 | 0,68–1,58 |
| ≥1,0 | 41 (8,74) | 1,38 | 0,86–2,22 |

SES-luokkaan 5, eli työntekijät, rajatun aineiston tulokset eivät poikenneet koko aineiston tuloksista kuten ei myöskään ennen vuotta 1935 syntyneiden osa-aineistossa (Liitetaulukot 2a ja 2b). Sen sijaan vuonna 1935 tai myöhemmin syntyneillä havaittiin kolmessa altistuneiden luokassa neljästä voimakkaampi yhteys lyijyaltistumisen ja Alzheimerin taudin välillä koko monitorointiaineistoon verrattuna (Liitetaulukko 2c).

Myös tässä yhtenä herkkyysanalyysinä rajattiin aineisto syntymävuosiin, joissa Alzheimerin taudin seuranta toteutui paremmin eli tutkittavien iät vastasivat paremmin Alzheimerin taudin sairastumisikää rekisterivuosina 1999–2014 (Liitetaulukko 2d). Vuosina 1924–1940 syntyneet olivat Alzheimerin taudin seurannan alkaessa 59–75 -vuotiaita ja sen päättyessä 74–90 vuotiaita. Tässä osa-aineistossa (n=5 020, 29% koko aineistosta) ilmaantui 446 (79% kaikista sairastuneista) Alzheimerin tautia ja siinä havaittiin

lyijyaltistumisella tilastollisesti merkitsevä yhteys Alzheimerin tautiin kolmessa altistumisluokassa neljästä. Kahteen ylimpään luokkaan liittyi 1,6-kertainen sairastumisen vaara.

4.3 Liuotinkohortti: Parkinsonin taudin tutkimus

Parkinsonin tautiin sairastui noin yksi prosentti tutkittavista. Sairastuvuus oli vertailuryhmässä (1,1%) yleisempää kuin monitoroiduissa (0,8%; Taulukko 3). Tutkimusryhmässä oli enemmän kuolemia kuin vertailuryhmässä. Seuranta jäi kesken 65%:lla monitoroiduista ja 67%:lla vertailuryhmästä Parkinsonin taudin seurannan sulkeutuessa.

Taulukko 13. Liuotinkohortti: Parkinsonin taudin seurannan päättymisen monitoroiduilla ja vertailuryhmässä.

| Seurannan päättymissy | Monitoroidut (8 590) | | Vertailuryhmä (16 696) | |
|---------------------------|----------------------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Parkinsonin tauti | 65 | 0,8 | 179 | 1,1 |
| Kuolema | 2 311 | 26,9 | 4 151 | 24,9 |
| Muutto ulkomaille | 16 | 0,2 | 60 | 0,4 |
| 85-vuoden ikä | 598 | 7,0 | 1 111 | 6,7 |
| Seurannan viimeinen päivä | 5 600 | 65,2 | 11 195 | 67,1 |

Liuotinkohortissa selvitettiin kloorihiilivetyliuottimille ja aromattisille liuottimille altistuneiden työntekijöiden sairastuvuutta Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin. Monitoroitujen sisäisessä tarkastelussa muodosti tutkittavalle liuotinryhmälle altistumattomat tai väin vähän altistuneet sisäisen vertailuryhmän. Useimmat yhden liuotinryhmän vertailuryhmään kuuluvat olivat siten altistuneita jollekin toisen liuotinryhmän liuottimista, mutta malleissa vaikoitiin vastavuoisesti altistuminen toisen liuotinryhmän liuottimille. Tällöin vertailuryhmään kuului käytännössä kummankin liuotinryhmän vähän tai ei lainkaan altistuneet.

Taulukko 14. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus kloorihiilivetyliuottimille (CHC) ja aromaattisille liuottimille (ARHC) altistuneilla työntekijöillä liuottimien biomonitorointiaineistossa. Vain monitoroidut. Suhteellisen vaaran malli. Vaikointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, sosioekonominen asema (5 luokkaa), ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoivien osuus.

14a. Koko seuranta-aineisto (N=8 590, 65 sairastunutta).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC ei tai vähäinen | 40 (0,59) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 12 (1,39) | 1,61 | 0,77–3,36 |
| CHC voimakas | 13 (1,41) | 1,61 | 0,78–3,34 |
| ARHC ei tai vähäinen | 48 (0,92) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 10 (0,62) | 1,05 | 0,49–2,23 |
| ARHC voimakas | 7 (0,41) | 0,72 | 0,31–1,72 |

Kohtalaiseen tai voimakkaaseen kloorihiilivetyliuotin altistumiseen liittyi 1,6-kertainen Parkinsonin taudin riski vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna (Taulukko 14a). Kun vertailuryhmään jätettiin lisäksi altistuminen aromaattisille hiilivetyliuottimille, olivat kloorihiilivetyaltistumisen riskitiheyksien suhteet hieman korkeampia (HR piste-estimaatit 1,67 ja 1,68). Käytännössä altistuminen aromaattisille hiilivedyille ei liittynyt Parkinsonin tautiin ja niitä voidaan tässä aineistossa pitää negatiivisena kontrollina.

Miehillä liittyi voimakkaaseen (HR 4,92; LV: 1,66–2,68) ja kohtalaiseen altistumiseen (HR 2,39; LV: 0,65–2,68) kloorihiilivetyliuottimille selvästi suurentunut Parkinsonin taudin riski.

Etenkin aromaattisille hiilivetyliuottimille altistuneita sairastuneita naisia oli liian pieni määrä (kahdessa altistuneiden luokassa yhteensä 7 naista) mielekkäisiin analyysiin.

14b. Miehet. (N=5 465, 31 sairastunutta).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai vähäinen | 20 (0,43) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 4 (0,97) | 2,39 | 0,70–8,17 |
| CHC voimakas | 7 (1,72) | 4,92 | 1,66–14,6 |
| ARHC Ei tai vähäinen | 21 (0,68) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 5 (0,41) | 0,87 | 0,30–2,52 |
| ARHC voimakas | 5 (0,44) | 1,07 | 0,36–3,16 |

14c. Ulkoinen vertailuryhmä. Koko aineisto. (N=25 283; 244 ilmaantunutta Parkinsonin tautia).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Vertailuryhmä | 179 (1,07) | 1,0 | Vertailu |
| Monitoroitu | 65 (0,76) | 0,64 | 0,41–0,98 |
| CHC Ei tai lievä | 219 (0,93) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 12 (1,37) | 1,48 | 0,74–2,96 |
| CHC voimakas | 13 (1,40) | 1,52 | 0,77–3,00 |
| ARHC Ei tai lievä | 227 (1,04) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 10 (0,61) | 1,04 | 0,50–2,17 |
| ARHC voimakas | 7 (0,40) | 0,74 | 0,32–1,73 |

Riskitiheyksien suhteet olivat sisäiseen vertailuun nähden hieman alhaisempia käytettäessä ulkoista vertailuryhmää. Toisaalta luottamusvälit olivat kapeampia suuremman aineistokoon vuoksi (Taulukot 14a ja 14c).

Kloorihiilivetyliuottimille altistumisen yhteys Parkinsonin tautiin oli voimakkaampi SES-luokassa 5 (työntekijät) ja seurannan kattavuuden perusteella syntymävuosirajatuissa

aineistoissa kuin koko aineistossa. Riskitehtävien suhteet olivat molemmissa osa-aineistoissa noin 2-kertaisia ja lähellä tilastollista merkitsevyyttä lievästi ti ei lainkaan altistuneisiin verrattuna. (Liitetaulukot 3a–3c)

4.4 Liuotinkohortti: Alzheimerin taudin tutkimus

Alzheimerin tautiin sairastui neljä prosenttia tutkittavista sekä tutkimusryhmässä että vertailuryhmässä (Taulukko 15). Kuten Parkinsonin taudin seurannassa, oli tutkimusryhmässä enemmän kuolemia kuin vertailuryhmässä. Seuranta jäi kesken 74%:lla monitoroiduista ja 76%:lla vertailuryhmästä Alzheimerin taudin seurannan sulkeutuessa.

Taulukko 15. Liuottimien biomonitorointiaineisto: Alzheimerin taudin seurannan päättymisen monitoroiduilla ja vertailuryhmässä.

| Seurannan päättymissy | Monitoroidut (7 719) | | Vertailuryhmä (15 023) | |
|---------------------------|----------------------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Alzheimerin tauti | 318 | 4,1 | 602 | 4,0 |
| Kuolema | 1 553 | 20,1 | 2 717 | 18,1 |
| Muutto ulkomaille | 8 | 0,1 | 35 | 0,2 |
| 90-vuoden ikä | 137 | 1,8 | 257 | 1,7 |
| Seurannan viimeinen päivä | 5 696 | 73,9 | 11 402 | 76,0 |

Kohtalainen tai voimakas altistuminen kloorihiilivetyliuottimille tai aromaattisille liuottimille ei liittynyt Alzheimerin tautiin koko seuranta-aineistossa eikä kummallakaan sukupuolella (Taulukot 16a–16c).

Aromaattisille liuottimille altistuneilla havaittiin seurannan kattavuuden perusteella rajatussa osa-aineistossa tilastollisesti lähes merkitsevä 1,45-kertainen Alzheimerin taudin riski syntymävuoden mukaan rajatussa aineistossa.

Taulukko 16. Alzheimerin taudin ilmaantuvuus kloorihillivetyliuottimille (CHC) ja aromaattisille liuottimille (ARHC) altistuneilla työntekijöillä liuottimien biomonitointiaineistossa. Vain monitoroidut. Suhteellisen vaaran malli. Vaikointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, äidinkieli, sekä sosioekonominen asema (5 luokkaa).

Taulukko 16a. Koko seuranta-aineisto (N=7 712; 318 sairastunutta).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai vähäinen | 221 (3,75) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 39 (5,34) | 0,81 | 0,55–1,18 |
| CHC voimakas | 58 (7,39) | 1,19 | 0,86–1,67 |
| ARHC Ei tai vähäinen | 215 (4,67) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 47 (3,13) | 0,92 | 0,65–1,31 |
| ARHC voimakas | 56 (3,48) | 1,07 | 0,77–1,49 |

Taulukko 16b. Miehet. (N=4 909; 127 sairastunutta).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai vähäinen | 102 (2,42) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 13 (3,79) | 1,00 | 0,52–1,93 |
| CHC voimakas | 12 (3,49) | 1,16 | 0,86–1,67 |
| ARHC Ei tai vähäinen | 76 (2,81) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 26 (2,28) | 1,00 | 0,62–1,62 |
| ARHC voimakas | 25 (2,35) | 1,21 | 0,74–1,98 |

Taulukko 16c. Naiset. (N=2 803; 191 sairastunutta).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai vähäinen | 119 (6,03) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 26 (6,72) | 0,72 | 0,45–1,15 |
| CHC voimakas | 46 (10,43) | 1,19 | 0,81–1,75 |
| ARHC Ei tai vähäinen | 139 (7,34) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 21 (5,75) | 0,88 | 0,53–1,45 |
| ARHC voimakas | 31 (7,70) | 0,99 | 0,63–1,54 |

4.5 Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus

KELA:n erityiskorvausoikeuden rekisterissä oli jaksolla 2010–2014 vuosittain noin 1 700 Parkinsonin taudin vuoksi ensimmäisen korvausoikeutensa saanutta henkilöä. Vuotuinen Parkinsonin taudin ilmaantuvuus on kasvanut 1980-luvulta, jolloin oli vuosittain noin 1 300 uutta korvausoikeutta. Sairastuneiden määrän kasvu voi olla suurempaa, sillä 1980-luvulla korvausoikeuden saaneilta puuttui diagnoositiedot kokonaan ja osalla korvausoikeutetuista on ollut joku muu sairaus kuin Parkinsonin tauti.

Vertaamalla korvausoikeuden saaneiden määrää väestön määrään ikäryhmittäin havaitsimme, että Parkinsonin tautiin sairastuneiden aineistosta puuttuu todennäköisesti yli 80 vuotiaita ja erityisesti yli 84-vuotiaita sairastuneita ennen vuotta 2010. Lääkekorvausoikeutta ei tarvita, mikäli sairaus diagnosoidaan henkilön asuessa terveydenhuollon laitoksissa.

Vuosina 2010–2014 oli Parkinsonin taudin vuoksi korvausoikeuden saaneiden mediaanikä 72,3 vuotta ja aritmeettinen keskiarvo 71,8 vuotta. Sairastuneista oli alle 66-vuotiaita eli työikäisiä 25%. Kaikilla oli Parkinsonin diagnoosi.

Miehillä (54%:lla) oli jaksolla 1965–2014 Parkinsonin taudin diagnoositieto useammin kuin naisilla (46%). Tämän löydös selittyy suurelta osin sillä, että miesten osuus korvausoikeutetuista on kasvanut 1960-luvun 39%:sta noin 55%:in 2000-luvulla. Tähän muutokseen lienee syynä naisia nopeampi eliniän kasvu miehillä.

Raportoimme tapaus-verrokkitutkimusten tuloksissa työaltisteista päähypoteesimme mukaisesti havaintomme liuotain- ja metallialtistumisen yhteydestä Parkinsonin ja

Alzheimerin tautiin. Kirjaamme myös sivulöydöksinä tilastollisesti suuntaan tai toiseen merkitsevät löydökset muista FINJEM-tekijöistä.

Naisilla oli lopullisessa aineistossa noin 10%:lla alhaisempi Parkinsonin taudin riski kuin miehillä (OR 0,89; LV 0,85–0,94). Säännölliseen tupakointiin liittyi lähes 40% alentunut Parkinsonin taudin riski ei tupakoviin tai lopettaneisiin nähden (OR 0,62; LV: 0,48–0,80).

Voimakas altistuminen kloorihiilivetyliuottimille (40–670 ppm-vuotta) näytti lievästi suurentunutta, tilastollisesti lähes merkitsevää ristitulosuhdetta Parkinsonin tautiin (Taulukko 17a). Vähäiseen altistumiseen ei liittynyt riskiä.

Analyysit, missä vakioitiin muiden FINJEM-tekijöiden mahdollinen sekoittava vaikutus, viittaavat siihen, että taulukon 17a kloorihiilivetyaltistumisen ristitulosuhteet voivat olla aliarvioita. Voimakkaan CHC altistumisen (40–670 ppm-vuotta) riski kasvoi enimmillään 6,5% ja laski enimmillään 2,1% analyyseissä, missä vakioitiin lisäksi yksi FINJEM-tekijä (muu kuin liuotin) kerrallaan. Keskimääräinen muutos oli 0,2%. Vakioitaessa kahdella eniten negatiiviseen suuntaan (dieselpakokaasut ja seisomatyö) ja kahdella eniten positiiviseen suuntaan sekoittaneella FINJEM -tekijällä (lyijy ja benzo(a)pyreeni) oli ylimmän CHC altistumislukuan OR 1,14; LV: 1,02–1,28. Myös keskimmäisen altistumislukuan (10–39 ppm-vuotta) riski kasvoi tilastollisesti lähes merkitseväksi (OR 1,07; LV: 0,98–1,17).

Taulukko 17. Kumulatiivisen altistumisen yhteys Parkinsonin tautiin liuotinryhmittäin. Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus. Vuosina 1928–1952 syntyneet suomalaiset. Logistinen regressioanalyysi. Vakiointi: Sukupuoli, syntymävuosi, sosioekonominen asema (5 luokkaa), sekä ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoinnin yleisyys.

Taulukko 17a. Kloorihiilivetyliuottimet (CHC)

| Kumulatiivinen | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|----------------------------------|---------------|------|-------------------|
| CHC altistuminen (ppm-vuotta) | | | |
| 0 | 17 072 (32,7) | 1,0 | Vertailu |
| >0–9,9 | 1 419 (31,2) | 0,95 | 0,89–1,02 |
| 10–39 | 1 076 (31,6) | 1,00 | 0,93–1,08 |
| 40–670 | 709 (32,6) | 1,06 | 0,97–1,17 |

Yksittäisiä kloorihiilivetyliuottimista liittyy voimakas altistuminen 1,1,1 -trikloorietaanille (35–355 ppm-vuotta: OR 1,30; LV: 1,12–1,52) sekä metyleenikloridille (30–194 ppm-vuotta: OR 1,16; LV: 1,01–1,33) Parkinsonin tautiin. Sen sijaan trikloorietyleenille tai perkloorietyleenille altistumisen ristitulosuhteet olivat lähellä ykköstä.

Taulukko 17b. Alifaattiset ja alisykliset liuottimet (ALHC)

| Kumulatiivinen ALHC altistuminen (ppm-vuotta) | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|---|---------------|------|-------------------|
| 0 | 17 988 (32,7) | 1,0 | Vertailu |
| >0–9,9 | 1 226 (30,9) | 0,96 | 0,90–1,04 |
| 10–79 | 630 (30,9) | 0,97 | 0,88–1,07 |
| 80–1130 | 432 (31,7) | 1,01 | 0,90–1,14 |

Taulukko 17c. Aromaattiset liuottimet (ARHC)

| Kumulatiivinen ARHC altistuminen (ppm-vuotta) | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|--|---------------|------|----------------------|
| 0 | 14 453 (33,1) | 1,0 | Vertailu |
| >0–9,9 | 4 276 (31,4) | 0,98 | 0,94–1,02 |
| 10–39 | 1 015 (30,4) | 0,94 | 0,87–1,01 |
| 40–2350 | 532 (32,0) | 1,03 | 0,92–1,14 |

Altistuminen alifaattisille ja alisyklisille liuottimille (taulukko 17b) tai aromaattisille liuottimille (taulukko 17c) ei liittynyt Parkinsonin tautiin. Yhdenkään liuotinryhmän tai yksittäisen liuottimen trenditesti ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Altistuminen metalleille tai hitsaushuuruille ei liittynyt Parkinsonin tautiin. FINJEM-matriisissa arvoitujen metallien (arseeni, kadmium, kromi, lyijy, nikkeli ja rauta) ja hitsauksen

ylimpien altistumisloukkien ristitulosuhteet olivat alle ykkösen tai vain hieman yli (ei taulukkoa).

Sivulöydöksenä havaittiin seisomatyölle 18%:lla surentunut Parkinsonin taudin riski.

4.5.1 Ammatteihin liittyvä Parkinsonin taudin riski

Selvitimme alustavasti myös eri ammateissa toimimisen yhteyttä Parkinsonin tautiin. Kelpuutimme tarkasteluun Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksesta ammatit, joissa vuoden 1980 väestölaskennan aktiivien joukossa (N=55 021) oli vähintään 100 verrokkia. Taulukossa 18 on esitetty niiden ammattien yhteys Parkinsonin tautiin, joissa havaittiin suuntaan tai toiseen tilastollisesti merkitsevä yhteys. Viiteen ammattiin liittyi suurentunut Parkinsonin taudin vaara. Nämä ammatit olivat selvästi naisvaltaisia lukuun ottamatta opettajia, joissa naisia ja miehiä oli jokseenkin yhtä paljon. Neljään ammattiluokkaan liittyi alentunut Parkinsonin taudin riski. Niistä kolme oli miesvaltaisia ja yksi naisvaltainen.

Taulukko 18. Ammattien yhteys Parkinsonin tautiin. Logistinen regressio. Vakiointi: sukupuoli ja syntymävuosi. Vuoden 1980 väestölaskennassa on ammatissa tullut olla vähintään 100 verrokkiä ja yhteys Parkinsoniin tautiin on tilastollisesti merkitsevä. Tapausten osuus kaikissa vuoden 1980 aktiiveissa oli 32,65%.

| Ammattiluokka | Tapauksia LKM (%) | Naisia (%) | OR |
|---|----------------------|---------------|------|
| Laborantit ja laboratorioapulaiset | 188 (39,4) | 56,9 | 1,34 |
| Sairaanhoitajat | 252 (37,3) | 96,0 | 1,32 |
| Luokanopettajat, erityisopettajat, muiden oppilaitosten rehtorit, aineopettajat ja lehtorit | 632 (34,3) | 51,1 | 1,20 |
| Sosiaalialan ja lastenpäivähoitotyöntekijät (ei kodeissa) | 698 (38,1) | 89,4 | 1,20 |
| Posti- ja teleliikenteen konttorinhoitajat sekä muut virkamiehet | 278 (39,6) | 69,1 | 1,36 |
| Myyntimiehet, myyntiedustajat | 442 (29,0) | 7,2 | 0,84 |
| Putkityöntekijät | 432 (26,6) | 0 | 0,74 |
| Muovituotetyöntekijät | 174 (24,1) | 40,8 | 0,66 |
| Pakkaajat ja paketoijat ym. | 471 (28,7) | 74,7 | 0,83 |

4.6 Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimus

KELA:n erityiskorvausoikeuden rekisterissä oli jaksolla 2010–2014 vuosittain noin 11 500 Alzheimerin taudin vuoksi ensimmäisen korvausoikeutensa saanutta henkilöä. Korvausoikeutettujen määrä oli paljon pienempi vuosina 1999–2000 (keskimäärin 3200) ja vuosina 2001–2002 (keskimäärin 4400) mutta kasvoi sen jälkeen voimakkaasti ja ylitti 10 000 vuotuisen potilasmäärän vuonna 2008. Alzheimerin taudin vuoksi vuosina 2010–2014 korvausoikeuden saaneiden henkilöiden mediaani-ikä oli vuosina 80 vuotta ja aritmeettinen keskiarvo 79,8 vuotta. Sairastuneista 3,6% oli työikäisiä eli alle 66-vuotiaita.

Ruotsinkielisillä oli noin 30%:lla alentunut Alzheimerin taudin riski suomenkielisiin verrattuna (OR 0,68; LV: 0,64–0,72). Tupakointiin liittyi noin 10%:lla suurentunut riski (OR 1,12; LV: 0,95–1,33). Työntekijöillä (19% korkeampi), yksinäisyrittäjillä (12%) sekä maatalousyrittäjillä (7%) oli suurentunut riski ylempiin toimihenkilöihin verrattuna.

Altistuminen kloorihiilivetyliuottimille liittyi lievästi alentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin kahdessa altistuneiden luokassa kolmesta (Taulukko 19a). OR -piste-estimaatit olivat kuitenkin lähellä ykköstä kaikilla altistumistasoilla. Työaltisteiden sekoittavuustarkastelut viittasivat lisäksi siihen, että ristitulosuhteet voivat olla lievästi yliarvioita (Taulukko 19a). Lisävakiointi yhdellä FINJEM -tekijällä kerrallaan laski voimakkaan altistumisen OR:ä keskimäärin 0,2%. Kaksi voimakkainta negatiivista sekoittavaa FINJEM-tekijää laski OR:ä 2,0% (synteettinen polymeeripöly) ja 1,6% (kylmyys) ja kaksi voimakkainta positiivista sekoittavaa FINJEM-tekijää kasvatti vaarasuhdetta 0,9% (nikkeli) ja 0,7% (selluloosa- tai paperipöly). Kun vakioitiin lisäksi nämä neljä tekijää, pieneni CHC-altistumisen ristitulosuhde 1–2% eri altistumislukissa. Trenditestin tulos viittasi niin ikään alentuneeseen riskiin (p 0,052).

Taulukko 19. Kumulatiivisen altistumisen yhteys Alzheimerin tautiin liuotinryhmittäin. Alzheimerin taudin tapausverrokkitutkimus. Vuosina 1930–1945 syntyneet suomalaiset. Logistinen regressioanalyysi. Vakiointi: Sukupuoli, syntymävuosi, sosioekonominen asema (5 luokkaa), äidinkieli, sekä ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoinnin yleisyys.

Taulukko 19a. Kloorihiilivetyliuottimet (CHC)

| Kumulatiivinen | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|----------------------------------|---------------|------|-------------------|
| CHC altistuminen (ppm-vuotta) | | | |
| 0 | 37 551 (34,1) | 1,0 | Vertailu |
| >0–9,9 | 3 035 (33,3) | 0,94 | 0,90–0,99 |
| 10–39 | 2 521 (36,2) | 1,04 | 0,98–1,10 |
| 40–670 | 1 658 (33,4) | 0,92 | 0,86–0,98 |

Alifaattisille ja alisyklisille liuottimille altistumisen yhteys Alzheimerin tautiin on hyvin samanlainen eri altistumistasoilla kuin kloorihiilivedyillä (Taulukot 19a ja 19b). Kahdessa altistuneiden luokassa kolmesta liittyi altistuminen tilastollisesti merkitsevästi alentuneeseen

seen riskiin. Myös trenditesti viittasi alentuneeseen riskiin (p 0,017). Altistuminen aromaattisille liuottimille (taulukko 19c) ei liittynyt Alzheimerin tautiin.

Taulukko 19b. Alifaattiset ja alisykliset liuottimet (ALHC)

| Kumulatiivinen ALHC altistuminen (ppm-vuotta) | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|---|---------------|------|-------------------|
| 0 | 39 720 (34,0) | 1,0 | Vertailu |
| >0–9,9 | 2 331 (33,9) | 0,92 | 0,88–0,97 |
| 10–79 | 1 385 (35,2) | 0,99 | 0,92–1,06 |
| 80–1130 | 1 060 (34,3) | 0,94 | 0,87–1,02 |

Taulukko 19c. Aromaattiset liuottimet (ARHC)

| Kumulatiivinen ARHC altistuminen (ppm-vuotta) | Tapaukset (%) | OR | 95% luottamusväli |
|---|---------------|------|-------------------|
| 0 | 30 834 (33,8) | 1,0 | Vertailu |
| >0–4,9 | 10 235 (35,2) | 1,01 | 0,98–1,04 |
| 5–149 | 2 189 (34,7) | 0,99 | 0,93–1,04 |
| 150–2350 | 1 238 (34,8) | 0,98 | 0,91–1,05 |

Arseenin ylimmän altistumislukon ($1,5\text{--}69 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vuotta) ristitulosuhde oli 1,08; LV: 1,00–1,18. Altistuminen muille metalleille tai hitsausuuruille ei liittynyt Alzheimerin tautiin.

Trenditestissä ilmeni 20 suuntaan tai toiseen tilastollisesti merkitsevää ($p < 0,05$) yhteyttä. Näistä 18 oli muita kuin liuottimia tai metalleja. Koska KELA:n rekisteri kattaa vain 16 kalenterivuotta on mahdollista, että näistä tuloksista on iso osa sattumalöydöksiä. Altistumiseen muille mineraalipölyille ja rikkidioksidille liittyi tilastollisesti erittäin merkitsevä

($P < 0,001$) positiivinen trendi. Altistumiseen ionisoivalle säteilylle ja toistuville yksipuolisille työliikkeille puolestaan liittyi erittäin merkitsevä negatiivinen trendi ($p < 0,001$).

Analyseissä altistumistasojen mukaan oli samanlainen tilanne kuin trenditestissä. Kaikkiaan 16 FINJEM-tekijän (15 oli muita kuin liuottimia tai metalleja) kohdalla tulokset näyttivät suuntaan tai toiseen merkitseviä tuloksia. Linjassa trenditestin kanssa liittyi altistumiseen rikkidioksidille ja muille mineraalipölyille suurentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin myös kaikissa altistumistasoissa ei altistuneisiin verrattuna. Toistuviin yksipuolisiin työliikkeisiin liittyi alentunut riski kaikilla altistumistasoilla ei altistuneisiin verrattuna. Yhteys oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ylimmällä altistumistasolla. Tälle tekijälle oli altistumisen mittarina pisteytys.

5. POHDINTA

Tässä hankkeessa tutkittiin työaltistumisen yhteyttä Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin. Käytimme kahta lähestymistapaa: a) Seurasimme kohorttitutkimuksissa aivorappeumasairauksien ilmaantumista työntekijöillä, joille oli tehty biologisia altistumismittauksia lyijystä tai liuottimista käyttäen biomonitorointituloksia altistumisen mittarina, sekä b) Tutkimme aivorappeumasairauksien yhteyttä erityisesti altistumiseen liuotinaineille ja metalleille valtakunnallisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa käyttämällä väestölaskentojen ammattitietoja ja FINJEM-työaltistematriisia altistumisen arviointiin.

Havaitsimme Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksessa vakavan rakenneongelman. Altistumisarvioiden laatu poikkeaa merkittävästi syntymävuoden mukaan. Vanhimille syntymäkohorteille on työikäisyyden ajalle vain vähän suoraan väestölaskentojen ammattitietoihin perustuvia altistumistietoja. Rajasimme siksi lopullisista tilastollisista analyyseistä pois ennen vuotta 1928 syntyneet. Rajasimme pois myös vuoden 1952 syntyneet, koska myöhemmin syntyneiden sairastumisikä on selvästi alle mediaani sairastumisiän. Myös Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimuksessa on vastaavat ongelmat. Lisäksi vain 16 vuotta kattava rekisteritieto sairastuneista tekee tulosten tulkinnaasta haasteellisen.

Biomonitorointiaineistojen kohorttitutkimuksissa havaitsimme, että sairauksien seuranta oli kesken useimmilla monitoroiduilla. Yleisesti ottaen havaitut riskiluvut voimistuivat rajattaessa analyysi syntymävuosiin, missä sairauden seuranta oli kattavampi. Pohdimme luvuissa 5.1 ja 5.2 tutkimushypoteesiemme mukaisesti lyijy- ja liuotinainealtistumista koskevat tutkimustulokset. Tulospohdinnan yhteenvedon jälkeen on pohdinta löydöksistämme suhteessa kirjallisuuteen. Luvussa 5.3 pohditaan muiden metallien löydöksiä sekä hypoteeseihin kuulumattomia altisteta. Luvussa 5.4 on pohdintaa aineistomme vahvuuksista ja heikkouksista. Ja lopuksi luvussa 5.5 on suosituksemme.

5.1 Lyijyaltistumisen yhteys Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin: tulosten epidemiologinen ja kirjallisuuspohdinta

Lyijykohortissa sairastui Parkinsonin tautiin 35-vuotisen seurannan aikana 204 monitoroitua eli 1% työntekijöistä. Alzheimerin tautiin sairastui 16-vuotisen seurannan 560 monitoroitua eli 3% työntekijöistä. Lyijyaltistumisella ei havaittu selvää yhteyttä Parkinsonin tai Alzheimerin tautiin, kun analysoimme kaikki kelpoisuusehdot täyttäneet työntekijät. Molemmissa tutkimuksissa havaitsimme noin 1,2-kertaisia, tilastollisesti ei-merkittäviä, riskitiheyksien suhteita kahdessa ylimmässä altistumislukassa (veren lyijypitoisuus 1,5–1,9

$\mu\text{mol/L}$ ja $\geq 2,0 \mu\text{mol/L}$) vähän tai ei lainkaan työssään altistuneisiin (0,0–0,4 $\mu\text{mol/L}$) verrattuna. Pieni aineistokoko johti laajoihin luottamusväleihin.

Sosioekonomiselta asemaltaan työntekijöihin rajatussa osa-aineistossa havaittiin kahdessa ylimmässä altistumislukassa lyijyaltistumisella muuta aineistoa suuremmat riskitehtyysien suhteet Parkinsonin tautiin. Alzheimerin taudissa havaittiin naisilla tilastollisesti ei-merkitsevät 1,4-kertainen riskitehtyysien suhde 1,5–1,9 $\mu\text{mol/L}$ tasolla ja 1,7-kertainen riskitehtyysien suhde $\geq 2,0 \mu\text{mol/L}$ tasolla.

Monitoroitujen työntekijöiden sairastumisen seuranta oli kesken sekä Parkinsonin (63%:lla tutkittavista ei seurannan päättötapahtumaa) että Alzheimerin taudin (73%) osalta. Siksi esimerkiksi havaintomme voimakkaan lyijyaltistumisen alentuneesta Parkinsonin taudin riskistä vuonna 1945 ja sen jälkeen syntyneillä sekä monitorointijakson jälkipuoliskolla 1978–1983 monitoroiduilla saattavat liittyä seurannan keskeneräisyyteen. Seurannan kattavuusongelman merkityksen selvittämiseksi rajasimme Parkinsonin taudin lyijykohorttiaineiston 1924–1942 syntyneisiin, jotka olivat seurannan alussa 38–56 vuotiaita ja sen lopussa 72–90 vuotiaita. Tämäkään rajausta ei taannut täyttää seuranta 85-vuotiaaksi kaikilla tutkittavilla. Joka tapauksessa, kahden ylimmän altistumislukon riskitehtyysien suhteiden piste-estimaatit kasvoivat koko aineistosta havaituista 1,20:stä (1,5–1,9 $\mu\text{mol/L}$) ja 1,17:stä ($\geq 2,0 \mu\text{mol/L}$) 1,32:een ja 1,54:ään. Vaikka syntymävuosirajatussa aineistossa havaitut riskitehtyysien suhteet eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, viittaa havaittu riskitehtyysien kasvu seurannan kattavuuden parantuessa todellisen Parkinsonin taudin riskin mahdollisuuteen.

Seurannan kattavuuden merkityksestä on näyttöä samasta lyijyn biomonitorointiaineistosta tehdystä kahdesta syöväen seurantatutkimuksesta. Anttila (1994) havaitsi lyijyaineiston seurannassa vuosina 1973–1990 kaikkiaan 629 primaarisyöpää. Keuhkosityöpiä havaittiin 121. Samasta aineistosta tehdyssä jatkoseurannassa havaittiin vuosina 1973–2014 liki 8-kertainen primaarisyöpämäärä (4 840), ja yli 5-kertainen (648) keuhkosityöpämäärä (Steenland ym. 2019). Keuhkosityöväen riski osoitti jatkoseurannan trenditestissä voimakasta annos-vasteyhteyttä ($p < 0,0001$). Alkuperäistutkimuksessa ei raportoitu trenditestin tulosta, mutta yhteys oli keskimääräisessä altistumislukassa voimakkaampi kuin ylimässä.

Alzheimerin taudin kohdalla on seurannan huonon kattavuuden lisäksi ongelmana KELA:n rekisterin vain 16 vuoden kattavuus vuoteen 2014 mennessä. On hankala määrittää syntymävuosijaksoa, missä sairastuvuudesta suurin osa sisältyisi vuosiin 1999–2014. Toisaalta vain 3,6% Alzheimeriin sairastuneista oli työikäisiä. Päädyimme siksi rajaamaan herkkyysanalyysin vuosina 1924–1940 syntyneisiin. Vuonna 1924 syntyneet täyttävät 90 vuotta seurannan päättyessä vuonna 2014, mutta ovat jo 75-vuotiaita seurannan alussa. Vuonna 1940 syntyneet puolestaan ovat 59-vuotiaita seurannan alussa ja vasta 74-

vuotiaita seurannan päättyessä. Havaitimme tässä osa-aineistossa selvän ja tilastollisesti merkitsevän yhteyden lyijyaltistumisen ja Alzheimerin taudin välillä. Riskitehtävien suhteet olivat 1,3:n ja 1,7:n välillä kaikissa neljässä vähintään $\geq 0,5\text{--}0,9$ $\mu\text{mol/L}$ altistumisloukassa vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna ja kolmessa altistumisloukassa neljästä oli yhteys tilastollisesti merkitsevä.

Hankkeen tapaus-verrokkitutkimuksissa emme havainneet lyijyaltistumisella yhteyttä suurentuneeseen Parkinsonin tai Alzheimerin taudin vaaraan. Parkinsonin taudin tutkimuksessa olivat kumulatiivisten lyijyaltistumistasojen $>0\text{--}1,2$ $\mu\text{mol/L}$ -vuotta, $1,3\text{--}3,9$ $\mu\text{mol/L}$ -vuotta ja ≥ 4 $\mu\text{mol/L}$ -vuotta ristitulosuhteet välillä $0,93\text{--}0,94$ ja luottamusvälien ylärajat välillä $1,0\text{--}1,03$. Alzheimerin taudin tutkimuksessa olivat vastaavien lyijyaltistumistasojen OR:n piste-estimaatit $1,05$, $1,01$ ja $0,97$. Alimman altistumistasojen tulos oli tilastollisesti lähes merkitsevä, mutta ristitulosuhde laski altistumisen voimistuessa.

Tapaus-verrokkitutkimusten tulokset poikkeavat biomonitorointiaineiston löydöksistä. Yhtenä syynä tähän on ero altistumisen arvioinnissa. Monitorointiaineistossa oli käytettävissä henkilön oma veren lyijymittaustulos. Vaikka lyijy on ainoa FINJEM-tekijä, missä altistumisarvio perustuu biologisiin lyijymittauksiin, niin FINJEM-arvio on silti ammattiloukkatason arvio. Erityisesti, Työsuojelurahaston hankkeessa 113246 (Anttila ym. 2017) havaittiin, että väestölaskentojen ammattitieto on karkea työn altistavuuden mittari ehkä tärkeimmän lyijylle altistavan ammatin, eli akkutyöntekijöiden, kohdalla. Akkutyöntekijät kuuluvat ammattiloukkatutkimuksissa suureksi osaksi laajempaan sähkötyöntekijöiden luokkaan ja heidän osuutensa siellä on arvioitu alle 5%:ksi, joten kynnys altistumisarvion merkitsemiseksi ei ylittynyt. Siksi kaikki akkutyöntekijät ovat FINJEM-arvioissa altistumattomia lyijylle. Metallien valmistuksessa, laivojen valmistuksessa ja autokorjaamoissa työskentelevien kohdalla oli FINJEM-lyijyarvion osuvuus parempi (Anttila ym. 2017). Monitoroituja akkutyöntekijöitä on kaikkiaan noin tuhat 12:lta vuodelta, joten akkutyöntekijöitä on alle 1/2000 yhden väestölaskennan noin 2,1 miljoonan aktiivin joukossa.

Akkutyöntekijöiden altistumisen luokitteluvirhe ei ole sinänsä FINJEM-matriisin syy vaan se johtuu siitä, ettei väestölaskennoissa ole toimialatietoa, millä erottaisi akkutyöntekijät muista sähköalan työntekijöistä.

Yhteenvedon toteamme, että havaitimme lyijyn biomonitorointikohortin seurannassa työssään lyijylle altistuneilla suurentuneen Alzheimerin taudin riskin sekä voimakkaasti lyijylle altistuneilla viitteellisesti suurentuneen Parkinsonin taudin riskin. Tapaus-verrokkitutkimuksissa ei todettu näitä riskejä.

Biomonitoroinnissa todetut kohonneet veren lyijypitoisuudet ovat luotettava indikaattori yksilön altistumisesta tietyssä ajankohtana. Vaikka biomonitoroiduista noin 30%:lla on yksi tai useampi toistomittaus ja noin 90%:lta on tieto monitorointiyösuhteen kestosta (Anttila ym. 2017) ei mittauksista kuitenkaan voi arvioida altistumisen kestoa tai vaihtelua

työssä. Tässä hankkeessa havaittiin yhteydet Alzheimerin tautiin työntekijöillä, joilla veren lyijy oli yli 0,5 $\mu\text{mol/L}$, ja viitteelliset yhteyden Parkinsonin tautiin 1,5 $\mu\text{mol/L}$ tasolta. Keskuhermostovaikutuksia on ilmennyt veren lyijypitoisuudesta 1,4 $\mu\text{mol/L}$ alkaen (Meyer-Baron ja Seeber 2000). Aivosyöpien ilmaantuvuus oli tässä lyijykohortissa koholla tasolta 0,7–1,1 $\mu\text{mol/L}$ alkaen (Anttila ym. 2017).

Parkinsonin taudin osalta ovat löydöksemme sopusoinnussa kirjallisuustietojen kanssa, joiden perusteella ei ole riittävää näyttöä lyijyn tai muiden metallien ja Parkinsonin taudin yhteydestä (Ascherio ja Schwarzschild 2016, Cicero ym. 2017, Gunnarsson ja Bodin 2019). Kuitenkin muutamassa tutkimuksessa on viitettä työperäisen lyijyaltistumisen yhteydestä parkinsonismiin tai Parkinsonin tautiin. Seitsemälle yhdeksästä postityöntekijästä, jotka altistuivat kolmenkymmenen vuoden ajan lyijylle lyijysulfaattiakuista, kehittyi parkinsonismioireet (Kuhn et al., 1998). Parkinson-potilaiden aineistossa havaittiin noin kaksinkertainen riski Parkinsonin taudille korkealle luun lyijypitoisuudelle matalampaan verrattuna (Coon ym. 2006). Toisessa Parkinson potilaiden aineistossa liittyi voimakkaaseen kumulaatiiviseen lyijyaltistumiseen noin kolminkertainen Parkinsonin taudin riski vähemmän altistuneisiin verrattuna (Weisskopf ym. 2010) ja kolmannessa havaittiin muuta aineistoa suuremmat riskit, kun altistumisen kesto oli yli 20 vuotta (Gorell ym. 2004).

Lyijy on raskasmetalli, jolle altistuminen varhaiskehityksessä tai lapsuudessa voi aiheuttaa neurotoksisia vaikutuksia keskuhermostossa (Chin-Chan ym. 2015). Kuitenkin aikuisiän lyijyaltistumisen yhteydestä Alzheimerin tautiin ei ole juuri näyttöä (Mason et al., 2014, Santibáñez ym. 2007, Park ym. 2014, Chin-Chan ym. 2015). Toisaalta yhdessä kohorttitutkimuksessa todettiin, että kohonnut luuston lyijypitoisuus oli yhteydessä huonoon kognitiiviseen suoriutumiseen ikääntyessä (Dorsey et al. 2006). Huolimatta ristiriitaisista tuloksista ihmisillä on eläinkokeista ja soluviljelmässä saatu näyttöä lyijyn vaikutuksista Alzheimerin taudin synnyn keskeiseen mekanismiin eli amyloidin prekursoriproteiinin kertymiseen ja amyloidiplakkien syntyyn (katsaus Chin-Chan ym. 2015) sekä näiden proteiinien epigeneettiseen säätelyyn (Eid ym. 2016). Siten löydöksemme lyijyn ja Alzheimerin taudin yhteydestä saa mekanistista tukea.

5.2 Liuotinainealtistumisen yhteys Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin: tulosten epidemiologinen ja kirjallisuuspohdinta

Liuotinkohortissa sairastui Parkinsonin tautiin 35-vuotisen seurannan aikana 65 monitoroitua eli 0,8% työntekijöistä. Alzheimerin tautiin sairastui 16-vuotisen seurannan 318 monitoroitua eli 4,1% työntekijöistä.

Koko liuotinkohortin analyysissä liittyi kohtalaiseen ja voimakkaaseen altistumiseen kloorihiilivetyliuottimille 1,6-kertainen, mutta tilastollisesti ei-merkitsevä sairastuvuus Parkinsonin tautiin vähän tai ei lainkaan altistuneisiin verrattuna. Sosioekonomiselta asemaltaan työntekijöihin rajatussa osa-aineistossa havaittiin voimakkaasti kloorihiilivedyille altistuneilla 2-kertainen, tilastollisesti ei-merkitsevä riski. Voimakkaaseen altistumiseen liittyi miehillä 5-kertainen riski (riskitiheysuhde 4,92; LV: 1,66–14,6) ja kohtalaisesti altistuneilla ei-merkitsevä 2,4-kertainen riski. Herkkyysanalyysissä havaittiin vuosina 1922–1945 syntyneillä 2,2-kertaiset, tilastollisesti lähes merkitsevät, riskitiheyksien suhteet kummassakin altistumisluokassa. Naisilla ei altistuminen kloorihiilivetyliuottimille liittynyt Parkinsonin tautiin. Altistuminen aromaattisille hiilivedyille ei liittynyt Parkinsonin taudin riskiin.

Liuotinten kohortti on pieni (n=9 010) ja siihen kuuluu kuudesta eri luottimesta monitoroituja työntekijöitä. Yksittäisistä liuottimista vain trikloorietyleenistä (2 981) ja styreenistä (2 571) on monitoroitu yli 2 000 työntekijää. Analysoimme erikseen nämä kaksi liuotinta.

Trikloorietyleenin ensimmäiset biologiset altistumismittaukset tehtiin jo vuonna 1965, joten siitä monitoroidut työntekijät ovat vanhempia kuin muista liuottimista monitoroidut ja siten sopivamman ikäisiä sairauden seurannan kannalta. Trikloorietyleenistä monitoroiduille miehille ilmaantui 10 Parkinsonin tautia, josta 3 oli voimakkaasti altistuneilla ja 7 kohtalaisesti altistuneilla. Yhdistimme nämä luokat tilastollisessa analyysissä. Verrattuna lievästi tai ei lainkaan altistuneisiin havaittiin kohtalaisesti tai voimakkaasti trikloorietyleenille altistuneilla miehillä 5-kertainen Parkinsonin taudin riski. Käytännössä kloorihiilivetyjen suurentunut riski selittyi liki kokonaan altistumisella trikloorietyleenille. Erityisesti, 1,1,1, -trikloorietaanista oli monitoroitu vain 269 työntekijää, joten sen yhteyttä Parkinsonin tautiin ei voi arvioida liuotinkohortissa. Altistuminen styreenille ei liittynyt Parkinsonin tautiin.

Koko liuotinkohortissa ei altistuminen kloorihiilivetyliuottimille tai aromaattisille hiilivedyille liittynyt Alzheimerin tautiin kummallakaan sukupuolella. Samoin sosioekonomiselta asemaltaan työntekijöihin rajatussa osa-aineistossa havaittiin kohtalaisesti tai voimakkaasti kloorihiilivetyliuottimille tai aromaattisille hiilivedyille altistumiselle lähellä ykköstä olevia riskilukuja. Syntymävuosiin 1928–1943 rajatussa aineistossa liittyi kohtalaiseen ja voimakkaaseen altistumiseen aromaattisille liuottimille viitteellinen 1,26-kertainen ja 1,45-kertainen Alzheimerin taudin riski.

Tapaus-verrokkitutkimuksessa liittyi altistumiseen kloorihiilivetyliuottimille tasolla vähintään 40 ppm-vuotta lievästi suurentunut Parkinsonin taudin riski. Yksittäisistä kloorihiilivedyistä havaittiin ylimmässä altistumisluokassa 1,1,1, -trikloorietaanilla (30–335 ppm-vuotta) ja metyleenikloridilla (30–194 ppm-vuotta) suurentunut Parkinsonin taudin riski. Sen sijaan altistuminen trikloorietyleenille ja perkloorietyleenille ei ollut yhteydessä Parkinsonin tautiin.

Trikloorietyleeni ja 1,1,1 -trikloorietaani olivat tässä hankkeessa tärkeimmät hypoteesinmukaiset altisteet Parkinsonin taudille. Havaitimme trikloorietyleenillä liuotinkohortissa 5-kertaisen riskin syntymävuoden mukaan rajatussa aineistossa sekä miehillä, mutta tapaus-verrokkitutkimuksessa ei havaittu yhteyttä Parkinsonin tautiin. Rakenneongelma voi selittää trikloorietyleenin poikkeavan tuloksen liuotinkohortin ja tapaus-verrokkitutkimuksen välillä. Trikloorietyleenille on altistuttu Suomessa jo ennen vuotta 1950. Kumulaatiivisessa altistumisarviossa on vanhimpien syntymäkohorttien altistavasta ajasta suuri osa arvioidun ammattihistorian jaksolta 1950–1967. Ajassa takanevien ammatissa pysymisen painokertoimien käyttö ei välttämättä ole riittävä menettely altistumisen arvioimiseksi tuolle ajanjaksolle ilman lähivuosien väestölaskentaa. Väestölaskennan 1970 painoarvo on erityisen tärkeä: sen vaikutusalue on altistumisarvioissa jakson 1968–1972 lisäksi vuodet 1950–1967. Ongelma on se, että vaikka kaikkien väestölaskentojen ammatitiedot ovat henkilökohtaisia, ovat arviot ammattien ”takanevasta pysyvyydestä” ryhmäkohtaisia tietoja. Emme voi tietää, onko altistavissa ammateissa ollut eroja takanevassa pysyvyydessä tapausten ja verrokkien välillä. Toinen huoli koskee mahdollisia terveysperusteisia ammatinvaihdoksia altistavasta ammatista ei-altistavaan tai pois työelämästä ennen vuotta 1970. Mikäli tällaiset muutokset ovat olleet yleisiä voimakkaasti liuottimille altistuneilla, jotka lisäksi olisivat muita yleisemmin sairastuneet myöhemmin Parkinsonin tautiin, on aineistossamme altistumisen eriävää virheluokitusta, mikä voi pienentää ristitulosuhdetta jopa alle ykkösen.

Metyleenikloridille altistavissa ammateissa oli takaneva ammatin pysyvyys yleisempää (43%:lla oli pysyvyyserroin vähintään 0,6 vuosina 1970–1950) kuin trikloorietyleenille (15%:lla pysyvyyserroin vähintään 0,6) altistavissa ammateissa. Tämä havainto voi osaltaan selittää positiivisen löydöksemme metyleenikloridialtistuneilla ja trikloorietyleenin negatiivisen löydöksen.

Havaitimme tapaus-verrokkitutkimuksessa 1,1,1 -trikloorietaanilla 1,3-kertaisen Parkinsonin taudin riskin tasolla 30–335 ppm-vuotta. Trikloorietaanin käyttö alkoi Suomessa vuonna 1967 ja päättyi vuonna 1995, joten sen altistumisarvioissa ei ole vastaavia rakenneongelmaan liittyviä altistumisarvion ja/tai valikoitumisen epävarmuustekijöitä kuin trikloorietyleenillä.

Yhteenvetona toteamme, että havaitimme liuotinten biomonitorointikohortin seurannassa työssään kloorihiilivedyille altistuneilla työntekijöillä suurentuneen Parkinsonin taudin riskin. Riski selittyi liki kokonaan trikloorietyleenille altistuneiden miesten voimakkaasti suurentuneesta riskistä. Trikloorietyleeni oli 1,1,1 -trikloorietaanin ohella tärkein hypoteesimme mukainen yksittäinen altiste. Trikloorietaanista oli liian vähän biologisia mitauksia tilastollisiin analyyseihin. Tapaus-verrokkitutkimuksessa havaitimme altistumisella 1,1,1 trikloorietaanille ja metyleenikloridille suurentuneen Parkinsonin taudin riskin. Altistuminen trikloorietyleenille ei tapaus-verrokkitutkimuksessa liittynyt Parkinsonin

taudin riskiin. Tämä negatiivinen tulos voi johtua tutkimusaineistomme rakenneongelmasta. Altistuminen aromaattisille hiilivedyille tai alifaattisille ja alisyklisille hiilivedyille ei liittynyt Parkinsonin taudin riskiin.

Tuloksemme viittaavat suurentuneeseen Parkinsonin taudin vaaraan kloorihiilivedyille, erityisesti trikloorietaanille, trikloorietyleenille tai metyleenikloridille altistuneilla henkilöillä. Samansuuntaisia tuloksia on saatu aiemmissakin tutkimuksissa (Guehl ym. 1999, Goldman ym. 2012, Pezzoli ja Cerada 2013, Vlaar ym. 2018). Niin ikään linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa ei altistuminen muille liuottimille liittynyt Parkinsonin tautiin. Tuloksemme saavat tukea aiemmasta löydöksestä, jossa todettiin, että liuotinaineiden aiheuttaman aivosairauden poikkeamat neuropsykologisissa testeissä muistuttavat enemmän Parkinsonin taudissa kuin Alzheimerin taudissa todettavia häiriöitä (Akila ym. 2006).

Syntymävuosiin 1928–1943 rajatussa biomonitorointikohortissa liittyi kohtalaiseen ja voimakkaaseen altistumiseen aromaattisille liuottimille viitteellinen 1,26-kertainen ja 1,45-kertainen Alzheimerin taudin riski. Tapaus-verrokkitutkimuksen löydökset eivät viittaa riskiin kloorihiilivetyliuottimilla tai aromaattisilla hiilivedyillä.

Negatiiviset tai viitteelliset tuloksemme liuotinainealtistumisesta ja Alzheimerin taudista ovat sopusoinnussa kirjallisuudesta havaittavien vaihtelevien löydösten kanssa. Työperäisellä liuotinainealtistumisella on osassa tutkimuksia todettu yhteys Alzheimerin tautiin (Kukull ym. 1995), kognitiivisen toimintakyvyn heikentymiseen (Letellier ym. 2020) tai dementiaan (Killin ym. 2016, Koeman ym. 2015, Santibáñez ym. 2007), mutta osassa yhteyksiä ei ole todettu (Graves ym. 1998, Palmer ym. 1998). Vaikka emme havainneet aromaattisilla tai alifaattisilla ja alisyklisillä liuottimilla yhteyttä Parkinsonin tai Alzheimerin tautiin, niin voimakas altistuminen näille liuottimille näyttää kloorihiilivetyjen ohella liittyvän työperäisen aivosairauden syntyyn (Keski-Säntti ym. 2010).

5.3 Muut metallit, hitsaus ja muut kuin hypoteesina olleet FINJEM-altisteet

Altistuminen metalleille tai hitsaushuuruille ei tässä tutkimuksessa liittynyt Parkinsonin tautiin. FINJEM-matriisissa arvoitujen metallien (arseeni, kadmium, kromi, lyijy, nikkeli ja rauta) ja hitsaushuurujen ylimpien altistumisloukkien ristitulosuhteet olivat alle ykkösen tai vain hieman yli (ei taulukkoa). Tulos on saatu pelkästään tapausverrokkitutkimuksista ja rakenneongelma on voinut vaikuttaa myös metallien ja hitsaushuurujen löydöksiin. Aikaisempien tutkimusten perusteella ei ole riittävää näyttöä metallien ja Parkinsonin taudin yhteydestä (Ascherio ja Schwarzschild 2016, Cicero ym. 2017, Gunnarsson ja Bodin 2019).

Tuhohyönteisten torjunta-aineille altistumiseen liittyi tässä hankkeessa viitteellinen, tilastollisesti lähes merkitsevä, Parkinsonin taudin riski. Löydös on sopusoinnussa aiemmissa tutkimuksissa torjunta-aineista havaittujen positiivisten löydösten kanssa (Moretto ym. 2013, Gunnarsson ja Bodin 2017 ja 2019). Tälle kemikaaliryhmälle altistutaan Suomessa liki yksinomaan maatalousalan ammateissa. Maatalousammateissa toimineiden lukumäärä on pudonnut 1950-luvulta 1970-luvulle noin kolmannekseen. Meidän ei ollut mahdollista tunnistaa henkilöitä, jotka olivat siirtyneet pois maataloudesta tuona aikana. Tapaus-verrokkiaineistoon voi siten kuulua jopa kolminkertainen määrä maatalouden parissa työskennelleitä ja vuosina 1950–1969 torjunta-aineille altistuneita henkilöitä. Tämä kato / altistumisen virheluokitus vaikuttaa kaikkien torjunta-aineiden havaittaviin tuloksiin. Joka tapauksessa pienentynyt altistuneiden määrä lisää tuloksen epävarmuutta laventamalla ristitulosuhteen luottamusväliä.

Torjunta-ainealtistumisen yhteydestä Alzheimerin taudin riskiin on melko vahvaa näyttöä (Hayden ym. 2010, katsaus Killin ym. 2016). Sienitautien torjunta-aineiden on osoitettu muuntogeenisillä hiirillä lisäävän Alzheimerin taudin keskeisiä patofysiologisia muutoksia, kuten amyloidikertymiä sekä neuroinflammaation viittaavaa mikroglian ja astroosyyttien aktivaatiota (Lafon ym. 2020). Tuloksemme ovat ristiriidassa aiempien tutkimusten kanssa, sillä emme havainneet millään torjunta-aineryhmällä yhteyttä Alzheimerin tautiin. Alzheimerin taudin vain 16 vuoden tapausaineisto sekä maatalousammattien liki 70%:n puuttuminen vuosien 1950–1969 ammattihistoriasta selittänevät poikkeavat löydökset. Lisäksi altistumisen taso lienee matalampi pohjoisessa Suomessa kuin tropiikissa/subtropiikissa ja voimakkaasti teollistuneessa maataloudesta.

Sivulöydöksenä havaitsimme Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksessa selvän yhteyden seisomatyön ja Parkinsonin taudin välillä. Seisomatyön yhteyttä Parkinsonin tautiin ei ole tiettävästi tutkittu aiemmin eikä meillä ei ole löydökselle selitystä. Analyysissä oli vakioitu sosioekonominen asema ja tupakointi. Vakioitu ristitulosuhte oli toiseksi korkein 1,1,1 -trikloorietaanin jälkeen, joten havainto ei selity myöskään millään muulla yksittäisellä FINJEM-tekijällä. Seisomatyö koostuu seisoma-asennossa tehtävästä työstä, missä vartalon asento voi vaihdella. Ammattikohtaiset luokitukset on saatu kyselytutkimuksista vastaajien subjektiivisista arvioista. Altistavaksi katsotaan ammattiluokka, missä vähintään 10% työntekijöistä tekee seisomatyötä vuositasolla joko erittäin usein tai usein. Seisomatyötä tehdään seuraavissa yleisissä FINJEM-ammattiluokissa: lääkärit, hammaslääkärit, sairaanhoitajat, apuhoitajat ja lääkintävahtimestarit, luokanopettajat, koneenasentajat, sähköasentajat, puhelin- ja linja-asentajat, maalarit, lakkaajat ja lattiantekijät, suurtalouksien hoitajat, keittiöapulaiset sekä parturit ja kampaajat.

Alzheimerin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen tapausaineisto oli 16 kalenterivuodelta 1999–2014. Siksi tuloksiin on suhtauduttava varauksella. Tutkimuksessa havaittiin suurentuneita ristitulosuhteita seuraavien FINJEM-tekijöiden ylimmissä altistumislukissa

(sulkeissa merkitty, mikäli riski koholla useammassa kuin yhdessä altistumisluokassa): benzo(a)pyreeni, detergentit (2 ylintä luokkaa neljästä), muut mineraalipölyt (kaikki 3 luokkaa), selluloosa- tai paperipöly (kaikki 3 altistumisluokkaa), rikkidioksidi sekä haihtuvat rikkiyhdisteet. Muiden mineraalipölyjen ja rikkidioksidin positiiviset löydökset havaittiin myös trenditestissä.

Rikkialtistumiselle ei ole tutkimuksessamme kahta riippumatonta suurentunutta riskiä, sillä rikkidioksille ja haihtuville rikkiyhdisteille altistutaan muuten täysin samoissa ammateissa, mutta kolmessa maatalousalan ammatissa vain haihtuville rikkiyhdisteille.

5.4 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksessa käytettiin lyijylle ja liuotinaineille kahta lähestymistapaa: valtakunnalliset tapaus-verrokkitutkimukset, joiden aineistokoko on suuri ja niissä on arvioitu 63:n FIN-JEM-tekijän yhteys Parkinsonin ja Alzheimerin taudin riskiin, sekä lyijyn ja liuotinaineiden biomonitorointiaineistojen seurantatutkimukset. Muita altisteita tutkittiin vain tapaus-verrokkitutkimuksessa.

Tapaus-verrokkitutkimuksen yleisiä ongelmia ovat: 1) tapauksilta ei saa yhtä luotettavaa altistumistietoa kuin verrokeilta ja 2) tapausten ja verrokkien osallistumisaktiivisuus voi poiketa kyselytutkimuksissa (Rothman ym. 2008). Tässä hankkeessa ei näillä ongelmilla ole juuri merkitystä, koska sekä tapausten että verrokkien väestölaskentatiedot on rekisteröity vuosia tai vuosikymmeniä ennen sairastumista. Vain yksittäiset ihmiset olivat kieltäneet tietojensa tutkimuskäytön eli osallistumisaktiivisuus oli lähes 100%. Tapausten ja verrokkien altistuminen arvioitiin identtisillä säännöillä täsmälleen samojen rekisteritietojen perusteella koko tutkimusaineistolle samanaikaisesti. Altistumisarviot olivat tapauksilla ja verrokeilla yhtä kattavia, sillä saimme liki kaikilta tutkittavilta tiedot altistumisesta viranomaisten ylläpitämistä valtakunnallisista rekistereistä. Tosin, aivorappeumasairauksiin sairastuneet ovat voineet ei sairastuneita yleisemmin jäädä pois työelämästä joitakin vuosia ennen sairauden rekisteröintiä, jolloin altistumisarvioon voi tulla systemaattista virhettä. Tätä virhettä pyrittiin vähentämään käyttämällä vähintään 5 vuoden viivettä ennen sairauden toteamista ja verrokiksi valintaa.

Näinkin suurten tutkimusten toteuttaminen muuten kuin tapaus-verrokkiasetelmassa ja käyttämällä valtakunnallisia rekistereitä sairaus- ja altistumistietolähteenä olisi haastavaa ja kallista. Harvinaisten sairauksien kohdalla ei etenevä kohorttitutkimus ole kovin tehokas ja kestäisi vuosikymmeniä ilman aiempia rekisteritietoja (Rothman ym. 2008, Hidajat ym. 2008). Historiallinen kohorttitutkimus, missä altistumisen arviointi ja sairauden seuranta tehdään jälkikäteen rekisteritietojen avulla, olisi ollut mahdollista. Aineistokoko olisi tällaisessa kohorttitutkimuksessa ollut monikymmenkertaisesti suurempi kuin käsillä olevassa hankkeessa.

Erityisen hyvä ominaisuus Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksessa on, että tutkimuksessa voitiin arvioida kaikille tutkittaville ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoinnin yleisyys. Säännölliseen tupakointiin liittyi noin 45% alentunut Parkinsonin taudin riski. Löydös on hyvin sopusoinnussa kirjallisuudessa havaittujen yhteyksien kanssa ja osoittaa siten tupakointitiedon luotettavuutta. Koska esimerkiksi kloorihiilivetyliuottimille altistutaan erityisesti teollisen työn ammateissa, vaikutti vakiointi Parkinsonin taudin tärkeimmillä ja yleisillä riskitellijöillä, tupakoinnilla ja sosioekonomisella asemalla, selvästi tuloksiin. Ilman verraten hyvänlaatuista tietoa näistä tekijöistä, olisi kloorihiilivetyjen tulokset sekoittuneet kohden ykköstä eli tutkimus olisi kärsinyt negatiivisesta sekoittuvuudesta.

Biomonitorointiaineistot ovat pieniä. Niiden hyvä puoli on yksilöllinen verestä mitattu altisteen pitoisuus tai virtsasta mitattu kemikaalin aineenvaihduntatuotteen pitoisuus. Altistuminen on todettu ennen sairauden seurannan alkua. Biomonitorointiaineistot ovat sosioekonomiselta asemaltaan yhtenäisempiä kuin yleinen väestö eikä niissä vakiointi tupakoinnilla juuri vaikuttanut tuloksiin. Valittu ulkoinen väestövertailuryhmä osoittautui heikoksi vertailuryhmäksi, koska tutkimus- ja vertailuryhmä poikkesivat toisistaan selvästi sosioekonomiselta asemaltaan ja aktiivisuudeltaan väestölaskennoissa. Vertailuryhmän sairastuvuus Parkinsonin tautiin oli 35% alhaisempi kuin monitoroiduilla. Mitä ilmeisimmin kyseessä on klassinen ”terve työntekijä” -vaikutus (Rothman ym. 2008). Päädyimme tästä syystä käyttämään tilastoanalyseissä monitorointikohorttien sisäistä vertailuryhmää.

FINJEM -työaltistematriisi tarjosi tapaus-verrokkitutkimuksemme tiedot altistumisesta kymmenille työaltisteille yhdistämällä aineisto väestölaskentojen 1970–2008 ammattitietoihin. Pyrimme arviomaan altistumista vuodesta 1950 alkaen olettamalla vuoden 1970 ammatti pysyväksi, vuodesta 1950 alkaen tai välillä 1950–1969 alkaen vuodesta, jolloin henkilö täytti 20 vuotta. Käytimme kuitenkin ammatin pysyvyyteen ajassa taaksepäin alenevia todennäköisyyksiä.

Tutkimusaineistoon saatiin suoraan lähivuoden väestölaskentaan perustuvia altistumisarviota 41 vuodelle ajalla 1968–2008. Tämä osoittautui kuitenkin liian lyhyeksi ajanjaksoksi, kun pyrimme arvioimaan altistumista koko työikäisyydelle eli noin 45–46 vuoden ajalle tutkittavan ollessa 20–65 -vuotias. Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin sairastutaan vanhana. Molemmissa sairauksissa on lisäksi laaja sairastuneiden ikäkirjo – hyväksyimme Parkinsonin taudin tutkimukseen tapauksiksi henkilöt, jotka olivat sairastuneet 45–84 vuotiaina 35 vuoden jaksolla 1980–2014. Nämä seikat tarkoittavat, että meillä olisi tullut olla kattavat altistumistiedot vuosille 1916–2008 eli yli 90 vuoden ajalta, jotta jokaiselle tutkimusehdot täyttäneelle tapaukselle ja verrokkille olisi voinut arvioida altistumisen koko työikäisyyden ajalle. Vanhimmat (84-vuotiaat) vuoden 1980 tapaukset ja heidän verrokkinsa olivat 20-vuotiaita vuonna 1916. Vuoden 2014 tapauksien ja heidän verrokkiensa

altistumista seurattiin pisimmillään vuoteen 2008 asti, koska käytimme vähintään viiden vuoden viiveoletusta.

Parantaaksemme altistumisen arvioinnin laatua rajasimme Parkinsonin taudin analysoitava aineistosta pois ennen vuotta 1928 syntyneet, jolloin iäkkäimmät tutkittavat olivat 22-vuotiaita ja siis työuran alkutaipaleella vuonna 1950. Suljimme pois myös vuoden 1952 jälkeen syntyneet, koska nuorimpien kohorttien jäsenistä suuri osa ei ehdi sairastua vuoteen 2014 mennessä. Molemmat rajaukset ovat silti kompromisseja, koska analysoitavan aineiston koko oli pidettävä riittävän suurena. Käsityksemme mukaan havaituissa tuloksissa voi olla virhettä kumpaan suuntaan hyvänsä – kullekin FINJEM-tekijälle altistavien ammattien yleisyyden kehityksen mukaan.

Alzheimerin taudin kohdalla on varhaisin työikäisyysvuosi 1930, mutta lyhyt KELA:n rekisteritiedon kattavuus haittaa tutkimuksen laatua.

Tutkimuksiin, missä altistumisen arviointi perustuu työaltistematriisiin ja kun altistumisen todennäköisyys on alhainen, liittyy harhan mahdollisuus (Burstyn ym. 2012). Harhan suuntaa on lisäksi vaikea arvioida. Kyseisessä artikkelissa kehoitetaan vertaamaan ammattiluokkia, joissa altistumisen todennäköisyys poikkeaa. Altistumien todennäköisyys on altistumistason ja keston ohella kumulatiivisen altistumisarvion tärkeä elementti. Me ja oimme kloorihiilivetyliuottimien kumulatiivisen altistumisen neljään luokkaan, missä altistumisen todennäköisyydet kasvoivat nolasta noin 10%:iin. Tietysti myös altistumisen voimakkuudessa ja kestossa oli samansuuntaiset erot altistumisloukkien välillä. Havaitimme lievästi suurentuneen Parkinsonin taudin riskin vain kloorihiilivetyjen ylimmässä altistumisloukassa. Samoin yksittäisistä kloorihiilivedyistä havaitimme lisääntyneen riskin altistumisella 1,1,1 -trikloorietaanille tai metyleenikloridille vain ylimmässä altistumisloukassa. Nämä ylimpien altistumisloukkien havainnot tuovat uskottavuutta löydöksiin. Sen sijaan esimerkiksi sairaanhoitoammateissa havaittava yliedustus Parkinsonin taudin tapauksissa (Taulukko 19) liittyy varmasti johonkin muuhun tekijään kuin ammattiloukan hyvin harvinaiseen (todennäköisyys 0,3%) altistumiseen kloorihiilivedyille. Syynä voi olla esimerkiksi hyvin alhainen tupakoivien osuus sekä oletettavasti keskimääräistä pidempi elinikä.

Parkinsonin taudin indikaattorina olleiden KELA:n korvausoikeustietojen laatu oli 1980-luvulla ja 1990-luvun alkupuoliskolla heikompi kuin myöhempinä vuosina. Rekisteröitynyt tietoon ei ollut liitetty diagnoosia. Diagnooseja alettiin kirjata rekisteriin asteittain 1990-luvulla. Parkinsonin taudin kanssa samassa korvausoikeusluokassa oli aluksi noin 5% muita diagnooseja. Näiden osuus pieneni kuitenkin 2000 luvulla. On mahdollista, että 1980-luvun korvausoikeutetuissa on yli 5% muita kuin Parkinsonin tautiin sairastuneita. Tällainen sairauden virheloukitus laimentaa lievästi todellisten riskitekijöiden tuloksia. Tämä harhan merkitys kuitenkin väheni samalla, kun rajasimme lopullisen analysoitavan

tutkimusaineiston vuosina 1928–1952 syntyneisiin altistumisen arvioinnin laadun perusteella.

Lopulliseen analysoitavaan aineistoon on edelleen jäänyt iäkkäimpien Parkinsonin tautiin sairastuneiden vaje. On epäselvää, poikkeako vaje altistuneiden ja altistumattomien välillä tai vaikkapa sosioekonomisen aseman mukaan. Joka tapauksessa, Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimuksen kloorihiilivedyn (CHC) tulos ei muuttunut käytännössä lainkaan (OR kasvoi maksimissaan 0,04%) 1928–1952 syntyneiden aineistossa, kun rajasimme aineiston alle 80-vuotiaana sairastuneisiin ja heidän verrokkeihinsa.

Käsityksemme mukaan liittyy molempiin tapaus-verrokkitutkimuksiin myös sairaustiedon kattavuuteen liittyvä rakenneongelma (Luku 3.6.2). Peruteeksi tälle väittämälle peilaamme tutkimusta kuvitteelliseen, mutta toteutettavissa olevaan kohorttitutkimukseen. Parkinsonin taudin tapausjoukko on identtinen kuvitteellisen toteutettavissa olleen, vuosina 1896–1969 syntyneiden suomalaisten historiallisen kohorttitutkimuksen ilmaantuvien Parkinsonin tautien kanssa. Käytimme tapaus-verrokkitutkimuksissa ilmaantuvuustiheystantaa. Siksi Parkinsonin taudin tapaus-verrokkiaineistoa voidaan pitää vuosina 1896–1969 syntyneiden suomalaisten toteutettavissa olevaan historialliseen kohorttiin upotettuna tapaus-verrokkitutkimuksena, missä kohortin seuranta on sulkeutunut vuonna 2014.

Siinä, missä altistumisen arviointi parantuu vanhimmissa syntymävuosista vuonna 1950 ja myöhemmin syntyneisiin, heikkenee sairauden seurannan kattavuus jo 1930-luvun alkupuolelta. Aineistossamme ei käytännössä ole syntymävuosia, joissa olisi sekä hyvälaatuinen altistumisarvio että riittävä sairauden seuranta. Tähän raporttiin valittu rajaus 1928–1952 syntyneisiin on kompromissi luotettavan altistumisarvion ja kattavan seurannan vaatimusten välillä.

5.5 Jatkosuosituksiset

Tapaus-verrokkitutkimusten rakenneongelman ja biomonitointikohorttien seurannan keskeneräisyyden vuoksi ovat tuloksemme alustavia, eikä niiden perusteella voi antaa suosituksia työsuojeluun. Samasta syystä suosittelemme jatkotutkimuksia noin vuonna 2040–2045. Jatkotutkimusten myötä on mahdollista saada luotettavampi kuva liuotainaineiden, lyijyn ja muiden metallein yhteydestä Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin.

Lyijyaltistuneilla on todettu mm. suurentunut syöpäriski (Anttila ym. 2017) ja suurentunut keuhkosyövän, keuhkohtaumataudin, iskeemisen sydänsairauden sekä aivohalvauksen aiheuttama kuolleisuus (Steenland ym. 2017) ja heikentynyt miehen hedelmällisyys (Sallmén 2000). Liuotainaineiden löydöksiä ovat mm. altistumisen aiheuttama aivosairaus (Keski-Säntti ym. 2010), suurentunut keskenmenovaara altistuneilla naisilla (Lindbohm ym. 1990) ja altistuneiden miesten puolisoilla (Taskinen ym. 1989), alentunut hedelmällisyys altistuneilla näistyöntekijöillä (Sallmén ym. 1995a), suurentunut syöpävaara

trikloorietyleenille altistuneilla (Hansen ym. 2013). Näin ollen on perusteita työsuojeluun saatu tutkittaessa muita sairauksia.

5.5.1 Biomonitorointiaineistojen jatkoseurantatarve ja ajankohta

Havaitsimme, että aivorappeumasairauksien seuranta oli selvästi kesken lyijyn ja liuotainaineiden kohorttitutkimuksissa. Parkinsonin taudin tutkimuksessa oli yli 60% tutkittavista seurannan sulkeutuessa alle 85-vuotiaita ja elossa. Tämän ryhmän mediaani-ikä oli 65 vuotta. Parkinsonin tautia ilmaantuisi elämänaikana arviolta vielä noin 100:lle monitoroidulle ja 200:lle vertailuryhmän henkilölle ennen 85-vuoden ikää. Alzheimerin taudin osalta seuranta jäi kesken yli 70%:lla tutkittavista. Ennen 90 vuoden ikää ilmaantuisi Alzheimerin tauti arviolta vielä noin 600:lle monitoroidulle ja 1200 vertailuryhmän henkilölle. Alzheimerin taudin rekisteritiedot alkavat vuodesta 1999 ja seuranta alkoi 15–24 vuotta tutkittavien ensimmäisen mittauksen jälkeen. Alzheimerin taudin ilmaantuvuutta voitiin seurata 16 vuoden ajan, mikä on liian lyhyt aika saraudelle, missä sairastuneiden keski-ikä on 80 vuotta.

Tutkimuksia, missä sairauden seuranta on kattava 60%:lla tutkittavista, pidetään laadultaan kyseenalaisina, mutta 70–80%:sti kattava seuranta ei suojaa riittävästi harhalta, mikäli on aihetta epäillä, että seurannan kattavuus liittyy sekä altistumiseen että sairastumiseen (Rothman ym. 2008). Havaitsimme biomonitorointikohorteissa voimakkaampia yhteyksiä syntymävuosirajatuissa osa-aineistoissa, missä seuranta on kattavampi. Tämä havainto viittaa siihen, että löydöksemme ovat aliarvioita sairauden seurannan keskenräisyyden vuoksi ja tukee jatkotutkimustarvetta.

Lyijykohortin havaintomme voimakkaan lyijyaltistumisen mahdollisesta yhteydestä Parkinsonin tautiin ja selvästä yhteydestä Alzheimerin tautiin on syytä varmistaa jatkoseurannassa. Kaikkiaan 85% lyijykohortin vuonna 2014 elossa olleista jäsenistä täyttää 85 vuotta vuoden 2040 loppuun mennessä ja noin 92% vuoden 2042 loppuun mennessä. Parkinsonin taudin jatkoseuranta on riittävän kattava noina vuosina.

Alzheimerin tauti on selvästi yleisempi kuin Parkinsonin tauti ja siihen sairastutaan keskimäärin noin 10 vuotta myöhemmin. Lyijykohortin jatkotutkimus olisi paikallaan noin 2045, jolloin vuonna 1955 ja aiemmin syntyneet ovat täyttäneet 90 vuotta.

Liuotinkohortista ovat trikloorietyleenistä monitoroidut muita vanhempia, jolloin siitä monitoroiduille saattaa Parkinsonin taudin jatkoseuranta onnistua jo vuonna 2035 – muille liuottimille jatkoseuranta on paikallaan 2040-luvun alussa. Alzheimerin taudin seuranta noin 2045–2050, jolloin koko kaikkien liuottimen seuranta voidaan pitää riittävän kattavana.

On hyvä myös pyrkiä yhteistutkimuksiin sellaisten maiden kanssa, joilla on vastaavia biomonitorointiaineistoja. Esimerkiksi Hansen ym. (2013) on Tanskan, Suomen ja Ruotsin yhteistutkimus trikloorietyleenin syöpävaarasta ja Steenland ym. (2017 ja 2019) ovat kolmen tai kahden maan yhteistutkimuksia lyijyaltistuneiden kuolleisuudesta (2017) ja syövän ilmaantumisesta.

5.5.2 Uusien tapaus-verrokkitutkimusten tarve ja ajankohta

Rakenneongelman ratkaisuksi on vaihtoehto tehdä uusi vastaavanlainen Parkinsonin taudin tapaus-verrokkitutkimus noin 2040–2045, jolloin tutkimuksen voisi rajata 1935–1955 (sairastuneiden rekisteritiedot vuoden 2040 loppuun) tai 1940–1960 syntyneisiin (sairastuneiden tiedot vuoden 2045 loppuun). Taulukon 5 perusteella oli 31 syntymävuoden aineistokoko suurimmillaan noin 85 000 (tapauksella kaksi verrokkia). Parkinsonin tautiin sairastuneiden määrä on kasvanut viime vuosina. Arvioimme, että rajauksella 1940–1960 syntyneisiin tulisi vastaavan tapaus-verrokkitutkimuksen aineistokooksi noin 65 000 henkilöä. Tutkittavat olisivat korkeintaan 28-vuotiaita vuonna 1968, joten isolle osalle tutkittavista saisi lähivuoden väestölaskentaan perustuvia altistumisarvioita koko työikäisyyden ajalle. Ja 1940-luvun alkupuolella syntyneistäkin isolle osalle työikäisyyttä.

Altistumisen arvioinnin luotettavuuden ja sairaustiedon laadun kannalta on noin vuonna 2045 toteutettava uusi tutkimus parempi.

Alzheimeriin sairastutaan keskimäärin vanhempana kuin Parkinsonin tautiin ja KELA:n rekisteristä saa tiedot ensimmäisestä korvausrekisteröinnistä vuodesta 1999 alkaen. Rekisteröityjä Alzheimerin tautia sairastavia potilaita on noin 8-kertainen määrä Parkinsonin tautiin verrattuna. Kohortti- tai tapausverrokkitutkimukseen riittäisi siten vaikkapa 10 syntymävuosikohorttia. Vuosina 1945–1954 syntyneet täyttävät 90 vuotta viimeistään 2044.

Tutkimusaineistot ja ohjelmakoodit arkistoidaan Työterveyslaitoksen arkistoon mahdollisia jatkotutkimuksia varten. Tutkimusmateriaali myös dokumentoidaan huolellisesti, jotta tulevat tutkijat voivat mahdollisimman jouhevasti toteuttaa jatkotutkimuksia. Raportimme dokumentissa havaitsemamme sudenkuopat. Hankkeen aikana on tehty FINJEM-päivityksiä ja ohjelmakoodia on paikkailtu tilanteen vaatiessa. Ohjelmakoodi on monimutkainen kymmenine altistumisarviointeineen noin 240 altistumismuuttujalle laskentaa kohden. Mahdollisuuksien mukaan testaamme, että joku pystyy ohjelmakoodien avulla luomaan lähtöaineistoista vastaavan tutkimusaineiston kuin nyt analysoitu Parkinsonin taudin lopullinen tapaus-verrokkitutkimusaineisto.

On mahdollista, että 2040-luvulla on FINJEM:stä nykyisestä kehittyneempi versio, sillä Euroopassa on parhaillaan käynnissä muutamia JEM-kehityshankkeita. Hankkeissa ovat mukana monen maan altistumisen arvioinnin huippuasiantuntijat ja huippututkijat.

6. LÄHTEET

Aitio A, Järvisalo J, Riihimäki V, ym. *Altistumismittaukset*. Työterveyslaitos, Helsinki 1985.

Akila R, Müller K, Kaukiainen A, ym. Memory performance profile in occupational chronic solvent encephalopathy suggests working memory dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006; 28: 1307–1326.

von Allmen R, Weiss S, Tevaearai, ym. Completeness of Follow-Up Determines Validity of Study Findings: Results of a Prospective Repeated Measures Cohort Study: Results of a Prospective Repeated Measures Cohort Study. *PLoS ONE* 10(10): e0140817. doi: 10.1371/journal.pone.0140817

Anttila A. Occupational risk of lead and risk of cancer. *Acta Universitatis Tamperensis Ser A Vol 417*. University of Tampere, Tampere, Finland, 1994: 1–86.

Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, ym. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Med* 1995; 37: 797–806.

Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, ym. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 131–136.

Anttila A, Uuksulainen S, Rantanen M, ym. *Lyijyn syöpävaara*. Työsuojelurahasto, Hanke 113246. Helsinki 2017 ISBN. 978-952-5815-29-0 (pdf).

Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1257–1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.

Balestrino R, Schapira AVH. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; 27: 27–42. doi: 10.1111/ene.14108.

Burstyn I, Lavoué J, Van Tongeren M. Aggregation of Exposure Level and Probability into a Single Metric in Job-Exposure Matrices Creates Bias. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 1038–1050. doi:10.1093/anhyp/mes031.

Cicero CE, Mostile G, Vasta R, ym. Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. *Environ Res.* 2017; 159: 82–94. doi: 10.1016/j.envres.2017.07.048.

Coon S, Stark A, Peterson E, ym. Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1872–1876. doi: 10.1289/ehp.9102

Dickerson A, Hansen J, Specht A, ym. Population-based study of amyotrophic lateral sclerosis and occupational lead exposure in Denmark. *Occup Environ Med* 2019; 76: 208–214. doi:10.1136/oemed-2018-105469.

Dorsey CD, Lee BK, Bolla KI, ym. Comparison of patella lead with blood lead and tibia lead and their associations with neurobehavioral test scores. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 489–496. doi: 10.1097/01.jom.0000199678.86629.3b.

Eid A, Bihaghi SW, Renehan WE, ym. Developmental lead exposure and lifespan alterations in epigenetic regulators and their correspondence to biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; 2: 123–131. Published online 2016 Feb 15. doi: 10.1016/j.dadm.2016.02.002.

Ferreira Silva MV, de Mello Gomide Loures C, Vieira Alves LC, ym. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 2019; 26: 33. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y.

Garibotto V, Borroni B, Sorbi S ym. Education and occupation provide reserve in both ApoE ε4 carrier and noncarrier patients with probable Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2012; 33:1037–1042.

Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, ym. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol* 2012; 71: 776–784.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, ym. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650–658.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, ym. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999; 20: 239–247.

Graves AB, Rosner D, Echeverria D, ym. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998; 55: 627–633. doi:10.1136/oem.55.9.627

Guehl D, Bezdard E, Dovero S, ym. Trichloroethylene and parkinsonism: a human and experimental observation. *Eur J Neurol* 1999; 6: 609–611.

Guilarte TR; Gonzales KK. Manganese-induced parkinsonism is not idiopathic Parkinson's disease: environmental and genetic evidence. *Toxicol Sci* 2015; 146: 204–212.

Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 197–209. doi: 0.5271/sjweh.3641.

Gunnarsson LG, Bodin L. Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 337. doi: 0.3390/ijerph16030337.

- Hansen J, Sallmén M, Seldén AI, ym. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 869–877.
- Havulinna A, Tienari P, Marttila R, ym. Geographical variation of medicated parkinsonism in Finland during 1995 to 2000. *Mov Disord* 2008; 23: 1024–1031.
- Hayden KM, Norton MC, Darcey D, ym. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: The Cache County study. *Neurology* 2010; 74: 1524–1530.
- Hidajat M, McElvenny DM, Ritchie P, ym. Lifetime exposure to rubber dusts, fumes and N-nitrosamines and cancer mortality in a cohort of British rubber workers with 49 years follow-up. *Occup Environ Med* 2019; 76: 250–258. doi:10.1136/oemed-2018-105181.
- Hirsch L, Jette N, Frolkis A, ym. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016; 46: 292–300. doi: 10.1159/000445751.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Kauppinen T, Uuskulainen S, Saalo A, ym. Trends of Occupational Exposure to Chemical Agents in Finland in 1950–2020, *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 593–609.
<https://doi.org/10.1093/annhyg/mes090>.
- Keski-Säntti P, Kaukiainen A, Hyvärinen HK ym. Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995–2007: incidence and exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 703–712.
- Killin LO, Starr JM, Shiue JJ, ym. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC geriatrics* 2016; 16: 1–28.
- Koeman T, Schouten LJ, van den Brandt PA, ym. Occupational exposures and risk of dementia-related mortality in the prospective Netherlands Cohort Study. *Am J Ind Med* 2015; 58: 625–635.
- Kuhn W, Winkel R, Voitalla D ym. High prevalence of parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. *Neurology* 1998; 50: 1885–1886.
- Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, ym. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1059–1071.
- Kwakye GF, Paoliello M, Mukhopadhyay S, ym. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease: shared and distinguishable features. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 7519–7540.
- Käypä hoito. Muistisairaudet. Duodecim 2020

- Lahelma E, Rahkonen O, Berg MA, ym. Changes in health status and health behavior among Finnish adults 1978-1993. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23 Suppl 3: 85–90.
- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 59–70. doi: 10.1111/ene.13439.
- Letellier N, Choron G, Artaud F, ym. Association between occupational solvent exposure and cognitive performance in the French CONSTANCES study. *Occup Environ Med* 2020; 77: 223-230. doi:10.1136/oemed-2019-106132.
- Lin D, Wei L, Ying Z. Checking the Cox Model with Cumulative Sums of Martingale-Based Residuals. *Biometrika* 1993; 80: 557–572.
- Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmén M, ym. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990; 17: 449–463.
- Lindbohm ML, Sallmén M, Anttila A, ym. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 95–103.
- Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: A systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 266: 345–355.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 923–936.
- Markelin P, Väänänen A, Ylönen S. *Ammattiluokitus 2001*. Käsikirjoja 14. Tilastokeskus, Helsinki 2001.
- Martino R, Candundo H, van Lieshout P, ym. Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotoxicology* 2017; 61: 132–141. doi: 10.1016/j.neuro.2016.04.003.
- Meyer-Baron M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 µg/100 ml. *Arch Toxicol* 2000; 73: 510-518.
- Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. *Toxicology*. 2013; 307: 24–34.
- Niitamo O, Kaartinen J. *Ammattiluokitus 1980*. Käsikirjoja 14. Tilastokeskus, Helsinki 1981.
- Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, ym. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017; 32: 523–532. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016.
- Palmer K, Inskip H, Martyn C, ym. Dementia and occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998; 55: 712–715. doi:10.1136/oem.55.10.712.

Park JH, Lee DW, Park KS, ym. Serum trace metal levels in Alzheimer's disease and normal control groups. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014; 29: 76–83. doi: 10.1177/1533317513506778.

Pearce N, Kromhout H. Neurodegenerative disease: The next occupational disease epidemic? *Occup Environ Med* 2014; 71: 594–595. doi:10.1136/oemed-2013-101943.

Petersen M, Lophaven S, Lynge, E, ym. What Does Migration Between the Faroe Islands and Denmark Tell Us About the Etiology of Parkinson's Disease? *Mov Disord* 2019; 34: 922–923.

Pukkala E, Guo J, Kyyrönen P, ym. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 97–107.

Racette BA, Aschner M, Guilarte TR yml. Pathophysiology of manganese-associated neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2012a; 33: 881–886.

Racette BA, Criswell SR, Lundin JI, ym. Increased risk of parkinsonism associated with welding exposure. *Neurotoxicology*. 2012b; 33: 1356–1361.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Wolters Kluwer | Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.

Sallmén M. Fertility among workers exposed to solvents or lead. Finnish Institute of Occupational Health. *People and Work, Research Reports 37*. Helsinki 2000. (Academic dissertation)

Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, ym. Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 519–522.

Sallmén M, Lindbohm M-L, Kyyrönen P, ym. Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1995a; 27:699–713.

Sallmén M, Anttila A, Lindbohm M-L, ym. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Med* 1995b; 37: 931–934.

Sallmén M, Lindbohm M-L, Anttila A, ym. Time to pregnancy among the wives of men exposed to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998; 55: 24–30.

Sallmén M, Lindbohm M-L, Anttila A, ym. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000a; 11: 141–147.

Sallmén M, Lindbohm M-L, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 2000b; 11: 148–152.

Sallmén M, Suvisaari J, Lindbohm M-L, ym. Paternal occupational lead exposure and offspring risks for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Oct; 176(2–3):560–565. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16.

Sallmén M, Uuksulainen S. Construction of Finnish ISCO-88 job exposure matrix: examination of dataset with two different classification of occupations in consecutive censuses. *Occup Environ Med* 2019; 76(Suppl1) A48- doi: 10.1136/OEM-2019-EPI.131.

Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007; 64: 723–732.

Steenland K, Barry V, Anttila A, ym. A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med* 2017; 74(11): 785–791.

Steenland K, Barry V, Anttila A, ym. Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup Environ Med* 2019; 76: 603–610. doi: 10.1136/oemed-2019-105786.

Taskinen H. Spontaneous abortions among women occupationally exposed to lead. In: Hogstedt C, Reuterwall C, editors. *Progress in Occupational Epidemiology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1988: 197–200.

Taskinen H, Anttila A, Lindbohm ML, ym. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 345–352.

Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, ym. Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease. *Environmental health perspectives* 2010; 118: 1609–1613.

Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, ym. Association of Parkinson's disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 1101–1111.

Väestötietojärjestelmä (<https://dvv.fi/vaestotietojarjestelma>). Tiedot katsottu 30.7.2020.

7. LIITETAULUKOT

Herkkyysanalyysit: analyysit sosioekonomisen aseman ja syntymävuoden mukaan rajatuissa osa-aineistoissa. Rajausten perusteet:

- Rajaus ja vakiointi ovat molemmat sekoittavuuden hallintamenettelyjä. Rajaus työntekijöihin (SES-luokka 5) yhtenäistää eri altistumisluokat samaan sosioekonomisen aseman luokkaan. Tutkitaan, muuttuko havaittava yhteys altistumisen ja sairastuvuuden välillä rajatussa aineistossa koko aineistoon verrattuna, kun koko aineistossa on vakioitu sosioekonomisella luokalla.
- Rajaus syntymävuoden mukaan: Poikkeako altistumisen yhteys sairastuvuuteen eri vuosina syntyneillä henkilöillä? Tai, poikkeako yhteys sen mukaan, miten katkava toteutunut seuranta on verrattuna täysin kattavaan ja vasta vuosien päästä toteutettavissa olevaan seurantaan.

1. Lyijykohortti: Parkinsonin taudin tutkimus

Liitetaulukko 1. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus veren lyijypitoisuuden maksimin mukaan lyijyn biomonitointi-aineistossa. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, ammatti-luokka- ja sukupuoli-kohtainen tupakoivien osuus. Sairastuneiden %-luku kuvaa seurannan aikana sairastuneiden prosenttiosuutta altistumisluokan henkilömäärästä.

Liitetaulukko 1a. Rajaus sosioekonomisen aseman luokkaan 5, työntekijät (n=16 772).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskiteheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 23 (0,93) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 70 (1,02) | 1,16 | 0,71–1,91 |
| 1,0–1,4 | 33 (0,86) | 1,06 | 0,59–1,88 |
| 1,5–1,9 | 20 (1,24) | 1,65 | 0,87–3,15 |
| ≥2,0 | 18 (0,93) | 1,26 | 0,64–2,47 |

Tulkinta: Työntekijöihin rajatussa aineistossa havaitaan voimakkaampi yhteys kuin koko monitorointiaineistossa. Vakiointi sosioekonomisella asemalla ei ole välttämättä riittävä toimenpide sosioekonomisen aseman sekoittavuuden huomioimiseksi.

Liitetaulukko 1b. Syntymävuosi <1945 (N=9 664).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 29 (1,95) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 76 (1,84) | 1,06 | 0,67–1,67 |
| 1,0–1,4 | 25 (1,16) | 0,71 | 0,40–1,27 |
| 1,5–1,9 | 17 (2,06) | 1,33 | 0,69–2,55 |
| ≥2,0 | 22 (2,08) | 1,37 | 0,74–2,54 |

Liitetaulukko 1c. Syntymävuosi ≥1945 (N=10 013).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 7 (0,43) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 14 (0,35) | 0,94 | 0,36–2,45 |
| 1,0–1,4 | 10 (1,16) | 1,31 | 0,45–3,78 |
| 1,5–1,9 | 3 (0,29) | 0,94 | 0,22–3,93 |
| ≥2,0 | 1 (0,09) | 0,31 | 0,04–2,69 |

Tulkinta: Vanhimmissa syntymäkohorteissa on lyijyaltistumisella lievästi voimakkaampi yhteys sairastuvuuteen kuin nuorimmissa kohorteissa. Vain neljä monitoroitua altistumistasolla >1,5–1,9 µmol/L sairastui Parkinsonin tautiin.

Liitetaulukko 1d. Syntymävuosi 1924–1944 (N=8 257; 140 ilmaantunutta Parkinsonin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 25 (1,91) | 1,00 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 60 (1,71) | 0,99 | 0,60–1,63 |
| 1,0–1,4 | 21 (1,14) | 0,72 | 0,38–1,35 |
| 1,5–1,9 | 14 (2,00) | 1,32 | 0,65–2,68 |
| ≥2,0 | 20 (2,23) | 1,54 | 0,80–2,99 |

Tulkinta: Syntymäkohorteissa 1922–1944 on muuta aineistoa parempi Parkinsonin taudin seurannan kattavuus. Tässä osa-aineistossa on lyijyaltistumisella voimakkaampi yhteys sairastuvuuteen kuin koko aineistossa.

2. Lyijykohortti: Alzheimerin taudin tutkimus

Liitetaulukko 2. Alzheimerin taudin ilmaantuvuus veren lyijypitoisuuden maksimin mukaan lyijyn biomonitointi-aineistossa. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, ammatti-luokka- ja sukupuolikohtainen tupakoivien osuus.

2a. Rajaus sosioekonomiseen aseman luokkaan 5, työntekijät. (N=14 839; 478 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 81 (3,54) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 220 (3,60) | 1,21 | 0,92–1,59 |
| 1,0–1,4 | 90 (2,68) | 1,02 | 0,73–1,41 |
| 1,5–1,9 | 39 (2,79) | 1,22 | 0,81–1,84 |
| ≥2,0 | 48 (2,86) | 1,27 | 0,85–1,88 |

Tulkinta: Työntekijöihin rajatussa aineistossa havaittu yhteys Parkinsonin tautiin ei poikkea koko aineistossa havaitusta yhteydestä.

Liitetaulukko 2b. Syntymävuosi < 1935 (N=3 332; 405 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 76 (12,90) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 189 (12,94) | 1,18 | 0,89–1,58 |
| 1,0–1,4 | 69 (10,03) | 0,96 | 0,68–1,38 |
| 1,5–1,9 | 34 (12,73) | 1,27 | 0,82–1,95 |
| ≥2,0 | 37 (11,31) | 1,20 | 0,78–1,85 |

Liitetaulukko 2c. Syntymävuosi ≥ 1935 (N=14 190; 157 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi ($\mu\text{mol/L}$) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|--|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 23 (1,00) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 74 (1,27) | 1,41 | 0,86–2,30 |
| 1,0–1,4 | 34 (1,07) | 1,28 | 0,72–2,28 |
| 1,5–1,9 | 10 (0,74) | 1,13 | 0,52–2,48 |
| $\geq 2,0$ | 16 (1,02) | 1,44 | 0,72–2,87 |

Tulkinta: Ennen vuotta 1935 syntyneistä sairastui Parkinsonin tautiin kaikissa altistumislukissa yli 10% monitoroiduista, kun vuonna 1935 tai myöhemmin syntyneillä sairastuvuus oli noin 1%. Nuoremmassa syntymäkohortissa oli kuitenkin hieman voimakkaampi yhteys lyijyaltistumisen ja Alzheimerin taudin välillä. Varhemmin syntyneistä on osa voinut sairastua jo ennen vuotta 1999.

Seuraavassa seurannan kattavuuden perusteella kaksi taulukkoa rajatuilla syntymävuosilla.

Liitetaulukko 2d. Syntymävuosi 1922–1942 (N=6 154; 494 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 84 (8,04) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 230 (8,65) | 1,30 | 1,00–1,70 |
| 1,0–1,4 | 91 (6,86) | 1,12 | 0,81–1,55 |
| 1,5–1,9 | 41 (8,37) | 1,40 | 0,97–2,12 |
| ≥2,0 | 48 (7,59) | 1,43 | 0,97–2,11 |

Liitetaulukko 2e. Syntymävuosi 1924–1940 (N=5 020; 446 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Veren lyijypitoisuuden maksimi (µmol/L) | Sairastuneet, N (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|---|------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 0,0–0,4 | 69 (8,12) | 1,0 | Vertailu |
| 0,5–0,9 | 211 (9,64) | 1,50 | 1,13–2,01 |
| 1,0–1,4 | 85 (7,88) | 1,33 | 0,94–1,88 |
| 1,5–1,9 | 38 (9,38) | 1,66 | 1,09–2,53 |
| ≥2,0 | 43 (8,63) | 1,64 | 1,08–2,48 |

Tulkinta: Tutkittavat olleet 59–75 vuotiaita vuonna 1999 ja 74–90 vuotiaita seurannan päättyessä vuonna 2014. Aineistokoko on vain 25,5% monitoroiduista mutta sairastuneiden osuus on 79,4% koko monitorointiaineiston sairastuneista. Mitä paremmin syntymävuodet sopivat seuranta-ajanjaksoon, sitä voimakkaampi yhteys lyijyaltistumisen ja Alzheimerin taudin välillä.

3. Liuottimien biomonitorointikohortti: Parkinsonin taudin tutkimus

Liitetaulukko 3. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus kloorihilivetyliuottimille (CHC) ja aromaattisille liuottimille (ARHC) altistuneilla työntekijöillä liuottimien biomonitorointiaineistossa. Vain monitoroidut. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, sosioekonominen asema (ei mallissa 3a), sekä ammattiluokka- ja sukupuolikohtainen tupakoivien osuus.

Liitetaulukko 3a. Rajaus SES luokkaan 5, työntekijät (N=6 123; 48 ilmaantunutta Parkinsonin tautia).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskiteheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai lievä | 30 (0,63) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 7 (1,08) | 1,38 | 0,54–3,51 |
| CHC voimakas | 11 (1,56) | 1,98 | 0,86–4,58 |
| ARHC Ei tai lievä | 35 (0,94) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 7 (0,61) | 1,27 | 0,58–2,78 |
| ARHC voimakas | 6 (0,49) | 0,85 | 0,35–2,07 |

3b. Rajaus syntymävuosiin 1922–1945 (N=3 895; 48 ilmaantunutta Parkinsonin tautia).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| CHC Ei tai lievä | 29 (1,02) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 9 (1,82) | 2,21 | 0,92–5,27 |
| CHC voimakas | 10 (1,82) | 2,26 | 0,95–5,37 |
| ARHC Ei tai lievä | 33 (1,28) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 10 (1,58) | 1,52 | 0,67–3,43 |
| ARHC voimakas | 5 (0,74) | 0,73 | 0,26–2,06 |

Tulkinta: Kloorihiilivetyliuotinten yhteys Parkinsonin tautiin on voimakkaampi SES-luokassa 5 (työntekijät) ja seurannan kattavuuden perusteella syntymävuosirajatuissa aineistoissa kuin koko aineistossa.

4. Liuottimien biomonitorointikohortti: Alzheimerin taudin tutkimus

Liitetaulukko 4. Alzheimerin tauti kloorihiilivetyliuottimille (CHC) ja aromaattisille liuottimille (ARHC) altistuneilla työntekijöillä liuottimien biomonitorointiaineistossa. Suhteellisen vaaran malli. Vakiointi: sukupuoli, monitorointivuosi, ikä seurannan alussa, äidinkieli, sekä sosioekonominen asema (ei mallissa 4a).

4a. Rajaus sosioekonomiseen aseman luokkaan 5, työntekijät. (N=5 451; 260 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Ei tai lievä | 181 (4,20) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 33 (6,10) | 0,81 | 0,54–1,24 |
| CHC voimakas | 46 (7,69) | 1,12 | 0,77–1,64 |
| ARHC Ei tai lievä | 177 (5,45) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 40 (3,78) | 0,90 | 0,62–1,32 |
| ARHC voimakas | 43 (3,77) | 1,00 | 0,69–1,44 |

4b. Rajaus syntymävuosiin 1928–1943 (N=2 434; 180 ilmaantunutta Alzheimerin tautia).

| Altistuminen | Sairastuneet, LKM (%) | Riskitiheyksien suhde (HR) | 95% luottamusväli |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Ei tai lievä | 127 (7,09) | 1,0 | Vertailu |
| CHC kohtalainen | 27 (8,85) | 1,32 | 0,81–2,13 |
| CHC voimakas | 26 (7,69) | 1,14 | 0,69–1,87 |
| ARHC Ei tai lievä | 109 (6,78) | 1,0 | Vertailu |
| ARHC kohtalainen | 30 (8,00) | 1,26 | 0,80–1,97 |
| ARHC voimakas | 42 (9,09) | 1,45 | 0,96–2,20 |

Tulkinta: Aromaattisille liuottimille altistuneilla on voimakkaampi Alzheimerin taudin riski syntymävuoden mukaan rajatussa aineistossa kuin koko aineistossa.