



Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet

FABIAN TAUBE, ANNICA WALEIJ,
MATTIAS SKÖLD, MÅRTEN RISLING

Fabian Taube, Annica Waleij, Mattias Sköld,
Mårten Risling

Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet

Titel	Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet
Title	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and environmental risk factors in a military context
Rapportnr/Report no	FOI-R--4856--SE
Månad/Month	Februari
Utgivningsår/Year	2020
Antal sidor/Pages	47
ISSN	1650-1942
Kund/Customer	Försvarsdepartementet
Forskningsområde	CBRN-frågor
FoT-område	Inget FoT-område
Projektnr/Project no	A405119
Godkänd av/Approved by	Niklas Brännström
Ansvarig avdelning	CBRN-skydd och säkerhet

Externa författare:

Docent Fabian Taube, Försvarsmedicincentrum, Västra Frölunda, samt Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborg
 Professor Mårten Risling, Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm
 Medicine doktor Mattias Sköld, Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm

Detta verk är skyddat enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk, vilket bl.a. innebär att citering är tillåten i enlighet med vad som anges i 22 § i nämnd lag. För att använda verket på ett sätt som inte medges direkt av svensk lag krävs särskild överenskommelse.

This work is protected by the Swedish Act on Copyright in Literary and Artistic Works (1960:729). Citation is permitted in accordance with article 22 in said act. Any form of use that goes beyond what is permitted by Swedish copyright law, requires the written permission of FOI.

Sammanfattning

I Sverige insjuknar cirka 220 personer i amyotrofisk lateral skleros (ALS) varje år. I cirka 90 % av fallen antas orsaken vara en kombination av mutationer och vissa miljöriskfaktorer, såsom exponering för vissa kemikalier, skalltrauma, extrem fysisk träning och elektromagnetisk strålning.

I studier har man funnit en korrelation mellan förhöjda halter av bly i blod och ökad risk för ALS bland amerikanska militära veteraner. Förekomst av ALS bland professionella skyttar eller fritidsskyttar är inte klarlagd.

Det föreligger en liten men signifikant riskökning för ALS vid långvarig yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel. Militär personal bedöms dock inte vara en yrkesgrupp med långvarig exponering.

Det finns en liten riskökning för ALS hos yrkesverksamma som kontinuerligt exponeras för lågfrekvent elektromagnetisk strålning. Det är dock oklart om elektromagnetisk strålning, från exempelvis störsändare, ökar risken för ALS bland militär personal.

Studier indikerar en riskökning för ALS vid långvarig hård fysisk ansträngning och/eller upprepade milda trauman. Det är möjligt att denna typ av exponering kan orsaka den typ av felaktig proteinveckning som förknippas med uppkomsten av ALS.

Yrkesmilitärer är utsatta för låggradig, ibland långvarig och parallell, exponering för flera av ovan nämnda miljöriskfaktorer. Det är möjligt att dessa samverkar och därmed ökar risken för att insjukna i ALS.

Miljöprovtagningen runt Camp Nobel i Mali indikerade ingen förekomst av cyanobakterier.

Nyckelord: Exponering, amyotrofisk lateral skleros, ALS, neurodegenerativ sjukdom, militär, veteran, elektromagnetiska fält, EMF, oxidativ stress, inflammation, trauma, cyanobakterie

Summary

In Sweden, approximately 220 people are diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) yearly. In 90% of the cases, the cause seems to be a combination of mutations and environmental risk factors, such as exposure to chemicals, head trauma, extreme physical exercise and electromagnetic radiation.

Studies have found a correlation between elevated levels of lead in blood and increased risk of ALS among US veterans. However, the occurrence of ALS among professional shooters or recreational shooters has not been made clear.

There is a small but significant risk increase for ALS in workers with prolonged occupational exposure to pesticides. However, military personnel are not considered to have prolonged exposure of pesticides.

There is a slight increase in risk of ALS in workers who are continuously exposed to low frequency electromagnetic radiation. However, it is unclear whether electromagnetic radiation increases the risk of ALS among military personnel.

Studies indicate an increase in ALS among persons exposed to hard physical exertion and/or repeated mild trauma. It is possible that this type of exposure may cause the type of improper protein folding associated with the onset of ALS.

Military service members are exposed to low-grade, sometimes prolonged and parallel, exposure to several environmental risk factors. It is possible that multifactorial exposures increase the risk of developing ALS.

The environmental sampling around Camp Nobel, Mali does not indicate the presence of cyanobacteria.

Keywords: Exposure, amyotrophic lateral sclerosis, ALS, neurodegenerative disease, military, veteran, electromagnetic fields, EMF, oxidative stress, inflammation, trauma, cyanobacteria

Innehåll

1	Inledning	7
1.1	Syfte, avgränsningar och källor	7
1.2	Erkännande.....	8
2	ALS - bakgrund och miljöriskfaktorer	9
2.1	Orsaker till ALS.....	10
2.1.1	Exempel på miljöriskfaktorer kopplade till neurodegenerativa sjukdomar.....	12
	Faktorer som medför fel i tillverkningen av proteiner	12
	Faktorer som medverkar till ansamling av skadade proteiner i hjärnan	12
	Faktorer som utlöser oxidativ stress/inflammation..	13
2.2	Epidemiologiska studier	16
2.2.1	Riskfaktorer utanför arbetsmiljön	16
2.2.2	Miljöriskfaktorer i den civila arbetsmiljön	17
	Hård fysisk ansträngning i samband med arbete och fritid.....	18
	Fysiskt trauma	19
	Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning.....	19
	Exponering för bekämpningsmedel	20
	Exponering för bly	20
2.2.3	Miljöriskfaktorer i den militära arbetsmiljön.....	20
	Fysiskt trauma	22
	Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning.....	22
	Exponering för bly	23
3	Exponering för cyanobakterier - en riskfaktor för ALS? .	24
3.1	Bakgrund.....	24
3.2	Hälsopåverkan och toxikologi.....	24

3.3	Epidemiologiska studier	26
4	Provtagning och analys av sediment	27
4.1	Provtagningsplatser	27
4.2	Klimatförutsättningar	28
4.3	Provtagning och transport	30
4.4	Analys	30
4.5	Resultat.....	31
5	Diskussion och slutsatser	32
5.1	Miljöriskfaktorer för ALS bland militärer.....	32
5.1.1	Cigarettökning.....	32
5.1.2	Blyexponering	32
5.1.3	Bekämpningsmedel	33
5.1.4	Hård fysisk ansträngning och trauman	34
5.1.5	Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning	35
5.1.6	Cyanobakterier.....	35
5.1.7	Slutsatser	36
6	Referenser.....	40

1 Inledning

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en mycket sällsynt men dödlig sjukdom. I Sverige insjuknar ca 220 personer per år. Hälften av dessa avlider inom tre år efter diagnos, men skillnaden i överlevnad är stor och ca 10 % av ALS-patienterna kan leva mer än tio år efter diagnos. Andelen personer som lever med sjukdomen (prevalensen) i Sverige är 5-6 personer per 100 000 invånare [Socialstyrelsen 2018].

Första gången en koppling mellan ALS och militär verksamhet upptäcktes var efter Gulfkriget i Irak (1990-1991). En studie där 2,5 miljoner militärer ingick visade på en drygt tvåfaldigt ökad risk för ALS bland de Gulf-veteraner som varit i tjänst 1991 i Irak och som undersöktes inom loppet av 10 år, jämfört med de som inte deltog i Gulfkriget [Horner *et al.* 2003, Coffman *et al.* 2005]. De riskfaktorer som i huvudsak diskuterades för Gulf-veteraner var fysiskt trauma och exponering för kemikalier. I en studie med data från drygt 500 000 amerikanska män rekryterade till militären 1982, dvs. före Gulfkrigen, fann man en ökad risk för all amerikansk militär personal, i stort sett oberoende av tjänstgöringstid och tjänstegren [Weisskopf *et al.* 2005].

Veterancentrum inom Försvarsmakten har önskat en utredning om förekomsten av ALS bland svenska utlandsveteraner. En registerstudie gällande incidensen av ALS bland svenska utlandsveteraner påbörjades därför under 2018. Föreliggande rapport är ett komplement till registerstudien.

1.1 Syfte, avgränsningar och källor

Syftet med föreliggande rapport är dels att sammanställa det epidemiologiska kunskapsläget gällande miljöriskfaktorer koppling till förekomst av ALS bland civilbefolkning och bland militär personal, dels att redovisa den miljöprovtagning av sand med avseende på förekomst av cyanobakterier Försvarsmakten utfört runt Camp Nobel i Timbuktu, Mali. Målet med rapporten är att ge information om riskfaktorer i miljön för ALS, och därmed fungera som underlag för riskbedömning för personal inom Försvarsmakten.

Även om de bakomliggande orsakerna till ALS kan vara en kombination av ärftlighet och miljö, är rapporten avgränsad mot att beskriva epidemiologiska samband mellan s.k. sporadisk ALS och miljöriskfaktorer. Rapporten utelämnar således beskrivningar av familjär

ALS. De miljöriskfaktorer som beskrivs är framför allt relevanta utifrån den militära kontexten.

De källor som använts i sökningarna är PubMed, Google, Podcasts.

Sökord: Amyotrofisk lateral skleros, ALS, MND, toxicitet, riskbedömning, miljöprovtagning, Försvarmakten, militär verksamhet, veteraner.

1.2 Erkännande

Stort tack till Linda Elfsmark, Sofia Jonasson och Ulrika Bergström (FOI) för textgranskning. Tack också till Anna-Maria Erixon (EHO MINUSMA) för arbetet med provtagning av sand i Mali.

2 ALS - bakgrund och miljöriskfaktorer

ALS tillhör en grupp sjukdomar som gemensamt kallas för motorneuronsjukdomar (MND, motor neuron disorder). MND drabbar motorneuronen på de nervceller i hjärna och ryggmärg som aktiverar de viljemässigt styrda musklerna. Sjukdomen leder till att nervcellerna långsamt förtvinar och bryts ned, en s.k. neurodegenerativ sjukdom.¹ Utan nervstimuli förtvinar musklerna vilket i förlängningen leder till förlamning. Ungefär en tredjedel av patienterna får sina första symtom i form av muskelryckningar från händer och armar, medan ytterligare en tredjedel initialt får motsvarande symtom från fötter och ben. En tredjedel får sina första symtom från svalget. Därefter sker en långsam spridning till övriga delar av kroppen.

Ungefär 10 % av ALS-fallen är ärftliga, s.k. familjär ALS. Resterande ALS-fall bedöms inte ha ärftlig koppling, och dessa kallas sporadisk ALS. I dagsläget är etiologin (orsaken) bakom de flesta fallen med ALS inte fastställd. Det är endast ca 10 % av fallen (inräknat både familjär och sporadisk ALS) där orsaken med säkerhet kan sägas bero på en specifik mutation. Resterande fall kan bero på en kombination av flera mutationer, miljöriskfaktorer och kanske också en viss känslighet hos vissa individer. Medianåldern för insjuknande är 58-60 år. Patienter med familjär ALS insjuknar i genomsnitt 10 år tidigare, i övrigt skiljer sig inte formerna åt.

Det finns ett antal hypoteser till orsakerna bakom sporadisk ALS. Den mest troliga hypotesen är att uppkomsten beror på felaktigt veckade proteiner² som ansamlas runt nervceller. Tillståndet kan jämföras med t.ex. felaktigt veckade proteiner i hjärnan hos patienter med Alzheimers och likheten med andra neurodegenerativa sjukdomar har inneburit att forskningen fokuserats på att förhindra uppkomsten av felaktig veckning av proteiner [Ingre 2018].

Trots intensiv forskning saknas ännu botemedel för ALS. Huvudorsaken är att ingen enskild dominant mekanism bakom uppkomsten av sporadisk ALS har kunnat påvisas. Det är därför möjligt att ALS orsakas av en

¹ Till neurodegenerativa sjukdomar räknas bl.a. ALS, Parkinson, Alzheimers och Huntingtons sjukdom.

² Proteinveckning är den process genom vilken ett protein får sin specifika tredimensionella form, i vilken det kan fylla sin funktion. Ett protein som av någon anledning antar en felaktig form, kan fungera som en mall för att fortplanta den felaktiga formen till andra proteiner. Till slut kan flera felaktigt veckade proteiner bilda aggregat (klumpar) genom att de har gemensamma kontaktytor.

kombination av miljöriskfaktorer och ärftlighet [Musaro *et al.* 2013]. Det är alltså tänkbart att en individ med en ärftlig känslighet kan utveckla ALS eller en annan motorneuronsjukdom efter en viss tids exponering för riskfaktorer i miljön.

Idag lutar forskningsresultaten åt att ALS egentligen är flera olika sjukdomar eller undergrupper av sjukdomar [Skaper *et al.* 2018].

2.1 Orsaker till ALS

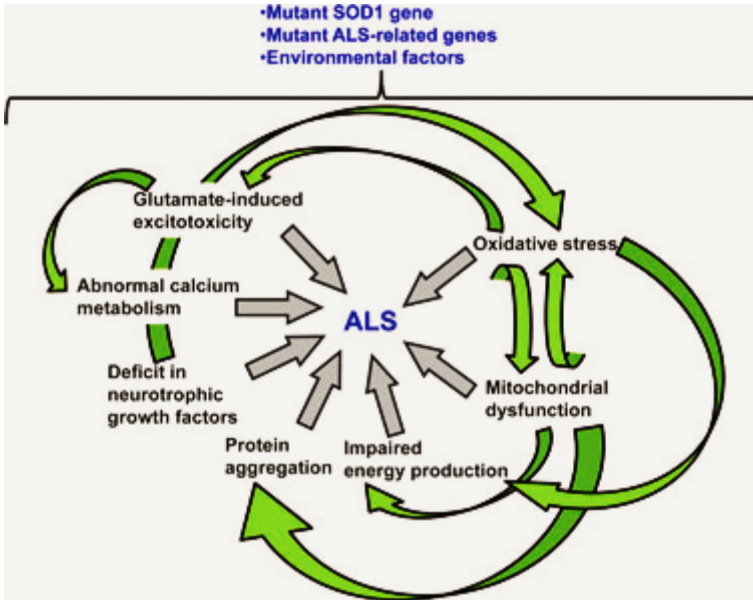
Mutationer i flera olika gener (framför allt vid familjär ALS) samt miljöriskfaktorer antas ligga bakom aktiveringen av de mekanismer som har visats sig kunna leda till ALS, se figur 1. Hittills har förändringar i 37 olika gener visats kunna leda till felaktigt veckade proteiner som ansamlas i kluster vid eller inuti celler [Socialstyrelsen 2018].

Cirka 20 % av de som har familjär ALS har en skada i genen som styr enzymet SOD1 (Cu/Zn superoxid dismutas). Enzymet SOD1 fungerar som antioxidant och skyddar celler genom att omvandla reaktiva syreradikaler (som är en biprodukt från mitokondriernas fosforylering) till vatten och väteperoxid [Bosco 2015].

Det faktum att genförändringar som kopplas till familjär ALS vanligtvis inte kan ses vid sporadisk ALS, antyder att orsakerna bakom sporadisk ALS kan vara andra än för familjär ALS. Det finns enligt vissa forskare ökande evidens för att förändringar i hur RNA (ribonukleinsyra) regleras och processas utgör en mekanism bakom uppkomsten av sporadisk ALS. Så kallade epigenetiska processer³ är kända för att reglera RNA-transkriptionen, som i sin tur reglerar proteiners tillverkning och funktion. Eftersom epigenetik är ett sätt att anpassa en individs genetiska information till rådande omständigheter, såsom ålder, men även yttre miljö, är det möjligt att epigenetiska mekanismer spelar en avgörande roll för uppkomsten av just sporadisk ALS [Belzil *et al.* 2016].

I figur 1 beskrivs några andra mekanismer (processer) som föreslås kunna orsaka ALS. Varje enskild mekanism (process) som visas upp i figur 1 kan ge upphov till typiska ALS symtom, men ingen enskild mekanism har hittills kunna förklara hela sjukdomsbilden [Musaro *et al.* 2013].

³ Epigenetisk modifiering utgörs av DNA-modifieringar som inte direkt ändrar DNA-sekvensen men som leder till förändringar i avläsningen av DNA. Epigenetiska processer reglerar både DNA-replikation och reparation, RNA-transkription och kromatinkonformation. Dessa processer styr reglering och proteinöversättning.



Figur 1. Schematisk illustration av potentiella patogena mekanismer eller processer kopplade till uppkomsten av ALS. Mutationer i flera olika gener, inklusive SOD1, samt olika miljöfaktorer bedöms kunna orsaka dessa processer [Musaro *et al.* 2013].

Dessa mekanismer beskrivs kortfattat nedan:

- *Oxidativ stress:* Oxidativ stress är en obalans av reaktiva fria radikaler i cellen och kan uppstå av många orsaker, exempelvis genom ett felaktigt SOD1. Oxidativ stress kan påverka flera funktioner i kroppen. Av figur 1 framgår att oxidativ stress kan påverka mitokondriernas funktion vilket kan leda till försämrad energiproduktion, till felaktigt veckade/skadade proteiner, lipider, DNA, och RNA samt till aggregering av proteiner. Oxidativ stress kan även påverka glutamatreceptorn (se nedan).
- *Glutamatinducerad toxicitet:* Glutamat är en vanligt förekommande signalsubstans i hjärnan som aktiverar nästa nervcell via en receptor, glutamatreceptorn. Efter signalering förs glutamatet bort av ett transportsystem. Om transportsystemet är skadat kan mottagarcellen överstimuleras eftersom glutamat fortsätter att aktivera receptorn. Detta leder till ett massivt inflöde av kalcium, vilket på sikt kan leda till celledöd/ skador på motorneuron.
- *Skadade mitokondrier:* I mitokondrier sker en intracellulär produktion av reaktiva syreradikaler, och samtidigt som mitokondrier därmed är en viktig källa till oxidativ stress,

försämrar en hög produktion mitokondriernas normala funktion. Ytterligare en faktor som kan leda till skadade mitokondrier är om muterat SOD1-enzym transporteras direkt in i mitokondrier. En direkt konsekvens av skadorna är att celltransporten av kalcium påverkas, vilket kan aktivera mekanismer som leder till celldöd. Det finns indikationer på att uppkomsten av neurodegenerativa sjukdomar, inklusive ALS, ökar i de situationer då nervceller inte klarar av att hantera skadade mitokondrier och oxidativ stress.

- Hämmad bildning av nervtillväxtfaktorer: Nervtillväxtfaktorer (NGF) utgörs av små proteiner som är viktiga för cellers (nervcellers) överlevnad och tillväxt. Vid Parkinsons sjukdom är nivåerna av NGF i delar av hjärnan sänkta jämfört med hos friska personer. En anledning till hämmad tillväxt kan vara förekomsten av skadade/muterade SOD1.

2.1.1 Exempel på miljöriskfaktorer kopplade till neurodegenerativa sjukdomar

Faktorer som medför fel i tillverkningen av proteiner

En tänkbar orsak till att proteiner får en felaktig veckning är att toxiner som liknar kroppens nödvändiga (essentiella) aminosyror tas upp via födan eller via inandningen och av misstag byggs in i kroppens proteiner på de platser där de essentiella aminosyrorna skulle befunnit sig. Ett toxin som studeras inom ALS-forskning är toxinet BMAA (beta-N-metylamino-L-alanin, producerat av cyanobakterier) som under vissa förhållanden produceras av cyanobakterier och som misstänks kunna leda till felaktig veckning av kroppseget protein [Cox *et al.* 2018].

Faktorer som medverkar till ansamling av skadade proteiner i hjärnan

Insulinresistens, som exempelvis kan orsakas av långvarig stress och/eller förhöjda blodsockernivåer, föreslås kunna bidra till uppkomst av den neurodegenerativa sjukdomen Alzheimers [Xie *et al.* 2002]. Anledningen är att insulin bryts ned av samma enzym i hjärnan som bryter ner amyloidprotein⁴. Kroniskt höga nivåer av insulin i hjärnan pga. insulinresistens skulle därför eventuellt kunna utgöra ett hinder för en effektiv nedbrytning av amyloidprotein. Enskilda amyloidproteiner och/eller de ansamlingar som dessa kan bilda, plack, har föreslagits kunna

⁴ Amyloidproteiner uppkommer från ett antal felveckade varianter av proteiner som naturligt förekommer i kroppen. Ansamlingar av dessa kallas för plack eller amyloid.

bidra till utvecklingen av Alzheimers [Sperling *et al.* 2014]. Forskningen inom detta område är dock ännu inte tillräckligt omfattande för att kunna fastställa ett säkert samband mellan insulinresistens och uppkomst av Alzheimers, eller andra neurodegenerativa sjukdomar som t.ex. ALS.

Viss forskning indikerar att det även kan finnas ett orsakssamband mellan sömnstörningar och utveckling av Alzheimers. God sömn underlättar nedbrytningen av skadliga proteiner i hjärnan t.ex. amyloidprotein, medan sömnbrist låter dessa ackumuleras [Mander *et al.* 2016]. En tänkbar förklaring, om detta samband visar sig stämma, kan vara att systemet för utsöndring (elimination) av extracellulär vätska från hjärnan, det s.k. glymfatiska systemet, är som mest effektivt under sömn. Forskare har därför spekulerat i att sömnstörningar skulle kunna öka risken för uppkomst av neurodegenerativa sjukdomar [Yang *et al.* 2013].

Faktorer som utlöser oxidativ stress/inflammation

Inflammation i sig är ett biologiskt svar på kroppens hantering av skador och sjukdomar och syftar till att både eliminera den ursprungliga orsaken till cellskadan och påbörja reparation. Om inflammationsprocessen pågår under en längre tid kan den i stället övergå till att bli kronisk och leda till vävnadsskador och i slutändan vävnadsdöd. Kronisk inflammation i nervsystemet (nervinflammation) kan vara särskilt skadligt. Även om inflammationer i sig inte direkt orsakar sjukdom, bidrar inflammation till sjukdomsbilden för sjukdomar i såväl det perifera nervsystemet, (neuropatisk smärta, fibromyalgi) som i det centrala nervsystemet (CNS⁵) t.ex. Alzheimers, Parkinsons, multipel skleros, motorneuronsjukdomar och traumatisk hjärnskada [Skaper *et al.* 2018].

CNS är nära länkat med immunsystemet, vilket troligen är avgörande för att nervinflammation kan uppstå. Så kallade pro-inflammatoriska (= gynnar inflammation) mediatorer från cellerna i immunsystemet spelar en nyckelroll genom att reglera hur kroppen reagerar på infektioner, stress eller trauma. I hjärnan är det speciellt mikroglia-celler (hjärnans huvudsakliga immunväktare) och mastceller (finns i alla kroppens organ) som är viktiga för bildningen av proinflammatoriska mediatorer.

Vissa grundämnen kan, via reaktioner med biologiska molekyler i kroppen, skapa oxidativ stress. En sådan grupp av grundämnen är övergångsmetallerna, exempelvis mangan, nickel, kadmium och krom. Övergångsmetallernas förmåga att aktivera cellers produktion av reaktiva syreföreningar (ROS), t.ex. syreradikaler, hydroxylradikaler och kväveoxid, är en avgörande faktor för deras skadliga effekt. Oxidativ

⁵ CNS utgörs av hjärnan och ryggmärgen.

stress kan sedan leda till en ökad produktion av pro-inflammatoriska mediatorer, exempelvis c-reaktivt protein (CRP) och olika cytokiner (t.ex. IL-1 β , IL-8, IL-6). Produktionen av dessa mediatorer kan leda till systemisk inflammation. Vid höga temperaturer, exempelvis i brandrök, vid gevär-/pistolskytte och svetsning, finns risk att exponeras för metallångor via inandning. Tre möjliga upptagsvägar från blodet till hjärnan har föreslagits: direkt över blodhjärnbarriären, via ryggmärgsvätskan [Crossgrove *et al.* 2004], eller via luktnerven från näshålan direkt till hjärnan. För yrkesmässig metallexponering kan upptag via näsan till hjärnan spela en avgörande roll [Sunderman 2001].

Även bly har visats kunna transporteras till hjärnan och där kunna orsaka inflammation [Lever *et al.* 1998, Chibowska *et al.* 2016, Dumková *et al.* 2017]. Det är kliniskt vedertaget att både akut och kronisk blyförgiftning hos vuxna kan leda till skador på nervsystemet, framför allt i form av perifer neuropati (oftast polyneuropati)⁶ samt encefalopati.⁷ I likhet med ett antal andra metaller finns det epidemiologiska belägg för att blyexponering kan vara en riskfaktor för utvecklandet av ALS [Gunnarsson *et al.* 2018]. Effekter på motorneuronen efter kronisk exponering för bly har observerats hos kycklingar, som visat motorneuronsjukdom med egenskaper som liknar människans ALS [Wang 2014].

Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning har visat sig kunna inducera oxidativ stress och inflammation [Kesari *et al.* 2018]. Möjligen kan det förklara det samband mellan ALS och exponering för höga nivåer av elektromagnetisk strålning som forskare funnit för utsatta yrkesgrupper, t.ex. arbetare inom elindustrin och elektriker [Gunnarsson *et al.* 2018].

Upprepat skalltrauma kan ge upphov till ett tillstånd kallat chronic traumatic encephalopathy (CTE)⁸, ibland även kallat boxardemens⁹, där inflammationsreaktioner tros bidra till en ansamling av särskilda proteiner, s.k. neurofilament, i hjärnan [Cherry *et al.* 2016]. CTE har i vissa studier angivits som en möjlig bakomliggande orsak till ALS [McKee *et al.* 2010]. Det finns dock ännu endast ca 200-300 beskrivna

⁶ Polyneuropati är en sjukdom i flera av kroppens nerver. Den börjar oftast i benens nerver och leder till en gradvis sämre känsel i fötterna och svårigheter att gå. Sjukdomen kan även ge besvär på händer och underarmar, men brukar vanligen inte ge symtom över knä eller armbåghöjd.

⁷ Encefalopati är en generell beteckning på nervsjukdom i hjärnan.

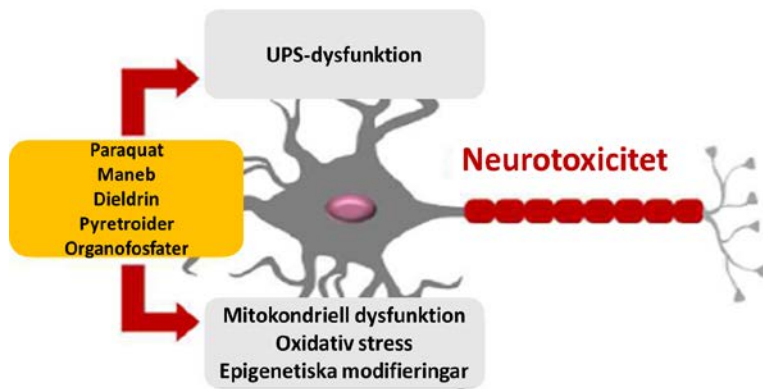
⁸ Begreppet CTE kan även användas för Chronic Toxic Encephalopathy.

⁹ Boxardemens är mer förknippat med litet mer våldsamma skador än de man sett i fotboll och ishockey, där upprepade milda skador (utan medvetandepåverkan) ger demensutvecklingen.

fall av CTE och därför är det än så länge svårt att dra några slutsatser om kopplingar till ALS.

Långlivade organiska föroreningar, Persistent Organic Pollutants, POP, är en stor ämnesgrupp som man idag tror utgör en orsak till den kraftigt ökade förekomsten av neurologiska och neurodegenerativa sjukdomar globalt. Det finns idag bevis för att exponering av POP tidigt i livet kan vara en riskfaktor till sjukdomsutvecklingen senare i livet [Grova *et al.* 2019]. Bekämpningsmedel är en undergrupp till POP, och långvarig exponering har föreslagits kunna leda till oxidativ stress och inflammation i nervceller, skador på mitokondrier, ansamling av felaktigt veckade proteiner och epigenetisk modifiering (figur 2). Baltazar *et al.* 2014 konstaterar att:

- Parkinsons sjukdom är den mest undersökta av neurodegenerativa sjukdomar när det gäller sambandet med exponering för pesticider.
- Långtidsexponering (flera år) för låga doser av pesticider är neurotoxiskt och kan öka risken för Parkinsons och möjligen för andra neurodegenerativa sjukdomar.
- Det i första hand är exponeringar för en kombination av olika bekämpningsmedel som ökar risken för Parkinsons.



Figur 2. Schematisk bild som visar hur exponering för vissa bekämpningsmedel kan leda till 1) oxidativ stress och inflammation i nervceller, 2) skador på mitokondrier genom produktion av reaktiva syradikaler (vilka skapar oxidativ stress), 3) ansamling av felaktigt veckade proteiner (pga. felaktig funktion av UPS¹⁰) samt 4) epigenetisk modifiering dvs. DNA-modifieringar som inte direkt ändrar DNA-sekvensen men som leder till förändringar i avläsningen av DNA [Baltazar, *et al.* 2014].

2.2 Epidemiologiska studier

2.2.1 Riskfaktorer utanför arbetsmiljön

I en svensk registerstudie, med syftet att undersöka riskfaktorer hos svenska unga män (16-25 år) för ALS senare i livet, användes parametrar ur värnpliktsregistret, såsom konditionstest (cykelergonometri), muskelstyrketester, blodprov och psykiatrisk diagnos. I denna studie ingick ca 1,8 miljoner män ur värnpliktsregistret (1968-2005) födda mellan 1950 och 1987, med uppföljningar upp till 46 års ålder. Forskarna fann 526 fall av ALS (0,03 %). Det förelåg en statistiskt signifikant ökad risk för individer med låg muskelstyrka, lågt BMI (Body Mass Index) samt lägre andel röda blodkroppar vid mönstringen i förhållande till de som inte insjuknade i ALS senare i livet. Forskarna fann ingen koppling till kondition. Regionindelningen visade på en högre andel ALS för de som mönstrat i norra Sverige, pga. högre andel av ALS fall i befolkningen generellt i norra Sverige [Åberg *et al.* 2018].

¹⁰ UPS (ubiquitin proteasome system) upprätthåller proteinbalansen, bl.a. genom bortforsling av skadade proteiner. Felaktigt fungerande UPS kan leda till nedbrytning av användbara proteiner och/eller ansamling av skadade proteiner.

Cigarrettrökning är en miljöriskfaktor som inte specifikt är kopplad till yrkeslivet, men som är en relevant riskfaktor inom den militära professionen och där ett flertal studier tyder på en ökad risk för ALS [Weisskopf *et al.* 2004 och 2015, Kamel *et al.* 1999, Nelson *et al.* 2000, Armon *et al.* 2009, Gallo *et al.* 2009]. Rökning kan öka risken att drabbas av ALS genom flera mekanismer såsom inflammation, oxidativ stress och neurotoxicitet orsakad av ämnen i cigarettröken [Barber *et al.* 2005, De Jong *et al.* 2012], bland annat bly [Kamel *et al.* 2005]. En definitiv koppling mellan rökning och ALS har dock inte bevisats, och litteraturen är inte helt samstämmig. Till exempel är det visat att rökning kan vara en riskfaktor bland kvinnor men inte bland män [Ingre *et al.* 2015]. En studie av ett stort antal patienter med ALS indikerar att cigarettrökning är en oberoende prognostisk faktor för minskad överlevnad, med en tydlig koppling till den mängd man röker. Den minskade överlevnaden kunde inte förklaras av KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) eller annan respiratorisk sjukdom vid tidpunkten för diagnosen [Calvo 2016].

Alkoholkonsumtion som möjlig orsak till ökad risk för ALS är inte fastställt. Det är okänt om alkoholkonsumtion ökar risken för att utveckla ALS eller har en skyddande effekt [Nelson *et al.* 2000, DeJong *et al.* 2012].

2.2.2 Miljöriskfaktorer i den civila arbetsmiljön

Ett antal faktorer i arbetsmiljön anses bidra till uppkomsten av ALS. Genom att kombinera resultaten (metaanalys) från flera epidemiologiska studier gjorda fram till 2017 [Gunnarsson *et al.* 2018] fann författarna statistiskt signifikanta samband mellan ALS och exponering i arbetsmiljön för:

- Elektricitet och elektromagnetisk strålning: RR¹¹ 1,24 (p<0,05)
- Kemikalier (framför allt bekämpningsmedel): RR 1,19 (p<0,05)
- Metaller (inkl. bly): RR 1,45 (p<0,05)
- Bly: RR 1,90 (p<0,05)
- Hård fysisk ansträngning: RR 1,90 (p<0,05)
- Arbete i sjukvård: RR 1,19 (p<0,05)

¹¹ RR = Relativ Risk (riskkvot): incidensen (förekomsten) i en grupp dividerat med incidensen i en annan grupp. RR = 1 motsvarar att studien inte hittar någon riskökning. RR = 2 motsvarar en fördubbling av risken (dvs. en riskökning motsvarande 100 %).

De epidemiologiskt påvisade sambanden för riskfaktorer i den civila arbetsmiljön som kan vara relevanta även för militär miljö är; elektromagnetisk strålning, hård fysisk ansträngning, fysiskt trauma, samt exponering för vissa kemikalier, t.ex. bekämpningsmedel och metaller, framför allt bly.

Hård fysisk ansträngning i samband med arbete och fritid

Tidigare studier tyder på att måttlig fysisk aktivitet, på arbetet och på fritiden, inte innebär en riskökning för ALS, medan det finns en ökad risk i samband med arbeten som innebär hård fysisk ansträngning (RR 1,3)¹² där elitidrottare som grupp utgör en särställning (RR 4,00) [Gunnarsson *et al.* 2018].

I en artikel där all identifierad litteratur publicerad fram till januari 2015 granskats framkom inga klara bevis för att långvarig fysisk aktivitet är en riskfaktor för ALS. Däremot visar studier på gruppnivå en signifikant ökad risk för professionella fotbollsspelare, inklusive amerikansk fotboll [Lacorte *et al.* 2016, Blecher *et al.* 2019]. I en opublicerad studie om italienska professionella fotbollsspelares risk föreföll risken för fotbollsspelare i åldern 45 år eller yngre att insjukna i ALS vara nära fem gånger högre än för den italienska allmänbefolkningen [Beghi 2019]. Framför allt noterades ett tidigare insjuknande än i allmänpopulationen. Upprepade trauman mot huvudet, hård fysisk aktivitet, droganvändning och genetik kan samverka till den ökade risken.

I en studie av Pupillo *et al.* 2014 ingick 652 fall med ALS och 1 166 friska kontroller. I denna studie var fysisk aktivitet baserad på information från intervjuer där fysisk aktivitet definierades som minst en kraftig ansträngning per månad. Forskarna fann en minskad risk för ALS med ökad fysisk träning och träningstid, men inte för dem som angivit traumahändelser (ospecificerat).

I en enkätbaserad studie där sambandet mellan låggradig och långvarig fysisk träning och risken för ALS studerades [Harwood *et al.* 2016] ingick 175 fall med ALS och 317 friska kontroller. Författarna fann att en förbränning av 10 kJ/kg/dag (motsvarande 45 min. snabb promenad) signifikant ökade risken för ALS för de patienter som redan har en ökad risk för att utveckla ALS. Sambandet var starkast om träningen skedde i vuxen ålder.

¹² Begreppet "hård fysisk ansträngning" saknar tydlig definition. Ett liknande begrepp är "högentensiv träning" som innebär att du tränar på minst 75-85% av din maximala syreupptagning. Arbetsmiljöverket definierar "mycket tungt arbete", t.ex. tungt stuveriarbete, rökdykning, manuellt skogsarbete, klättring i mast och löpning, som arbete motsvarande en lungventilation överstigande 50 l/min (AFS 2015:7).

Fysiskt trauma

McKee *et al.* visade i en mindre studie på hjärnvävnad från 12 personer drabbade av CTE att tre av personerna som hade utvecklat en gradvis försämrad (progressiv) motorneuronsjukdom även hade en tydlig aggregering av protein i nervvävnad från ryggmärgen och ökad nervcelldöd på grund av detta [McKee *et al.* 2010].

Andra forskargrupper har studerat ett eventuellt samband mellan skalltrauma och ALS i djurmodeller. Man har bl.a. kunnat visa att råttor med en genetisk variant (en s.k. SOD1-mutation) som över tid utvecklar ett ALS-liknande tillstånd, utvecklar detta tillstånd tidigare om de utsätts för upprepade milda skalltrauman [Thomsen *et al.* 2016].

Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning

I början av 2000-talet pekade tillgänglig forskning på starka belägg för ett samband mellan ALS och exponering för höga nivåer av elektromagnetisk strålning. I en metaanalys från 2001 redovisades att arbete inom elindustrin ökade risken för ALS. I analysen ingick sju undersökningar som sammantaget visade 50 % ökad risk [Ahlbom 2001]. En senare metaanalys rapporterade ett samband mellan yrkesmässig exponering för extremt lågfrekventa magnetfält och ALS i studier där författarna utgått från yrkestitlar, men inte i studier där faktiska magnetfältsmätningar genomförts på arbetsplatsen [Vergara *et al.* 2013]. I en nyligen publicerad metaanalys med hårda inklusionskriterier framkom en ca tioprocentig ökad risk för ALS i yrken där exponering för lågfrekvent elektromagnetisk strålning varit omfattande [Gunnarsson *et al.* 2019].

Skador orsakade av elektrisk ström har relaterats till ALS i ett antal oberoende studier i USA [Deapen *et al.* 1986] och Danmark [Johansen *et al.* 1998], där betydligt högre risk än vid exponering för EMF (Electro Magnetic Fields) noterades, motsvarande OR¹³ 2,7– 3,8. Flera av dessa studier har dock senare bedömts ha begränsad statistisk styrka, och i en nyare studie över svenska yrkesarbetare framkom överlag inga tydliga samband mellan upprepade exponering för magnetfält eller elstötar i yrket och ALS. Endast för individer yngre än 65 år noterades OR = 1,2 för upprepade exponering för elstötar i yrket [Fischer *et al.* 2015].

¹³ OR=Oddsquot: hur en variabel (i detta fall ALS) förhåller sig till en annan variabel (i detta fall yrke). Om en variabel är ovanlig, vilket är fallet med ALS, kan OR betraktas som jämförbar med RR.

Exponering för bekämpningsmedel

I en nyligen publicerad studie (metaanalys) av fem olika undersökningar av yrkesexponering, visade Gunnarsson *et al.* 2018, att yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel medförde en statistiskt signifikant förhöjd risk för ALS motsvarande RR 1,4. Noteras bör att i dessa studier inte gjorts någon tydlig bedömning av eventuell exponering för bekämpningsmedel under barndomen.

I en liknande men något äldre studie (metaanalys) av åtta publicerade undersökningar där ALS undersökts främst bland lantbrukare, fann forskarna en tendens till ökad risk för ALS efter långvarig exponering för bekämpningsmedel som organokloriner, pyretroider, herbicider och vissa gaser. Inte heller i dessa studier finns någon tydlig bedömning av eventuell exponering för bekämpningsmedel under barndomen. Sambanden var dessutom inte statistiskt signifikanta. [Kamel *et al.* 2012]

Exponering för bly

I civila arbetsmiljösammanhang är blyexponering ett potentiellt problem främst vid smältverksarbete och batteriarbete samt vid skytte på inomhusskjutbanor. I en review-artikel över blyexponering i samband med skjutning på skjutbanor framkom det att medelhalten av bly i blodet kunde vara över eller mycket över 2 µg/dl. Det genomsnittliga medelvärdet för USA:s vuxna befolkning 2010 var 1,2 µg bly/dl blod [Laidlaw *et al.* 2017].

I en äldre studie av 22 svenska skyttars exponering för bly vid inomhusskjutbanor uppmättes medelvärden före träning på 10,6 (3,2–17,6) samt efter träning på 13,8 (6,9–28,8) µg/dl [Svensson *et al.* 1992]. Blodblyhalterna hos den svenska allmänbefolkningen var dock betydligt högre i början av 1990-talet än under 2000-talet.

En studie visar att har författarna funnit att höga blyhalter i blod ökar risken för ALS motsvarande OR = 1,9 för varje 1 µg/dl ökning [Fang *et al.* 2005]. Ett antal observationer av ALS hos pensionerade arbetare tyder också på att tidigare exponering för bly kan vara kausalt förknippade med utvecklingen av ALS senare i livet [Wang 2014].

2.2.3 Miljöriskfaktorer i den militära arbetsmiljön

De första studierna där forskare fann en koppling mellan ALS och militär verksamhet publicerades i början av 2000-talet. En studie där 2,5 miljoner militärer ingick, med 107 bekräftade fall av ALS, visade på en drygt tvåfaldigt ökad risk för ALS bland de Gulf-veteraner som varit i tjänst 1991 i Irak och som undersöktes inom loppet av tio år, jämfört med de som inte deltog i Gulfkriget [Horner *et al.* 2003, Coffman *et al.* 2005]. En

annan studie visade att risken för att drabbas var högst för den personal som tjänstgjort i Khamislyah i södra Irak, och att högsta risken fanns bland flygande personal [Miranda *et al.* 2008].¹⁴ De riskfaktorer som i huvudsak diskuterades för Gulf-veteraner var fysiskt trauma och exponering för kemikalier.

I en studie med data från drygt 500 000 amerikanska män rekryterade till militären 1982 (dvs. före Gulfkrigen) följdes dödsfall orsakat av ALS upp mellan åren 1989 till 1998 (motsvarande 3,7 miljoner personår¹⁵). Författarna fann en ökad risk för militär personal, i stort sett oberoende av tjänstgöringstid och tjänstegren [Weisskopf *et al.* 2005]. Författarna fann vidare att män som tjänstgjort inom militären även rökte i större utsträckning samt hade något högre alkoholkonsumtion än de som inte tjänstgjort. Efter justering för rökning, alkohol, självrapporterade uppgifter om exponering för bekämpningsmedel samt vissa, för ALS, misstänkta riskyrken (lantbrukare, elektriker, svetsare) var riskökningen fortfarande ca 50 % (OR=1,5). Resultatet indikerar att riskökningen för amerikanska militärer inte kan förklaras av ovan nämnda faktorer, utan att det sannolikt är andra okända faktorer som är avgörande.

I en studie bland franska militärer kunde författarna inte påvisa en ökning av förekomsten av ALS, snarare var förekomsten lägre än för den franska befolkningen i gemen. Studien begränsades dock av att de ALS-fall som ingick endast var de som fortfarande behandlades inom militärens omsorg. [Drouet *et al.* 2010]

I en annan studie med data från den amerikanska National Longitudinal Mortality Study undersöktes kopplingen mellan militärtjänst och ALS bland närmare 700 000 amerikanska män respektive 400 000 kvinnor under åren 1979-2002 (motsvarande drygt 9 miljoner personår för männen och 3,2 miljoner personår för kvinnorna). Författarna fann då en ökad risk för dödlighet i ALS bland samtliga militärer motsvarande 23 % (HR¹⁶=1,2) men också en ökad dödlighet överlag, dvs. som inte enbart orsakades av ALS, på ca 7 % för veteraner jämfört med icke-veteraner. Vidare fann författarna en stark korrelation mellan rökning (cigarett) och

¹⁴ Ett antal studier indikerar att ALS bland flygande personal kan bero på syrebrist (hypoxi) eftersom motorneuroner är extra känsliga för syrebrist. Hos känsliga individer kan därför upprepade låga syrehalter leda till ALS. Dessa samband är dock inte epidemiologiskt styrkta ännu.

¹⁵ Ett personår = allt från en person övervakad under ett år till 365 personer övervakade under en dag.

¹⁶ HR = Hazard Ratio. Kvoten mellan faran i olika grupper. Hazard betyder fara och beskriver i detta sammanhang risken att en individ drabbas av en händelse (t.ex. sjukdom, död, recidiv, biverkan) inom ett specifikt tidsintervall.

militärtjänst. Eftersom rökning är en miljöfaktor med oklar koppling till ALS i dagsläget [Weisskopf *et al.* 2015] är det oklart vilken effekt rökningen har på risken för ALS hos personer med lång militär tjänstgöring.

En registerstudie över förekomsten av ALS bland danska militärer visar på en statistiskt signifikant ökad risk jämfört med allmänbefolkningen i Danmark motsvarande OR 1,3 [Seals *et al.* 2016].

År 2016 utkom en sammanställning av publicerade studier gällande militär tjänstgöring och ALS [Beard *et al.* 2016]. I denna sammanställning fann författarna studier som indikerade samband mellan ALS och exponering inom den militära professionen för:

- Växtbekämpningsmedel s.k. herbicider (främst Agent orange): OR 2,8 ($p < 0,05$)
- Så kallade *burning agents* (troligen napalm, klorgas): OR 7,8 ($p < 0,05$)
- Motmedel mot nervgaser (pyridostigmine bromide m.fl.) (OR 2,5 $p < 0,05$)
- Avgaser från värmare och generatorer (kerosinvärmare, tältvärmare) (OR 1,8 $p < 0,05$)
- Rök och partiklar från detonationer (OR 1,9 $p < 0,05$)
- Bekämpningsmedel mot skadedjur s.k. insekticider (OR 8,5, $p < 0,05$)

Författarnas slutsatser var, trots studierna, att bevisläget fortfarande är oklart, men att samband inte kunde uteslutas.

Fysiskt trauma

I en nyligen publicerad studie på vävnadsmaterial från avlidna USA-veteraner undersöktes samvariationen mellan CTE och ALS. I ett material på 155 veteraner diagnosticerade med ALS fann man att både ALS och CTE förekom hos 9 (5,8 %) av veteranerna. Vidare fann man att det var vanligare med ett tidigare skalltrauma i gruppen med både ALS och CTE ($p < 0,001$) och att skalltrauma var oftare förekommande vid tidigare tjänstgöring i det första Gulfkriget ($p < 0,05$) [Walt *et al.* 2018].

Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning

Det förefaller saknas studier som kopplar exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning i militär kontext till ALS. En studie kring dödlighet bland kommersiella piloter och navigatörer under åren 1984-1991 indikerade en betydligt högre dödlighet i ALS än förväntat. Författarna föreslår att orsaken kan vara en ökad exponering för kosmisk strålning eller magnetiska fält som alstras av flygplanets elsystem

[Lackland *et al.* 1998]. I vilken utsträckning flygande svensk militärpersonal har en riskökning för ALS är inte klarlagt. Långvarigt arbete med störsändare, som genererar elektromagnetisk strålning, kan möjligen också vara en riskfaktor för militär personal, t.ex. bombröjare, men ett eventuellt samband är inte utrett.

Exponering för bly

I militära arbetsmiljösammanhang är blyexponering ett potentiellt problem främst vid skytte på och städning av inomhusskjutbanor samt i SIB (strid i bebyggelse).

I en mätning av bly i blod vid övning i SIB [Taube *et al.* 2013] var medelvärdet efter övning 1,7 µg/dl (före övning 1,0 µg/dl) för deltagare i åldern 21-30 år. För deltagare i åldern 31-42 år var medelvärdet dagen före övning 1,7 µg/dl medan medelvärdet efter övning var 2,5 µg/dl. Övningsperioden gav i genomsnitt en femtioprocentig ökning av blyhalten i blod. I relation till Arbetsmiljöverkets gränsvärden för biologisk kontroll av bly i blod (AFS 1992:17) är de uppmätta blodblyhalterna betydligt under svenskt gränsvärde (ca 20 µg/dl). Medelvärdet före övning för deltagare i åldern 21-30 år var något högre än genomsnittet för svenska män mellan 25-35 år födda samma tidsperiod.

En senare studie undersökte 200 unga israeliska soldater i samband med militär träning. Medelhalten av bly i blodet var före träning under detektionsgräns (0,3 µg/dl), efter grundläggande träning 1,2 µg/dl och efter avancerad träning 3,9 µg/dl. Ingen långvarig uppföljning genomfördes ¹⁷. [Greenberg *et al.* 2016]

I en studie där 145 USA-veteraner med ALS ingick fann författarna att förhöjda halter bly i blod korrelerade med högre risk för ALS [Fang. *et al.* 2010] samt att halterna dessutom korrelerade med överlevnad efter diagnos [Fang *et al.* 2017].¹⁸

¹⁷ Efter kortvarig exponering (dagar eller månader) är halveringstiden för bly i blod och de flesta organ cirka en månad. Den del som ansamlas i skelett har dock lång halveringstid (5-10 år). Efter en långvarig exponering (år), då en skelettpool av bly byggs upp, sjunker bly i blod långsammare.

¹⁸ Blyhalten i blod hos svenska män födda 1974-1984 som mättes 2009 var 1,1 µg/dl.

3 Exponering för cyanobakterier - en riskfaktor för ALS?

3.1 Bakgrund

Misstankar om ett samband mellan en överrepresentation av ALS bland amerikanska veteraner som deltog i Gulfkriget i Irak 1990-1991 och exponering för toxinet BMAA har sitt ursprung i de experimentella studier som dels påvisat förekomsten av BMAA i ökensand, framför allt i Qatar [Cox *et al.* 2009], dels påvisat höga halter av BMAA i hjärna hos avlidna ALS-patienter [Trojsi *et al.* 2013], och dels ett antal epidemiologiska studier som identifierat kluster av ALS bland civila grupper som under längre tid exponerats för cyanobakterier. Den ökade risk som uppstod bland USA-veteraner som deltagit i Gulfkriget återgick till normala nivåer efter ca 10 år, och en tänkbar slutsats är att om exponering för miljöfaktorer var orsaken, var effekten av dessa faktorer tydlig inom en tioårsperiod. Veteranerna i studien blev dock exponerade för flera andra miljöfaktorer än cyanobakterier, såsom pesticider, gaser från brinnande oljekällor, tungmetaller etc. [Carter *et al.* 2012].

Cyanobakterier har påträffats i såväl kalla som varma ökenmiljöer, bl.a. i Al Kharrara regionen i Qatar [Cox *et al.* 2009], i Gurbantunggut öken i nordvästra Kina [Zhang *et al.* 2009] och i ökenmiljöer vid Coloradoplatån i Utah [Garcia-Pichel *et al.* 2003]. Såvitt känt finns inga studier som undersökt förekomst av cyanobakterier i ökenområden i Afghanistan.

3.2 Hälsopåverkan och toxikologi

Cyanobakterier är prokaryota mikroorganismer som även kallats blågröna alger därför att de vid massförekomst ser ut och uppför sig som alger. Bakterierna härstammar minst 2,2 miljarder år tillbaka och deras evolutionära anpassning är därför omfattande. Utöver de vanliga marina miljöerna och sötvattensmiljöerna kan vissa av dem överleva i extrema miljöer med avseende på pH-värde, salinitet, temperatur och torka. I extrema ökenmiljöer kan cyanobakterier producera extracellulära polysackaridhöljen, som dels skyddar dem, dels fungerar som ytor som sandpartiklar kan vidhäfta till. På så sätt kan kluster av sand bildas som förbättrar förutsättningarna för cyanobakterierna i ökenmiljöer [Cox *et al.* 2009].

Under vissa förutsättningar kan cyanobakterier producera toxiner (cyanotoxiner). Dessa kan delas in i tre klasser: neurotoxiner,

hepatotoxiner och irriterande toxiner [Cox *et al.* 2009]. Gruppen neurotoxiner, i vilken BMAA ingår, inkluderar saxitoxiner, natriumkanalblockerande alkaloider, anatoxin-a (nikotinerg acetylkolinimitator) och anatoxin-S (acetylkolinesterasinhäbbar). Saxitoxin bildas främst av dinoflagellater inom släktet *Alexandrium* och orsakar mild till allvarlig förgiftning. I likhet med de övriga uppräknade toxinerna kan symtom uppstå redan efter några minuter upp till några timmar efter exponering (vanligen efter man ätit ostron och musslor innehållande saxitoxin). Vid mild förgiftning begränsas symtomen till stickningar runt mun, läppar och tunga, medan allvarlig förgiftning kan ge muskelförlamning och andningssvårigheter.

Det är först under senare år som kopplingen till kroniska symtom och exponering för cyanotoxiner framkommit. En sådan koppling kan vara den icke essentiella aminosyran BMAA som har hittats i cyanobakterier analyserade i ökensand [Cox *et al.* 2009] och som misstänks ha neurodegenerativ effekt på människa. En av faktorerna bakom bildningen av felaktigt veckade proteiner kan vara det faktum att BMAA liknar en av kroppens viktiga aminosyror, L-serin. När kroppen tillverkar proteiner kan BMAA därför av misstag inkorporeras på de platser i proteiner där L-serin skulle funnits, och detta kan leda till felaktig veckning av proteinet [Cox *et al.* 2018]. Trojsi *et al.* 2013 beskriver ett antal studier där författarna detekterat förhöjda halter BMAA i hjärna hos patienter som avlidit i ALS. I dagsläget saknas dock metoder att mäta halten BMAA i levande human hjärna.

Beräkningar på livstidsdoser av BMAA har nyligen gjorts i ett försök att skatta de doser som gav upphov till den höga förekomsten av ALS bland befolkningen i Guam som noterades i studier gjorda på 1960-talet [Gajdusek 1963]. Forskarna bedömde att livstidsdoserna för denna befolkning motsvarade 1-41 g BMAA/kg kroppsvikt, och att exponering via födan skedde redan från unga år. När motsvarande doser under loppet av flera månader administrerades i födan till apor fann forskarna att mängderna BMAA som bundits till proteiner i hjärnan hos aporna var i samma storleksordning som i hjärnorna hos de i ALS avlidna Chamorro individerna. Forskarna fann vidare aggregering av amyloid proteiner i hjärnan hos aporna [Banack *et al.* 2018]. Dock saknas fortfarande en djurmodell som tydligt visar ett samband mellan BMAA och ALS. [Caller 2012]. Det har exempelvis visat sig svårt att inducera ALS-liknande symtom hos vuxna möss med friska SOD1-proteiner, medan det är lättare att inducera dessa symtom efter exponering via modersmjölk eller i livmodern.

3.3 Epidemiologiska studier

Den epidemiologiska studie som påvisat det starkaste sambandet berör Chamorrofolket på ögruppen Guam i västra Stilla havet [Gajdusek 1963]. Befolkningen konsumerade från tidig ålder kottepalmer samt flygande hundar som livnär sig på kottepalmer. BMAA kan bildas i kottepalm om denna tillreds på för låg värme. Studiepopulationen har alltså blivit exponerad från tidiga år och framåt i livet. Studien bygger på uppgifter från 1940-talet fram till tidigt 60-tal och antyder att ärftlighet inte var orsaken till den höga förekomsten av ALS, som bland manliga infödda var 50-100 ggr högre än i resten av världen. Av denna studie framgår inte eventuella andra riskexponeringar. Idag är incidensen bland Chamorrobefolkningen lägre, ca 7/100 000, vilket förklaras med ändrade sociala (resor) och ekologiska (annan föda) levnadsmönster.

I en svensk studie fann författarna en ökad förekomst av ALS hos framför allt lantbrukare i Skaraborgs län under perioden 1973-1984 [Gunnarsson *et al.* 1996]. Här fann man 54 män med ALS, motsvarande en incidens på 4/100 000, vilket var en fördubbling mot normalt i Sverige. En exponeringskälla skulle kunna vara kolonier av cyanobakterier i gödselbrunnar. När gödsel sprayas på åkrar kan uppkomna aerosoler ha varit en tänkbar exponeringskälla via luftvägarna. Dock är lantbrukare samtidigt exponerade för andra ämnen som kan ha ett samband med uppkomsten av ALS, bl.a. pesticider.

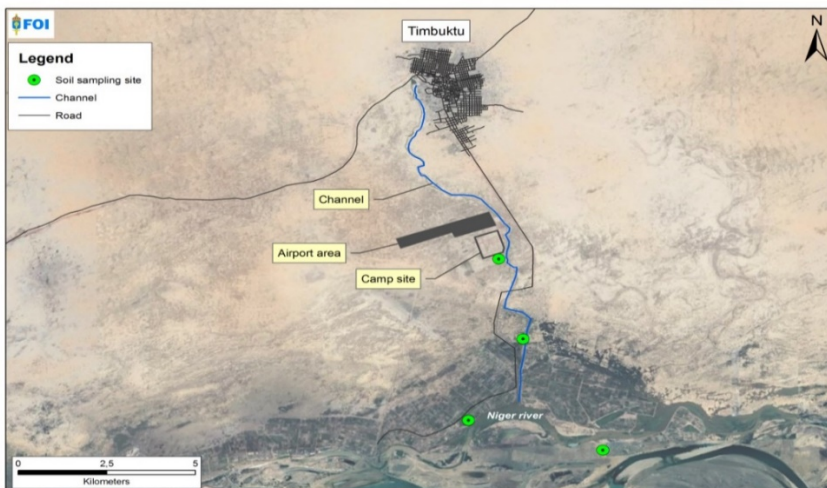
Utöver luftburen exponering finns även risken att kontaminerat sjövattnet och dricksvatten är en exponeringsväg i områden där cyanobakterier lever och producerar toxin. En epidemiologisk studie i Finland visar att människor födda i närheten av sjön Saimma i sydvästra Finland löper större risk att utveckla ALS än allmänbefolkningen. Sjön Saimma har regelbunden blomning av cyanobakterier [Sabel *et al.* 2003]. Liknande studie finns för allmänbefolkning i New England som lever i närheten av sjöar med regelbunden blomning av cyanobakterier [Torbick *et al.* 2014].

4 Provtagning och analys av sediment

Miljöprovtagning av sand med avseende på förekomst av cyanobakterier runt Camp Nobel i Timbuktu, Mali, gjordes under 2017. Syftet var att få en indikation på eventuell risk för exponering för BMAA för personalen i och runt Camp Nobel.

4.1 Provtagningsplatser

Två av jordproverna är tagna på platser som säsongsvis översvämmas av vatten från Niger. Sediment från dessa områden kan möjligen vara biologiskt aktiva. De övriga två proverna är tagna från områden med rena sanddyner och där, såvitt det är känt, inte finns krutor av sediment med biologiskt ursprung. Provtagningspersonalen hade heller inte fått information att leta efter eventuella sådana områden.



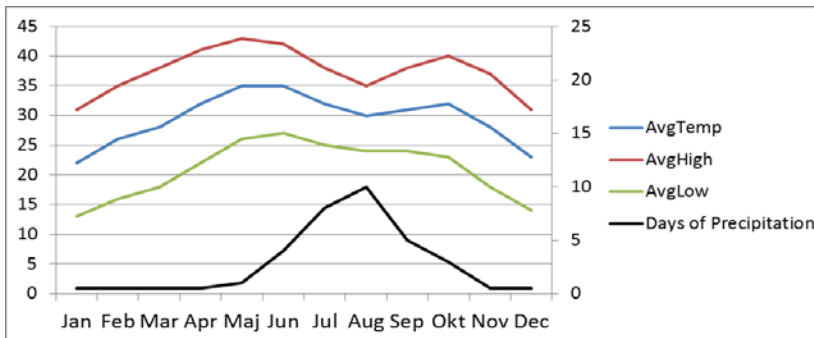
Figur 3. Satellitbild med provtagningsplatser markerade i grönt, där provtagningsplats 4 är vid campen och provtagningsplats 1 längst ner mot Niger. (Illustration: FOI)



Figur 4. Flygfoto över Camp Nobel med provtagningsplats 4 markerad. (Foto: Försvarmakten)

4.2 Klimatförutsättningar

Generellt är temperaturen högst i Mali under perioden mars – okt, med en dygnsmedeltemperatur i Timbuktu på över 30 °C. Årsnederbörden i Timbuktu är normalt mycket begränsad (100-250 mm per år, med en topp under juli och augusti), vilket tillsammans med hög årsmedeltemperatur medför en överlag mycket torr jord.

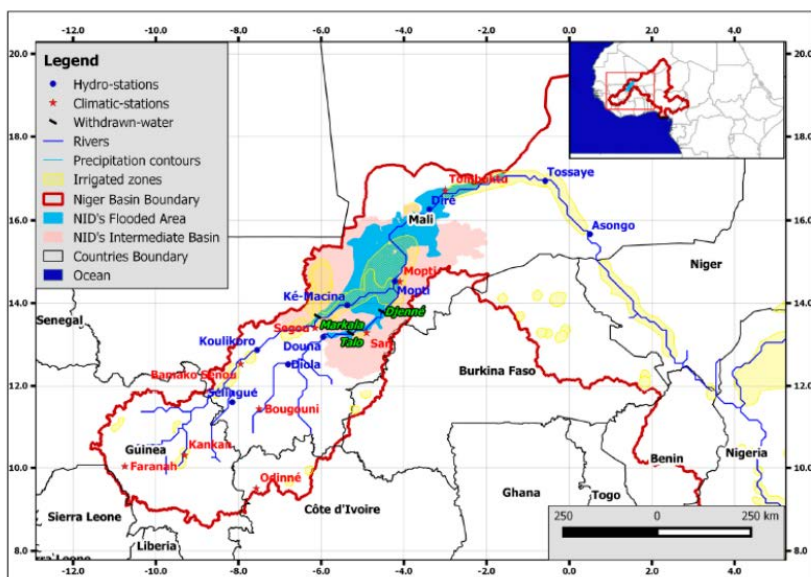


Figur 5. Diagrammet visar medeltemperaturen (blått) i Timbuktu. De röda och gröna linjer visar medelmax- och medelmintemperatur. Den svarta linjen visar antal dagar med nederbörd.

Området kring Niger översvämmas årligen men det råder stor variation mellan åren. Delar av Niger är reglerad med dammar för energiproduktion och konstbevattning, vilket inverkar på översvämningsperioderna (Mahe *et al.* 2011]. Det inre Nigerdeltat i Mali, i vilket såväl Timbuktu som Mopti ingår, är det största översvämningsområdet i Västafrika och sträcker sig över en area på ca 50 000 km² från Kemazina/Douna i sydväst till Timbuktu i nordöst, se figur 6.

Generellt har de norra delarna av deltat längre översvämningsperioder än de södra. Översvämningsarna pågår normalt från ca 10 dagar under torra år till ca 30 dagar våtare år. Översvämningsperioden inleds ca 20 dagar senare i norr än i söder och är även mer utdragen än i söder (Mahe *et al.* 2011, Ogilvie *et al.* 2015].

Under översvämningsperioden 2018 respektive 2017 drabbades Timbuktu särskilt hårt med större förluster i såväl människoliv som boskap och förstörda bostäder jämfört med andra delar av Nigerdeltat (Reliefweb augusti 2018 och juni 2017].



Figur 6. Inre Nigerdeltat, Nigerflodens yttre gränser samt hydro-meteorologiska stationer. Kartan är hämtad från Ibrahim *et al.* 2015.

4.3 Provtagning och transport

Samtliga prov är ytprover med torkad sand. Provpplats 4 ligger dock nära UAV-banan, där ett lager av sand, ca 1-1,5 meter, tidigare avlägsnats för att få en mer solid bas att bygga campen på. Provtagning gjordes under juni 2017. Lufttemperaturen under månaderna maj-september i Timbuktu motsvarar normalt $> 35^{\circ}\text{C}$, och samtliga prover ansågs helt torra. Prover förvarades och transporterades i plastflaskor.

4.4 Analys

Samtliga fyra lufttorkade prov sändes till Institute for Ethnomedicine, Jackson Hole, Wyoming, USA, där eventuell förekomst av cyanobakterier bedömdes med hjälp av fluorescensmikroskopi (Zeiss Axioplan med excitation mellan 515 and 560 nm och emission vid 580 nm) [Cox *et al.* 2009].

4.5 Resultat

Inget av de fyra sandproverna innehöll cyanobakterier. Från dessa provsvar bedömdes att risken för exponering av BMMA och dess isomerer är mycket liten för personal som befinner sig runt Camp Nobel. Resultatet av pilotprojektet utesluter dock inte att det kan förekomma cyanobakterier i andra områden runt Niger.

5 Diskussion och slutsatser

5.1 Miljöriskfaktorer för ALS bland militärer

5.1.1 Cigarettrökning

Såvitt känt saknas det idag studier i vilka exponering för cigarettrök bland militär personal med diagnosen ALS (eller annan motorneuronsjukdom) har undersökts.

Weisskopf *et al.* [2005] fann att amerikanska män som tjänstgjort inom militären rökte i större utsträckning än de som inte tjänstgjort. En studie gällande rökare med ALS har visat att cigarettrökning i sig leder till en minskad överlevnad, som inte var relaterad till förekomsten av KOL eller annan respiratorisk status vid tidpunkten för diagnosen [Calvo *et al.* 2016]. Det är därför möjligt att den högre förekomsten av ALS bland amerikanska militärer till viss del beror på cigarettrökning. Ovan nämnda studier är dock inte heltäckande, och det råder, inom epidemiologisk forskning, fortfarande osäkerhet huruvida cigarettrökning i sig är en riskfaktor för ALS eller inte [Ingre *et al.* 2015, Weisskopf *et al.* 2015]. Därför är det oklart vilken effekt rökningen har på risken för ALS hos personer med lång militär tjänst.

5.1.2 Blyexponering

För svenska yrkesmilitärer finns inga mätningar av bly i blod, förutom den begränsade studien som beskrivits i FM rapport [Taube *et al.* 2013]. Denna studie är för begränsad för att kunna dra generella slutsatser om bly i blod bland svenska militärer.

Tidigare studier som funnit en korrelation mellan förhöjda halter bly i blod och ökad risk för ALS bland USA-veteraner och dessutom att halterna bly korrelerar med överlevnad efter diagnos, ger en indikation på att blyexponering kan vara en riskfaktor för insjuknande i ALS bland svenska militärer. Medelvärdet för samtliga i studien deltagande 145 USA-veteraner med ALS-diagnos var 2,4 µg/dl, vilket är i det lägre intervallet vid en jämförelse med amerikanska skyttar generellt [Laidlaw *et al.* 2017]. Det är dock oklart vilka blodblyhalter de 145 USA-veteranerna med ALS hade när de var som mest aktiva.

Studier där ALS bland professionella skyttar eller fritidsskyttar studeras tycks saknas, eller vara mycket få, vilket till viss del motsäger att blyexponeringen i sig skulle vara en stark riskfaktor i gruppen för att

utveckla ALS. Höga halter bly i blodet leder alltså inte automatiskt till ALS. Känsliga individer (genetik) och annan exponering i kombination är möjliga faktorer bakom de samband mellan ALS och blyhalter i blod som forskare funnit.

Kronisk exponering för bly kan orsaka njurskada och/eller skador på nervsystemet, samt det reproduktiva, endokrina och immunologiska systemet. Den spridda symtombild som kan uppstå kan därför försvåra diagnosen av ALS mot bakgrund av liknande symptom i samband med andra hälsotillstånd [Wang 2014].

5.1.3 Bekämpningsmedel

I en ny sammanställning bedöms att det är ca 35 % riskökning för ALS vid långvarig yrkesmässig exponering för bekämpningsmedel, och då företrädesvis bland lantbrukare [Gunnarsson *et al.* 2018]. I de fem studier som håller god vetenskaplig kvalitet görs ingen tydlig bedömning av eventuell exponering för bekämpningsmedel under barndomen. Exempelvis kunde Bonvicini *et al.* 2010 via frågeformulär konstatera fler fall av ALS bland de lantbrukare som exponerats för pesticider sex månader eller mer under sin livstid, men författarna redovisar alltså inte när i tid exponeringarna skett. För att kunna uttala sig om hur exponering för pesticider under unga år påverkar risken för ALS senare i livet behövs fler studier.

Svensk insatspersonal kan exponeras för bekämpningsmedel dels via sina permetrinimpregnerade uniformer och även via bekämpningsmedelsanvändning mot skadedjur. Viss insatspersonal arbetar vid enstaka tillfällen dessutom aktivt med deltametrin i samband med impregnering av myggnät. En enkel riskbedömning av hud och luftvägsupptag vid hantering av den produkt, K-Othrine SC25, som används i Försvarsmakten i samband med impregnering av myggnät visar att hudexponeringen är betydande om skydd inte används, eller inte fungerar, och kan utgöra hela det tolerabla maximala dagliga intaget (TDI)¹⁹ av deltametrin, som är den aktiva substansen i K-Othrine SC25. Även luftvägsexponeringen vid dessa tillfällen kan vara betydande om skydd inte används eller inte fungerar, och kan i sig utgöra hela TDI [Taube 2017].

Rimligtvis bedöms ändå lantbrukare och yrkesgrupper med daglig exponering ha en överlag högre exponering än yrkesmilitärer. Det är

¹⁹ Tolerabelt dagligt intag (TDI) är ett begrepp inom toxikologi som anger den mängd av ett ämne (vanligen i mg/kg kroppsvikt och dag) som en människa bedöms kunna få i sig utan att det ger några negativa hälsoeffekter.

också möjligt att de som exponeras för bekämpningsmedel inom lantbruket också har exponerats redan som barn. Med tanke på den beräknat relativt lilla riskökningen bland lantbrukare och andra yrkesgrupper med daglig exponering, bedöms det som osannolikt att personer som gjort en eller flera utlandstjänster riskerar att insjukna i ALS på grund av i huvudsak exponering för bekämpningsmedel.

5.1.4 Hård fysisk ansträngning och trauman

Det är viktigt att poängtera att även om vetenskapliga upptäckter tyder på ett samband mellan CTE/boxardemens och ALS är studierna få och baseras på ett begränsat patientmaterial. Det finns endast 200-300 beskrivna fall av CTE och därför är det ännu inte möjligt att dra några generella slutsatser avseende relationen mellan exponering för skalltrauma och utveckling av ALS. Ytterligare studier behövs inom området.

Den inflammation som kan uppstå lokalt efter upprepade hård fysisk ansträngning och/eller upprepade milda trauman kan leda till oxidativ stress i cellen, dvs. obalans av mängden fria radikaler i kroppen. Det är känt att oxidativ stress kan orsaka skadade/felaktigt veckade proteiner, lipider, DNA, och RNA [Musaro 2013]. Dessa samband skulle kunna vara en del i förklaringen till den ökade risk för ALS som ses i grupper utsatta för hård fysisk ansträngning och/eller upprepade milda trauman.

Ett antal kohortstudier påvisar en signifikant ökad risk för professionella fotbollsspelare (motsvarande SMR²⁰ 6.45), där upprepade milda trauman mot huvudet betraktas som en tänkbar orsak till riskökningen [Chio *et al.* 2009]. Bland italienska fotbollsspelare var risken högst hos dem som spelade på mittfältet och bland dem med karriärer längre än fem år. Beghi *et al.* visade dessutom nyligen att risken för italienska fotbollsspelare i åldern 45 år eller yngre att insjukna i ALS var nära fem gånger högre än för den italienska allmänbefolkningen. Framför allt noterades ett tidigare insjuknande än i allmänpopulationen. Upprepade trauman mot huvudet, hård fysisk aktivitet, droganvändning och genetik kan samverka till den ökade risken [Beghi *et al.* 2019]. Det faktum att italienska professionella fotbollsspelare visade sig ha en kraftigt förhöjd risk, men inte professionella basketbollsspelare och cyklister har även diskuterats i termer av samtidig exponering för bekämpningsmedel hos fotbollsspelarna. [Chio *et al.* 2009]. Sammantaget indikerar detta att upprepade milda trauman, kanske även extrem fysisk träning är en viktig

²⁰ SMR (standardiserad morbiditetskvot) = Observerat antal fall/Förväntat antal fall

faktor för uppkomsten av ALS. Det är därför viktigt att begreppet ”hård fysisk träning” i militära sammanhang tydligt definieras och blir mätbart.

5.1.5 Exponering för elektricitet och elektromagnetisk strålning

Militär personal kommer under sin yrkesverksamma tid i kontakt med elektromagnetisk strålning från flera källor. I vilken omfattning exponeringen från olika störsändare, som exempelvis bombröjare och grupper som ofta transporteras i fordon utsätts för, kan leda till neurodegenerativa sjukdomar är idag inte känt. I den senaste metaanalysen där olika civila yrkesgrupper undersökts framkommer att det finns en viss ökad risk (cirka 10%) för att utveckla ALS hos arbetstagare som kontinuerligt exponeras för lågfrekvent EMF jämfört med arbetstagare som inte exponeras för EMF [Gunnarsson *et al.* 2019].

5.1.6 Cyanobakterier

Det är oklart i vilken utsträckning naturligt bildade toxiner kan orsaka neurodegenerativa sjukdomar. Hans Rosling m.fl. kartlade dock under slutet av 1980-talet mekanismen bakom en motorneuronsjukdom som visade sig bero på konsumtion av otillräckligt processad kassava, vilket utgör en stapelföda för en stor del av jordens befolkning. Konsumtionen medförde höga upptag av cyanider via födan, och detta föreslogs leda till en motorneuronsjukdom kallad Konzo [Howlett *et al.* 1990]. I likhet med denna studie finns det alltså ett antal studier som föreslår att BMAA kan ge upphov till ALS. De epidemiologiska underlagen för att styrka att BMAA kan orsaka ALS är dock ännu så länge inte tillräckliga. I Guam-studien, som hittills utgjort den tydligaste kopplingen mellan exponering för BMAA och utvecklandet av ALS, visade det sig att sjukdomen kan ta så lång tid som 30 år att utveckla, vilket gör det svårare att fastställa specifika faktorer som enskild orsak. I Guam-studien framgår heller inte eventuella andra riskexponeringar. I de övriga epidemiologiska studier som tagits upp i denna rapport beskrivs grupper, såsom lantbrukare och militära veteraner, som har parallella riskexponeringar, exempelvis för bekämpningsmedel och bly, vilket återigen gör det svårt att fastställa specifika faktorer som orsak till ALS.

Förekomsterna av cyanobakterier i relevanta områden för svensk militär personal är inte utredda, utöver de områden som beskrivits i denna rapport. Det är därför inte möjligt att uttala sig om svensk insatspersonal exponerats för cyanobakterier och dess toxiner under insatstiden i exempelvis Afghanistan. Det är viktigt att poängtera att de veteraner som deltog i Gulfkriget i Irak 1990 Amyotrofisk lateral skleros och miljöriskfaktorer inom militär verksamhet -1991 blev exponerade för

flera andra miljöriskfaktorer än cyanobakterier , såsom pesticider, gaser från brinnande oljekällor, tungmetaller etc. [Caller *et al.* 2012].

Utöver luftburen exponering finns även risken att kontaminerat sjövattnen och dricksvatten är en exponeringsväg i områden där cyanobakterier lever och producerar toxin. I vilken utsträckning en ökad algblomning i sötvattensjöar pga. klimatförändringar kan bidra till ökad incidens av ALS hos delar av allmänbefolkningen är oklart.

Det är slutligen viktigt att notera att exponering för BMAA kan vara en riskfaktor i första hand för de som är genetiskt predisponerade (dvs. har ärftlighet) för att utveckla neurodegenerativa sjukdomar. Slutsatserna från en nyligen publicerad artikel är ändå att underlaget ännu är för begränsat för att säga att BMAA kan antas vara en orsak till uppkomsten av ALS eller andra närliggande neurologiska sjukdomstillstånd [Delcourt *et al.* 2018].

5.1.7 Slutsatser

ALS är en mycket sällsynt sjukdom. Andelen som årligen drabbas i världen är endast 2-3 personer per 100 000 invånare. Ungefär 10 % av ALS-fallen är ärftliga, resterande 90 % kan bero på en kombination av flera mutationer, miljöriskfaktorer och kanske också en viss känslighet hos vissa individer. Medianåldern för insjuknande är 58-60 år.

En trolig hypotes bakom uppkomsten av ALS är felaktigt veckade proteiner som ansamlas runt nervceller i hjärnan. Felaktig proteinveckning kan vara en konsekvens av att främmande ämnen som liknar kroppen aminosyror byggs in i proteiner vid tillverkningen av dessa, men kan också bero på olika mutationer, exempelvis mutationer i enzymet SOD1. Epigenetiska processer, dvs. sådana processer som reglerar både DNA-replikation och reparation, RNA-transkriptionen och kromatin-konformation, styr reglering och proteinöversättning och kan därför utgöra en faktor bakom felaktig proteinveckning. Eftersom epigenetik är ett sätt för kroppen att anpassa en individs genetiska information till rådande omständigheter i miljön, är det möjligt att epigenetiska mekanismer spelar en avgörande roll för uppkomsten av just sporadisk ALS.

Mutationer kan bero på en ärftlig genetisk förändring men kan, i likhet med epigenetiska processer, också påverkas av att cellen är utsatt för långvarig fysiologisk eller miljöbetingad stress. Miljöbetingad stress kan uppstå av olika faktorer i miljön, och de som idag har epidemiologiskt styrkta samband till uppkomsten av ALS, och som dessutom är relevanta i en militär miljö, är blyexponering, skalltrauma, extrem fysisk ansträngning, bekämpningsmedelsexponering och exponering för

elektromagnetisk strålning. I dagsläget är epidemiologiska data inte tillräckliga för att styrka ett samband mellan exponering för toxinet BMAA och uppkomst av ALS. Detta innebär dock inte att ett samband kan uteslutas.

Det saknas tydliga kopplingar i studierna till när i livet och hur länge en viss riskexponering skett och utvecklandet av sporadisk ALS. Av litteratursammanställningen i denna rapport framgår att det på gruppnivå finns tydliga samband mellan sporadisk ALS och att ha blivit exponerad för en eller flera av ovan nämnda miljöfaktorer, men sambanden är alltså inte tydligt relaterade till när i tid och hur länge exponeringen pågått. På individnivå är det svårt att via epidemiologiska studier dra slutsatser om enskilda miljöfaktorer påverkan på en förmodat multifaktoriell sjukdom, som dessutom är mycket ovanlig. Det är dessutom möjligt att låggradig parallell exponering för flera av aktuella miljöriskfaktorer samverkar och därmed ökar risken för att insjukna i ALS. Kunskaperna kring samverkans effekter av multipla exponeringar är begränsade och därför är eventuella sådana effekter också svåra att utreda.

Yrkesmilitärer utgör en typisk yrkesgrupp med låggradig, ibland långvarig, exponering för flera av nämnda miljöfaktorer samtidigt, inklusive cigarettrökning, blyexponering, skalltrauma, extrem fysisk träning, bekämpningsmedel och elektromagnetisk strålning. Detta är exempel på faktorer som var för sig kan skapa den typ av oxidativ stress som på sikt kan leda till en låggradig men kronisk inflammation i kroppen. Det finns forskare som menar att denna typ av låggradig kronisk inflammation är huvudorsaken till den ökning av neurologiska sjukdomar som noterats i västvärlden under de senaste 30-40 åren, en typ av inflammation som också är kopplad till livsstilsfaktorer som kost och sömn [Bengmark 2018, Johansson och Sundberg 2018].

En registerstudie gällande incidensen av ALS bland svenska utlandsveteraner påbörjades under 2018 [Neovius 2018]. Med tanke på den komplexa exponeringsbild yrkesmilitärer har generellt, bör denna studie kompletteras med en motsvarande studie för samtliga yrkesmilitärer. I det fall registerstudierna visar på en högre incidens av sporadisk ALS än förväntat bör en utredning av multipla exponeringar för relevanta miljöriskfaktorer initieras. En sådan studie bör inbegripa väl avvägda skattningar av exponering för framför allt upprepade milda trauman/skalltrauma och extrem fysisk träning, cigarettrökning, blyexponering, bekämpningsmedel och elektromagnetisk strålning samt eventuellt för diesellavgaser och dieselångor.

Möjligheten att utreda specifika yrkesgrupper, såsom flygande personal, inom Försvarsmakten bör också övervägas. Det är värt att notera att kommersiella piloter och navigatörer kan ha en högre dödlighet i ALS än

förväntat [Lackland *et al.* 1998], då studier funnit att högsta risken att drabbas av ALS bland militär personal i Irak återfanns bland den flygande personalen [Miranda *et al.* 2008]. I en studie från 2016 utvärderades dödligheten orsakad av motorneuronsjukdomar bland 11 311 stycken före detta flygpersonal [Pinkerton *et al.* 2016]. Författarna fann att dödligheten i ALS var över dubbelt så hög i yrkesgruppen som i den allmänna befolkningen i USA, baserad på nio observerade dödsfall (dödligheten i andra neurodegenerativa sjukdomar var inte förhöjd). Alla nio ALS-dödsfall inträffade minst 30 år efter sin första anställning. ALS bland flygande personal kan också, som nämnts tidigare, bero på syrebrist (hypoxi) eftersom motorneuron är extra känsliga för syrebrist. Dessa samband är dock inte epidemiologiskt styrka ännu.

Det finns idag definitioner för begreppen "Mycket tungt arbete" (Arbetsmiljöverket, AFS 2015:7) och för "Högintensiv träning" medan det saknas definitioner för "hård fysisk belastning". För att Försvarsmakten i framtiden ska kunna studera sambandet mellan "hård fysisk belastning" och ALS bland sin personal krävs dels att termen definieras i den vetenskapliga litteraturen, dels att Försvarsmakten dokumenterar vilka individer som haft tjänstgöring med inslag av sådana moment.

Miljöprovtagning – pilotstudie vid Camp Nobel

I de tidigare studierna av förekomst av cyanobakterier i Golf-regionen har större kolonier av bakterier hittats i s.k. krustor (skorpor) av biologiskt sediment från torra och platta före detta sjöbottnar. Cyanobakterierna har här producerat höga halter av toxinet BMAA. När exempelvis militärfordon kör över och bryter sönder dessa krustor finns en påtaglig risk att bakterierna och därmed även toxinerna blir luftburna och kan andas in av personer som vistas där. Denna typ av biologiska krustor har dock inte hittats i sanddynor [Cox 2018].

Såväl proverna tagna på sand som säsongsvis översvämmas av vatten från Niger, som prover tagna från områden med rena sanddynor är att betrakta som representativa för området. Frånvaro av cyanobakterier även i de prov som är tagna i Nigers översvämningsområde kan bero på omgivningsfaktorer som är ogynnsamma för denna typ av bakterier, kanske framför allt beträffande UV-ljusförhållanden och näringstillgång. Brist på näring och exponering för UV-ljus är två faktorer som påverkar överlevnaden för bakterier negativt. Bildningen av krustor ökar bakteriernas skydd mot UV-ljus, och är därmed en förutsättning för dess överlevnad i ökenmiljö. Förmågan att bilda krustor beror sannolikt på sandens egenskaper, framför allt kornstorlek, på bakteriernas egen förmåga att hålla ihop sandkornen med hjälp av utsöndrade polysackarider, men möjligen också på hittills okända faktorer. Det är

möjligt att krustor inte kan bildas i just detta område på grund av en eller flera av dessa faktorer. [Metcalf 2018].

Den slutsats som kan dras från miljöprovtagningen är att det är högst osannolikt att personal som vistas i och runt Camp Nobel exponeras för cyanobakterier och dess toxiner.

6 Referenser

- Ahlbom A (2001) Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. *Bioelectromagnetics*, Suppl 5:S132-43.
- Armon C (2009) Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 73(20):1693–1698
- Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA och Carvalho F. (2014) Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—A mechanistic approach. *Toxicol. Lett.*
- Banack SA, Cox P.A. (2018) Creating a Simian Model of Guam ALS/PDC Which Reflects Chamorro Lifetime BMAA Exposures. *Neurotox Res.*, 33(1):24-32
- Barber SC, Shaw PJ (2010) Oxidative stress in ALS: Key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radical Biology & Medicine*. 48 629–41.
- Beard JD, Engel LS, Richardson DB, Gammon MD, Baird C, Umbach DM, Allen KD, Stanwyck CL, Keller J, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F (2016) Military Service, Deployments, and Exposures in Relation to Amyotrophic Lateral Sclerosis Etiology. *Environ Int.* 91: 104–115.
- Beghi E, (2019)
<https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/2697>.
- Belzil V, Katzman B, Petrucelli L (2016) ALS and FTD: an epigenetic perspective. *Acta Neuropathol.*
- Bengmark Stig (2018). *Välj Hälsa!* ISBN: 978-91-88659-99-6. Volante, Stockholm
- Blecher R, Elliott MA, Yilmaz E, Dettori JR, Oskouian RJ, Patel A, Clarke A, Hutton M, McGuire R, Dunn R, DeVine J, Twaddle B, Chapman JR (2019) Contact Sports as a Risk Factor for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Global spine journal* 9(1):104-118.
- Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M (2010) Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanità* | Vol. 46, No. 3: 284-287.
- Bosco, D. A. The Role of SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2015. *Nature Education* 8(3):4.

Caller TA, Field NC, Chipman JW, Shi X, Harris BT, Stommel EW (2012) Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis and the potential role of BMAA. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 13:25-32).

Calvo. A. Influence of cigarette smoking on ALS outcome: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(11):1229-1233.

Cherry JD, Tripodis Y, Alvarez VE, Huber B, Kiernan PT, Daneshvar DH, Mez J, Montenegro PH, Solomon TM, Alosco ML, Stern RA, McKee AC, Stein TD (2016) Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 4: 112.

Chibowska K, Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Chlubek D (2016) Effect of Lead (Pb) on Inflammatory Processes in the Brain. *Int J Mol Sci.* 17(12): 2140.

Chio A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R och Mora G (2009) ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 205–209

Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J (2005) Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990-1991) veterans using capture–recapture methods. *Neuroepidemiology* 24(3):141–50.

Cox PA, Richer R, Metcalf JS, Banack SA, Codd GA, Bradley WG (2009) Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans. *Amyotroph Lateral Scler* 10 (sup2):109–117.

Cox PA, Kostrzewa RM, Guillemin GJ (2018) BMAA and neurodegenerative illness. *Neurotox Res.* 33:178–183.

Cox Paul (2018) personlig kommunikation.

Crossgrove JS, Yokel RA (2004) Manganese distribution across the blood-brain barrier III. The divalent metal transporter-1 is not the major mechanism mediating brain manganese uptake. *Neurotoxicology* 25:451–60.

Deapen DM, Henderson BE (1986) A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 123(5):790–9

De jong SW, Huisman MH, Sutedja NA (2012) Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *American Journal of Epidemiology* 176(3):233–9.

Delcourt N, Claudepierre T, Maignien T, Arnich N, Mattei C (2018) Cellular and Molecular Aspects of the-N-Methylamino-L-alanine

(BMAA) Mode of Action within the Neurodegenerative Pathway: Facts and Controversy. *Toxins* 10, 6.

Drouet A, Desjeux G, Balaire C, Thevenin-Garron V (2010) Sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les militaires français : enquête rétrospective. *Revue Neurologique* 166(6-7):(621–629).

Dumková J, Smutná T, Vrlíková L, Le Coustumer P, Večeřa Z, Dočekal B, Mikuška P, Čapka L, Fictum P, Hampl A, Buchtová M. (2017) Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Particle and Fibre Toxicology* 14:55.

Fang F, Peters TL, Beard JD, Umbach DM, Keller J, Mariosa D, Allen KD, Ye W, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F (2017) Blood Lead, Bone Turnover, and Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 186(9):1057–1064

Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F (2010) Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 171(10): 1126–1133.

Fischer H, Kheifets L, Huss A, Peters TL, Vermeulen R, Ye W, Fang F, Wiebert P, Vergara XP, Feychting M (2015) Occupational Exposure to Electric Shocks and Magnetic Fields and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Sweden. *Epidemiology* 26(6):824-3

Gajdusek DC (1963) Motor-neuron disease in natives of New Guinea. *N Engl J Med.* 268:474-476).

Gallo V (2009) Bueno-de-mesquita HB, Vermeulen R. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Annals of Neurology* 65(4):378–85.

Garcia-Pichel F, Johnson SL, Youngkin D, Belnap J (2003) Small-scale vertical distribution of bacterial biomass and diversity in biological soil crusts from arid lands in the Colorado Plateau. *Microb. Ecol.* 46.

Greenberg N, Frimer R, Meyer R, Derazne E, Chodick G (2016) Lead Exposure in Military Outdoor Firing Ranges. *Military Medicine* 181, 9:1121.

Grova N, Schroeder H, Olivier JL, Turner JD. (2019) Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants. *International Journal of Genomics* Volume 2019, Article ID 2085496.

Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. (1996) An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 15:142-152.

Gunnarsson, LG och Bodin, L (2018) Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposures: a systematic literature review and metaanalyses. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 2371.

Gunnarsson, L.G. och Bodin, L. (2019) Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases—A Systematic Literature Review and Metaanalyses. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16(3), 337.

Harwood CA, Westgate K, Gunstone S, Brage S, Wareham NJ, McDermott CJ, Shaw PJ (2016) Long-term physical activity: an exogenous risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17(5-6):377-84.

Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff-Lindquist J, Harati Y. (2003) Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 61(6):742–9.

Howlett WP, Brubaker GR, Mlingi N, Rosling H (1990) Konzo, an epidemic upper motor neuron disease studied in Tanzania. *Brain* 113 (Pt 1) 223-35.

Ibrahim M, Wissner D, Ali A, Diekkrüger B, Seidou O, Mariko A, Afouda A (2015) Water Balance Analysis over the Niger Inland Delta-Mali: Spatio-Temporal Dynamics of the Flooded Area and Water Losses. *Hydrology* 4, 40.

Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F (2015) Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Epidemiology* 7 181–193.

Ingre C (2018) Vetandets Värld
<https://sverigesradio.se/sida/avsnitt/1043125?programid=412>

James TF, Nenov MN, Tapia CM, Lecchi M, Koshy S, Green TA, Laezza F (2017) Consequences of acute Na_v1.1 exposure to deltamethrin. *Neurotoxicology* 60:150-160.

Johansen C, Olsen JH (1998) Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *American Journal of Epidemiology* 148(4):362–8

Johansson M, Sundberg R (2018). Inflammation – roten till sjukdom och vad du själv kan göra för att läka, förlaget Bladh by Bladh.

Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Sandler DP (1999) Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 18(4):194–202.

Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, Sandler DP (2005) Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenerative Diseases*. 2(3–4):195–201.

Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Schmidt S, Sandler DP (2012) Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 33(3): 457–462.

Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. (2018) *Reproductive Biology and Endocrinology* 16:118.

Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N. (2016) Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 66:61-79.

Laidlaw MA, Filippelli G, Mielke H, Gulson B, Ball AS (2017) Lead exposure at firing ranges—a review. *Environmental Health* 16:34.

Lever SZ, Scheffel U (1998) Regional distribution of 203 PBC12 after intravenous injection. *Neurotoxicology* 19(2):197-207.

Mahe G, Otrange D, Mariko A och Bricquet JP (2011) Estimation of the flooded area of the Inner Delta of the River Niger in Mali by hydrological balance and satellite data. *Hydro-climatology: Variability and Change* (Proceedings of symposium J-H02 held during IUGG2011 in Melbourne, Australia, July 2011). IAHS Publ. 344.

Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP (2016) Sleep: A novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 39(8): 552–566.

McKee AC, Gavett BE, Stern RA, Nowinski CJ, Cantu RC, Kowall NW, Perl DP, Hedley-Whyte ET, Price B, Sullivan C, Morin P, Lee HS, Kubitius CA, Daneshvar DH, Wulff M, Budson AE (2010) TDP-43 Proteinopathy and Motor Neuron Disease in Chronic Traumatic Encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*.; 69(9): 918–929.

Metcalf J. (2018) personlig kommunikation.

Miranda ML, Alicia Overstreet Galeano M, Tassone E, Allen KD, Horner RD (2008) Spatial analysis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans, *Neurotoxicology*, 29(6):964-70.

Musaro, A. (2013) Understanding ALS: new therapeutic approaches. *FEBS Journal*, 2804315–4322.

Nelson LM, Mcguire V, Longstreth WT, Matkin C (2000) Population-Based Case-Control Study of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Western

Washington State. I. Cigarette Smoking and Alcohol Consumption. *American Journal of Epidemiology*, 151(2):156–63.

Neovius M. (2018) personlig kommunikation.

Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, Mohr LC Jr, Dunbar JB, Grosche B, Hoel DG (1998) Mortality among US commercial pilots and navigators. *J Occup Environ Med*. 40(11):980-985.

Ogilvie A och Belaud G (2015) Decadal monitoring of the Niger Inner Delta flood dynamics using MODIS optical data. *Journal of Hydrology* 523 368–383.

Pinkerton L E (2016) Mortality from Neurodegenerative Diseases in a Cohort of US Flight Attendants. *Am J Ind Med*. 59(7): 532–537.

Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Marin B, Mitchell D, Hardiman O, Rooney J, Stevic Z, Bandettini di Poggio M, Filosto M, Cotelli MS, Perini M, Riva N, Tremolizzo L, Vitelli E, Damiani D, Beghi E (2014) EURALS Consortium. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 75(5) :708-16.

Reliefweb (2018) <https://reliefweb.int/disaster/fl-2018-000140-mli>.

Reliefweb (2017) <https://reliefweb.int/disaster/fl-2017-000110-mli>.

Sabel CE, Boyle PJ, Löytönen M, Gatrell AC, Jokelainen M, Flowerdew R, Maasilta P (2003) Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Finland at place of birth and place of death. *Am J Epidemiol* 157:898–905.

Seals RM, Kioumourtoglou MA, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG (2016) ALS and the Military: A Population-Based Study in the Danish Registries. *Epidemiology* 27(2): 188–193.

Skaper SD, Facci L, Zusso M och Giusti P (2018) An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front. Cell. Neurosci*. 12:72.

Socialstyrelsen (2018) <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/amyotrofisk-lateralskleros/>

Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, Aisen P (2014) The A4 Study: Stopping AD before Symptoms Begin? *Sci Transl Med*. 19; 6(228).

Sunderman FW Jr (2001) Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals. *Ann Clin Lab Sci* 31: 3–24.

- Svensson BG, Schütz A, Nilsson A, Skerfving S (1992) Lead exposure in indoor firing ranges. *Int Arch Occup Environ Health* 64:219–21.
- Taube F., Skoog B. (2013) Exponeringsutredning av damm och bly samt biologisk provtagning av bly i blod vid standardiserad övning SIB, Kvarn. FM Rapport 16 530:20758.
- Taube F. (2017) Hälsoriskbedömning: impregnering av myggnät med Kothrine SC-25. Opublicerat undervisningsmaterial.
- Torbick N, Hession S, Stommel E, Caller T (2014) Mapping amyotrophic lateral sclerosis lake risk factors across northern New England. *Int J Health Geogr*. 13:1–14.
- Thomsen GM, Ma AM, Ko A, Harada MY, Wyss L, Haro PS, Vit JP, Shelest O, Rhee P, Svendsen CN, Ley EJ (2016) A model of recurrent concussion that leads to long-term motor deficits, CTE-like tauopathy and exacerbation of an ALS phenotype. *J Trauma Acute Care Surg*. 81(6):1070-1079.
- Trojsi F, Monsurro MR, Tedeschi G (2013) Exposure to Environmental Toxicants and Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: State of the Art and Research Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 15286-15311.
- Walt GS, Burris HM, Brady CB, Spencer KR, Alvarez VE, Huber BR, Guilderson L, Abdul Rauf N, Collins D, Singh T, Mathias R, Averill JG, Walker SE, Robey I, McKee AC, Kowall NW, Stein TD (2018) Chronic Traumatic Encephalopathy within an Amyotrophic Lateral Sclerosis Brain Bank Cohort . *J Neuropathol Exp Neurol*. 77:12, 1091-1100.
- Wang, M.D. (2014) Metaanalysis of Observational Studies of the Association between Chronic Occupational Exposure to Lead and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JOEM* 56:12.
- Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A (2004) Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 160 (1):26–33.
- Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M och Ascherio A (2005) Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 64:32–37.
- Weisskopf MG, Cudkowicz ME och Johnson N (2015) Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort: *Epidemiology* 26: 831–838.
- Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS och Mezei G (2013) Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic

fields and neurodegenerative disease: a metaanalysis. *J Occup Environ Med.* 55(2):135-146.

Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, Plewright B, Van Bronswijk W och Martins R (2002) Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci.* 22(10).

Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiyagarajan M, Wang B, Deane R, Benveniste H, Iliff JJ, Nedergaard M (2013) Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of Translational Medicine* 11:107.

Zhang, B (2009) Microalgal species variation at different successional stages in biological soil crusts of the Gurbantunggut Desert, Northwestern China. *Biol. Fertil. Soils* 45, 539-47.

Åberg M, Nyberg J, Robertson J, Kuhn G, Schiöler L, Nissbrandt H, Waern M och Torén K (2018) Risk factors in Swedish young men for amyotrophic lateral sclerosis in adulthood. *Journal of Neurology* 265:460–47.

FOI är en huvudsakligen uppdragsfinansierad myndighet under Försvarsdepartementet. Kärnverksamheten är forskning, metod- och teknikutveckling till nytta för försvar och säkerhet. Organisationen har cirka 1000 anställda varav ungefär 800 är forskare. Detta gör organisationen till Sveriges största forskningsinstitut. FOI ger kunderna tillgång till ledande expertis inom ett stort antal tillämpningsområden såsom säkerhetspolitiska studier och analyser inom försvar och säkerhet, bedömning av olika typer av hot, system för ledning och hantering av kriser, skydd mot och hantering av farliga ämnen, IT-säkerhet och nya sensorers möjligheter.



FOI
Totalförsvarets forskningsinstitut
164 90 Stockholm

Tel: 08-55 50 30 00
Fax: 08-55 50 31 00

www.foi.se