

Tittel: Kartlegging av helseeffekter blant kvikksølveksponerte kloralkaliarbeidere ved Borregaard fabrikker i Sarpsborg.

Forfattere: Dag Ellingsen og Jon Efskind

Prosjektleder: Dag Ellingsen

Prosjektansvarlig: Jon Efskind

Dato: 280299

ISSN: 0801 - 7794

Serie: 1100/99 FOU

Sammendrag:

Bedriftshelsetjenesten ved Borregaard Ind Ltd. i Sarpsborg har gjennomført en helseundersøkelse av ansatte som eksponeres for uorganisk kvikksølv ved Borregaards kloralkalifabrikk i Sarpsborg, i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt.

Kloralkalifabrikken startet produksjon av klorgass, natronlut og hydrogengass i 1949 basert på elektrolyse av saltlake. Elektrolysekarene inneholdt flytende kvikksølv som katode, mens kull, og senere titan ble brukt som anodemateriale. I 1997 startet en omfattende ombygging av fabrikken, slik at metallisk kvikksølv ikke brukes i fremtidig produksjon. Ombyggingen er nå avsluttet.

Ialt 47 kvikksølveksponerte personer og 47 referansepersoner fra celluloseblekeriet og ligninspraytørkene ved bedriften har gjennomgått en rekke undersøkelser med formål å avdekke mulige forandringer i sentralnervesystemet, nyrene, skjoldbruskkjertelen og immunsystemet. De eksponerte hadde vært ansatt i klorfabrikken i gjennomsnitt 13.3 år, og konsentrasjon av kvikksølv i urinen (U-Hg) var på undersøkelsestidspunktet i gjennomsnitt 5.9 nmol/mmol kreat. Til sammenligning var konsentrasjonen av U-Hg hos referansepersonene i gjennomsnitt 1.3 nmol/mmol kreat.

Det ble ikke påvist sikre tegn til sykdomsforandringer i sentralnervesystemet ved sammenligning mellom alle eksponerte og referansepersonene med de nevropsykologiske metodene som ble brukt. Registrering av egenopplevde symptomer viste heller ingen øket samlet symptombelastning hos de eksponerte, men blant alle eksponerte var det flere enn blant referansepersonene som svarte ja på spørsmålet «Sier familien at du er glemsk?». Det var

heller ingen statistisk sikker økning av symptombelastning eller dårligere nevropsykologiske testresultater blant eksponerte med høyest nåværende U-Hg sammenlignet med deres respektive alderslike referansepersoner. Heller ikke de eksponerte personene med høyest historisk (kumulativ) eksponering hadde sikker økning av symptomer sammenlignet med sine jevngamle referansepersoner, men de hadde redusert skåre på en nevropsykologisk test for motorisk tempo (fingeranslagsprøve), og en nesten sikkert marginalt redusert skåre på en test for oppmerksomhet og effektivitet (koding).

Ved undersøkelse av nyrene ble det funnet en liten økning i utskillingen av enzymet N-acetyl- β -D-glucosaminidase hos de eksponerte. Dette har vært observert tidligere i andre kvikksølv-eksponerte grupper, men ikke ved så lave konsentrasjoner av U-Hg. Dette viser at eksponering for kvikksølv også i lave konsentrasjoner kan føre til forandringer i nyrene, men økningen var så beskjeden at den antas ikke å være av helsemessig betydning.

Undersøkelsen av skjoldbruskkjertelen viste mulige tegn på at eksponering for kvikksølv også kan virke inn på dens funksjon. Det ble funnet en moderat økning av reversert T_3 . Dette er ikke biologisk aktivt, og økningen oppfattes ikke som et uttrykk for sykdom. Spesielt fremheves at konsentrasjonen i serum av de funksjonelt viktigere undersøkte parametere TSH, T_3 og T_4 ikke var forandret hos de eksponerte sammenlignet med referansepersonene. Dette indikerer at skjoldbruskkjertelens funksjoner opprettholdes hos de eksponerte. Funnet anses likevel som en uønsket mulig virkning av eksponeringen.

Det ble påvist forandringer hos de eksponerte sammenlignet med referansepersonene av enkelte immunologiske parametre målt i serum. Forskjellene antas i hovedsak å ha sammenheng med skjoldbruskkjertelen og nyrene. Man skal være forsiktig med tolkningen av de påviste forskjellene. Vi vil presisere at disse små forandringene ut fra dagens kunnskap etter vårt skjønn ikke er et uttrykk for sykdom, men representerer trolig et funksjonelt uttrykk for eksponering.

Undersøkelsen har hatt som mål å avdekke mulige forandringer i helsen til kvikksølv-eksponerte ansatte ved kloralkalifabrikken til Borregaard i Sarpsborg. Metodene som ble brukt er svært følsomme. De presenterte forskjellene er påvist ved å sammenligne grupper av mennesker, og ved å bruke slike metoder kan effekter av en eksponering påvises i gruppen, uten at klare forandringer kan påvises hos enkeltindivider. Det henger sammen med at gruppeforskjellene er svært små. Samlet kunne vi ikke påvise sykdom i sentralnervesystemet med de undersøkelsesmetodene som ble brukt. Derimot ble en rekke mindre forskjeller mellom de eksponerte personene og referansepersonene i konsentrasjonen av forskjellige forbindelser påvist. Dette kan neppe karakteriseres som uttrykk for manifest sykdom, men som et tegn på at til og med en slik lav eksponering, som dokumentert i denne undersøkelsen, kan føre til påviselige forandringer i kroppen hos grupper av eksponerte.

Fabrikken er nå ombygget og eksponeringen for kvikksølv er eliminert. Kunnskapen er mangelfull om hvorvidt de påviste forandringer normaliserer seg etter opphørt eksponering. Vi anbefaler derfor at undersøkelsen følges opp på et senere tidspunkt, for å klarlegge om de påviste gruppeforskjellene forandrer seg over tid.

Stikkord: Kvikksølv damp, Sentralnervesystemet, Nyre, Skjoldbruskkjertel, Immunsystem **Key words: Mercury vapour, Central nervous system, Kidney, Thyroid gland, Immune system**

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	s. 4
INNLEDNING	s. 5
PROSESSBESKRIVELSE	s. 6
OVERVÅKNING AV KVIKKSØLVEKSPONERING	s. 7
MATERIALE OG METODE	s. 8
Undersøkelsens design	s. 8
Deltagerne	s. 8
Eksponeringen for kvikksølv	s. 9
Undersøkelsesmetodene	s. 10
Statistikk	s. 14
RESULTATER	s. 15
Undersøkelse av nervesystemet	s. 15
Nyreundersøkelse	s. 19
Undersøkelse av skjoldbruskkjertelen	s. 21
Undersøkelse av immunsystemet	s. 22
SLUTTKOMMENTAR	s. 24
LITTERATURHENVISNINGER	s. 27
TABELLER OG FIGURER	s. 30

FORORD

Kloralkalifabrikken ved Borregaard fabrikker i Sarpsborg startet produksjonen av klorgass og natronlut til industrielle formål i 1949. Prosessen bestod i elektrolytisk spaltning av saltlake til endeproduktene. Metallisk kvikksølv inngikk som flytende katode i de elektrolytiske badene, mens karbon, og senere titan, ble brukt som anodemateriale. Prosessen har vært dominerende for fremstilling av klorgass og lut siden slutten av det forrige århundret. Et av arbeidsmiljøproblemene man har vært mest bekymret for er eksponering for kvikksølv damp. Prosessen har også medført utslipp av kvikksølv til vann og luft. For å eliminere de miljømessige problemene forbundet med bruk av kvikksølv ble det bestemt å installere annen teknologi. Kloralkalifabrikken sto derfor i 1997 foran omfattende ombygginger.

Bedriftshelsetjenesten (BHT) ved Borregaard Ind Ltd. i Sarpsborg ønsket før ombyggingen tok til, å målrettet kartlegge mulige helseeffekter hos de ansatte forårsaket av eksponering for kvikksølv. Videre ble det vurdert som ønskelig, hvis man fant forandringer som kunne tilskrives eksponering for kvikksølv, å kunne gjenta deler av undersøkelsen noen tid etter at ombyggingen var avsluttet og eksponeringen til en stor grad var eliminert. På den bakgrunnen kontaktet bedriftslegen Statens Arbeidsmiljøinstitutt (Stami) for faglige råd og assistanse i utformingen av en målrettet helseundersøkelse av de ansatte.

Protokoll for undersøkelsen ble utarbeidet i løpet av høsten 1996. Bedriftsinterne møter og informasjon om undersøkelsen ble gjennomført i perioden oktober 1996 til februar 1997. De individrettede undersøkelsene startet i regi av BHT i mars 1997 og ble avsluttet i juni 1997. Blod- og urinprøver som ble samlet inn fra de undersøkte personene ble analysert frem til årsskiftet 1997/98. Derefter startet bearbeidelse og rapportering av resultater.

Rapporten omhandler hovedresultatene fra disse undersøkelsene. Videre bearbeidelse av resultatene med mer dyptgående statistiske analyser gjenstår fortsatt, men antas bare å modifisere hovedresultatene som fremlegges i denne rapporten.

Denne typen undersøkelser kan vanskelig gjøres uten å sammenligne resultatene blant de eksponerte med det en finner hos sammenlignbare personer som ikke har vært eksponert (referansepersoner). Ansatte fra celluloseblekeriet og lignin-spraytørkene ble forespurt og sa seg villige til å delta i undersøkelsene. Uten hjelp fra disse kunne undersøkelsen ikke vært gjort. Arbeidet har også vært betydelig for de ansatte i BHT. Undersøkelsen har kommet i tillegg til annet daglig arbeid, og perioden med undersøkelser har tidvis vært hektisk. Uten deres innsats og samvittighetsfulle arbeid kunne ikke undersøkelsen vært gjennomført. Ellers takker vi alle som har bidratt til en vellykket gjennomføring av prosjektet.

Undersøkelsen ble gjennomført med økonomisk støtte fra Kloralkalifabrikken ved Borregaard Ind Ltd., Borregaards fond for Yrkesmedisinsk forskning og Eurochlor, Bruxelles.

Oslo og Sarpsborg, 28/2-99

Dag Ellingsen
overlege, dr.med.
Statens arbeidsmiljøinstitutt

Jon Efskind
bedriftslege
Borregaard Ind Ltd.

INNLEDNING

Ansatte i den delen av kloralkali-industrien hvor kvikksølvkatoder brukes, eksponeres for kvikksølv damp (Hg^0). Dampen innåndes, og anslagsvis 75-80% av inhalert mengde tas opp i kroppen (Nielsen-Kudsk, 1965; Hursh et al., 1976). Hg^0 som tas opp i blodbanen fordeles til praktisk talt alle kroppens organer. Det er vel kjent at innånding av Hg^0 i høye konsentrasjoner kan føre til helseskader, først og fremst i sentralnervesystemet, men også i nyrene (WHO, 1991). For å unngå skader har personer som eksponeres vært fulgt opp regelmessig ved målinger av kvikksølv i urinen. Bakgrunnen for dette har vært å redusere høy eksponering hos enkeltindivider ved å ta dem bort fra eksponert arbeid hvis U-Hg har oversteget visse konsentrasjoner (utluftingsgrense). En har siden 1949 målt mengden kvikksølv utskilt i urinen hos de ansatte ved kloralkali-fabrikken til Borregaard i tillegg til konsentrasjon av Hg^0 i arbeidsluften. Administrative normer for kvikksølv i arbeidsatmosfæren var $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i 1996.

Alvorlig kvikksølvforgiftning kan gi typiske symptomer fra nervesystemet som f.eks. hallusinasjoner, irritabilitet, tilbaketrekking, søvnløshet, skjelving og muskulære kramper. Lettere grad av forgiftning gir mer diffuse symptomer, som også kan forekomme ved en rekke andre sykdommer, f.eks. irritabilitet, depresjoner, mareritt, hukommelsesproblemer og trøtthet (WHO, 1991). Det er idag ikke klarlagt ved hvilket nivå for eksponering risikoen for å pådra seg lettere grad av forgiftning begynner å øke. Fordi symptomer og tegn på forgiftning er uspesifikke, og vi ikke sikkert vet ved hvilket eksponeringsnivå påvirkning av nervesystemet begynner, er det vanskelig å diagnostisere lette forgiftningstilstander hos enkeltindivider. Ved gruppeundersøkelser derimot, kan en observere om opplevde eller målte helseforandringer opptrer hyppigere hos eksponerte individer enn hos sammenlignbare mennesker uten slik eksponering (referansepersoner).

Den viktigste opptaksmåten for kvikksølv i en kloralkalifabrikk er etter inhalasjon av Hg^0 . I blodbanen tas kvikksølvet opp i de røde blodlegemene, hvor det oksyderes til to-verdig kvikksølv ($\text{Hg}(\text{II})$) ved hjelp av enzymet katalase (Halbach og Clarkson, 1978; Magos et al., 1978). $\text{Hg}(\text{II})$ tas opp i hjernen i meget liten grad, mens Hg^0 derimot lett tas opp. Kvikksølv som tas opp i kroppen etter eksponering som damp akkumulerer (hoper seg opp) i de fleste organer i kroppen. Viktige organer hvor man kan påvise høye konsentrasjoner etter eksponering er bl.a. nyre, hjerne og skjoldbruskkjertel (Kosta et al., 1975).

Kvikksølv utskilles fra kroppen i hovedsak som $\text{Hg}(\text{II})$. Det er uklart hvor stor andel som skilles ut med avføringen og skilles ut med urinen. Man antar at sistnevnte dominerer. En liten del skilles også ut gjennom ekshalasjon (utånding). Mekanismene for utskillingen er lite kjente. Måling av U-Hg har vært den mest benyttete metode for oppfølging av eksponerte mennesker. Halveringstiden for kvikksølv i urinen, d.v.s. den tiden det tar å halvere konsentrasjonen av U-Hg i urinen, er ca. 50-90 dager (Ellingsen et al., 1993). Halveringstiden for kvikksølv i kroppens forskjellige organer er lite undersøkt, men antas å være lang i enkelte vev, kanskje mange år. Generelt mangler vi kunnskap om disse forholdene.

Den toksiske effekten av kvikksølv forårsakes sannsynligvis av $\text{Hg}(\text{II})$ som oppstår etter oksidering av Hg^0 . $\text{Hg}(\text{II})$ binder seg til såkalte sulfhydryl-grupper som finnes i de fleste av kroppens vev. I de senere årene er man også blitt oppmerksom på at kvikksølv kan binde seg til selen som er et essensielt sporgrunnstoff. Det er lite kjent om binding til selen har helsemessige konsekvenser for eksponerte individer.

Borregaard Ind Ltd. startet produksjon av klorgass, natronlut og hydrogengass i 1949, to år etter oppstart av tilsvarende kloralkalifabrikk ved Norsk Hydro i Porsgrunn. Fabrikkene ble bygget opp med forholdsvis lik teknologi. Anlegget i Porsgrunn ble bygget om i andre halvdel av 1960-tallet slik at antallet elektrolyseceller ble betydelig færre, men cellene ble større. Fabrikken i Sarpsborg har frem til ombyggingen i 1997 hatt lignende teknologi som ved oppstart i 1949. Ved avsluttet ombygging i 1998 vil fremtidig produksjon ikke lenger nødvendiggjøre bruk av kvikksølv. På denne bakgrunn ønsket BHT å gjennomføre en grundig kartlegging av de ansattes helse, med henblikk på å avdekke mulige helseeffekter relatert til eksponering for Hg⁰. I prosjektet ble personer ansatt ved fabrikken pr. 31/3-97 undersøkt. Undersøkelsen ble gjennomført i regi av BHT med faglig bistand fra Statens arbeidsmiljøinstitutt. Undersøkelsen av enkeltindivider ble gjort fra mars 1997 til juni 1997. Biokjemiske analyser ble gjort hos eksterne samarbeidspartnere; Nyrefysiologisk Laboratorium ved Rikshospitalet; Hormonlaboratoriet ved Aker sykehus; Immunologiske avdeling ved Ullevål sykehus; Yrkeshygienisk seksjon ved Statens arbeidsmiljøinstitutt; Seksjon for forebyggende medisin ved Universitetet i Oslo; og Laboratorium for klinisk biokjemi ved Haukeland sykehus. Disse analysene ble gjort fra sommeren 1997 frem til årsskiftet 1997/98.

Undersøkelsen kartlegger mulige helseeffekter ved forholdsvis lavgradig eksponering for kvikksølv hos 47 eksponerte personer fra kloralkalifabrikken. Resultatene fra disse undersøkelsene sammenlignes med resultatene fra tilsvarende undersøkelser hos 47 referansepersoner. Disse personene er rekruttert fra cellulose og lignin-seksjonene ved bedriften, og har velvillig stilt opp frivillig til undersøkelsene.

Prosjektet har vært delt opp i flere delundersøkelser. I hovedsak har fokus vært rettet mot mulige forandringer i sentralnervesystemet og nyrene, men også andre forhold har vært gjenstand for undersøkelse. Undersøkelsen kan deles inn i

- nevropsykologisk undersøkelse av funksjoner i sentralnervesystemet
- nyreundersøkelser
- undersøkelser av skjoldbruskkjertelen
- undersøkelser av immunsystemet

PROSESSBESKRIVELSE

Saltlake lages ved å løse salt (NaCl) i en sirkulerende lakestrøm. Forurensinger felles ut og fjernes før saltlaken tilføres den elektrolytiske primærcellen. I primærcellen består katoden av flytende kvikksølv. Natriumioner utlades ved katoden og amalgamiseres til natriumamalgam. Samtidig oppstår klorgass i primærcellen som det ene hovedproduktet. Gassen fjernes fra primærcellen til eget anlegg for kjøling, filtrering og tørking før den komprimeres og kondenseres. Den primære elektrolytiske cellen står litt på skrå, slik at natriumamalgamet renner ut av cellen over i en sekundær-celle. I sekundær-cellen tilføres vann. Produktene natronlut og hydrogengass dannes. Ved spaltingen av natriumamalgam regenereres kvikksølv, som pumpes tilbake til den primære elektrolysecellen for gjenbruk. Natronlut forlater sekundær-cellen (spalteren) som 50% oppløsning. Hydrogengassen kjøles, filtreres, renses og komprimeres. Gassen brukes som brenngass eller som råstoff til saltsyreproduksjon. Restgassen fra kondenseringsanlegget for klorgass absorberes i natronlut under dannelse av natriumhypokloritt.

Et viktig hjelpestoff i den elektrolytiske prosessen er kvikksølv, som finnes som forurensning i større eller mindre mengder i alle prosessstrømmene. Kvikksølvet har høyt damptrykk og er flytende ved romtemperatur. De høyeste temperaturene måler man i primærcellene. En konsekvens kan være at kvikksølv som løses opp i primærcellen og følger prosessvæskene, kan felles som metall når temperaturen faller. Noe kvikksølv kan også bli revet med som dråper og avsette seg som egen fase. Noe kvikksølv løses også som ioner; Hg^+ eller Hg^{++} . Disse vil kunne felles ut som salter, f.eks som produkter av reaksjon med klogass. Kvikksølvklorider antas derfor å finnes i varierende mengder i denne industrien, avhengig av klogasskonsentrasjon i arbeidsluften, temperatur og fuktighet (Menke og Wallis, 1980). Kvikksølv samles opp fra en rekke prosessstrømmer, og føres i retur til primærcellene. Vedlikeholdsarbeider, lekkasjer eller søl av prosessvæsker kan føre til spill av kvikksølv til lokalene. Forurensning av saltlake med andre tungmetaller kan lede til driftsforstyrrelser. På grunn av at kvikksølv har et høyt damptrykk vil det avdampe kvikksølv av åpne kvikksølvflater. Største delen av kvikksølvet i arbeidsatmosfæren tilføres likevel med damp eller hydrogen fra prosess-apparaturen. Spesielt urensset hydrogengass, men også natronlut, har inneholdt mye kvikksølv.

OVERVÅKNING AV KVIKKSØLVEKSPONERING

Måling av U-Hg har vært brukt siden produksjonstart i 1949 som metode for å følge den individuelle ekponeringen hos de ansatte ved fabrikken. Slik individuell overvåkning har vært brukt i en rekke land.

Den generelle arbeidsatmosfæren har vært overvåket ved å måle kvikksølv i luften daglig på celledalen, mens man ved andre avdelinger har målt 2-3 ganger i uken. De senere årene har U-Hg vært målt tre ganger hvert år hos de ansatte, bortsett fra hos revisjonslaget. Hos disse har man målt U-Hg hver 14. dag.

Det har vært en rivende utvikling av analysemetodene for måling av U-Hg. Ved oppstart av fabrikken var metodene svært arbeidskrevende. Frem til midten av 1960-tallet ble en spektrofotometrisk metode benyttet. Først ble kvikksølv oksidert med KMnO_4 . Deretter ble dithizon i kloroform tilsatt. Dette farget løsnings orange, og intensiteten ble målt fotometrisk. På 1960-tallet ble den såkalte «flamme-metoden» introdusert, basert på mengdebestemmelse ved atomabsorpsjon av ultraviolett lys. Dette ble gjort etter oksidasjon med KMnO_4 . Siden midten av 1970-tallet har en brukt kalddamp atomabsorpsjonsfotometri.

Siden tidlig 1970-tall har en brukt MV-2 Mercury Vapour Sniffer fra Bacharach Instrument Co., Pittsburgh, USA til måling av kvikksølv i luften. Teknikken i instrumentet baserte seg på absorpsjon av UV-lys med bølgelengde 253,7 nm. Dette var en metode som ble påvirket av vandamp og organiske løsemidler. Siden tidlig 1990-tall har Jerome Mercury Vapour Analyzer fra Arizona Instrument Corporation vært brukt. Teknikken er basert på selektiv absorpsjon av Hg^0 på en gullfilm. Gullfilmens elektriske motstand blir forandret ved reaksjon med kvikksølv, og denne forandringen blir målt. Vi har ikke informasjon om hvilke type instrumenter som ble brukt til å måle kvikksølv i luften ved fabrikken frem til tidlig 1970-tall.

Målinger av U-Hg ble gjort for å hindre uheldig eksponering. Bedriften forholdt seg til en såkalt «utluftningsgrense», som i prinsippet er selvpålagt. Hvis grensen ble overskredet, ble den eksponerte tatt ut på «lufting», det vil si ble satt til et arbeid hvor det ikke skulle

forekomme eksponering, eller eksponeringen var betydelig lavere. Etter en tid, når U-Hg var redusert, ble den ansatte tatt inn i sitt vanlige arbeid. Frem til 1978 var denne tiltaks-grensen 1500 nmol Hg/l. Den ble da redusert til 1000 nmol/l og kort etter til 500 nmol/l. Etter introduksjon av kreatinin-korrigerte urinprøver, har Borregaard praktisert 28 nmol Hg/ mmol kreat. som «utluftingsgrense». Basert på publiserte forholdstall mellom U-Hg og kvikksølv i arbeidsatmosfæren (WHO, 1991), beregnes 28 nmol Hg/mmol kreat. å tilsvare noe under 40 µg Hg/m³ i luften. Grenseverdien i arbeidsatmosfæren slik de er beskrevet i «Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære 1996» er 50 µg Hg/m³.

MATERIALE OG METODE

Undersøkelsens design

Prosjektet har vært lagt opp som en tverrsnittundersøkelse. For å bli inkludert i undersøkelsen måtte en være ansatt minst 1 år i kloralkalifabrikken den 31/3-97. Kun menn ble invitert til å delta, fordi svært få kvinner var eksponert for Hg⁰. Klorfyllere og administrativt personell ble antatt å ha en lav eksponering og ble derfor ikke inkludert.

For å hindre at andre sykdommer enn de man antar kvikksølv kan forårsake skulle redusere undersøkelsens utsagnsverdi, ble en rekke eksklusjonskriterier brukt. De var identiske for de eksponerte personene og referansepersonene. Kjente nyresykdommer (f.eks. forårsaket av diabetes mellitus) eller kjente sykdommer i sentralnervesystemet (f.eks. hjerneslag, multipel sklerose o.a.) med annen sannsynlig årsak enn kvikksølveksponering førte til eksklusjon. Videre ble ansatte hvor BHT kjente til alkohol -eller stoffmisbruk (definert som at personen har hatt kontakt med AKAN) ekskludert.

Ialt 67 personer tilhørende kloralkalifabrikken ble identifisert. Fem personer hadde vært ansatt under et år, fire var kvinner og tre var klorfyllere. Forøvrig ble fire personer definert som administrativt personell og derfor ikke invitert til undersøkelsene. Basert på dette ble 51 eksponerte personer invitert til frivillig undersøkelse hos BHT. Alle personene mottok tilbudet.

For å sammenligne resultatene fra undersøkelsen av de eksponerte individene med det en kan vente i en sammenliknbar gruppe ueksponerte mennesker, ble ansatte i celluloseblekeriet og lignin-spraytørkene forespurt om de frivillig ville være med i undersøkelsen. Av de 56 personene som ble spurt, var 51 villige til å delta (91,1%). Referansepersonene ble matchet for alder med de eksponerte personene, slik at alders sammensetningen i begge gruppene var lik.

I de statistiske beregningene ble 4 eksponerte personer og 2 referansepersoner ekskludert. Disse hadde kjente sykdommer som ifølge protokollen skulle føre til eksklusjon. Resultatene som presenteres fra undersøkelsen omfatter derfor 47 kvikksølveksponerte personer og 47 ansatte i celluloseblekeriet eller lignin-spraytørkene til sammenlikning.

Deltagerne

Tabell 1 viser noen bakgrunnsdata for deltagerne i de to gruppene. Viktige bakgrunnsdata som alder, skolegang og alkoholbruk og andelen personer som arbeidet skift var tilnærmet lik i gruppene. Det var noen flere røykere blant de ansatte i kloralkalifabrikken.

Tabell 1 Bakgrunnsdata for 47 kvikksølveksponerte menn og 47 referansepersoner ved Borregaards kloralkali fabrikk i Sarpsborg.					
	Eksponert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Alder	41.1	24.0-66.8	40.5	23.3-64.2	0.91
År skolegang	10.0	7.0-14.0	10.0	7.0-15.0	0.68
Alkoholbruk (l/år)	3.4	0-17.2	3.1	0-15.1	0.80
Andel nåv. Røykere (i %)	53.2	-	34.0	-	0.06
Andel skift (i %)	63.8	-	68.1	-	0.66
Andel personer med bevissthetstap etter hodeskade	25.5	-	27.7	-	0.82
Blodtrykk					
systolsk	130.0	110.0-205.0	130.0	98.0-188.0	0.41
diastolsk	86.0	70.0-110.0	80.0	68.0-110.0	0.06

Eksponeringen for kvikksølv

Undersøkelsen inkluderer også personer som første gang ble ansatt tidlig på 1960-tallet. Alle de undersøkte eksponerte individene har regelmessig vært fulgt med måling av U-Hg. Et stort antall resultater fra tidligere målinger av U-Hg ble identifisert blant de eksponerte, i gjennomsnitt 47.5 for hver person (tabell 2). Det laveste antall målinger for en enkelt person var ni. I gjennomsnitt 2.9 målinger av U-Hg ble identifisert for hver person hvert år de var ansatt. Dette gir et godt grunnlag for å vurdere den historiske eksponeringen for den enkelte deltager.

Et historisk mål (kumulativ U-Hg) for eksponering ble beregnet. Den kumulative eksponeringen representerer den årlige individuelle gjennomsnittlige konsentrasjonen av U-Hg, der alle de eksponerte årene ble summert for det enkelte individ. Som eksempel; hvis en person hvert år i gjennom-snitt har hatt 10 nmol Hg/mmol kreat. i urinen i løpet av en periode på 10 år, summerer dette seg til 100 nmol/mmol kreat. i kumulativ U-Hg.

Tabell 2 viser eksponeringsdata for kvikksølv hos de 47 personene som ble inkludert i undersøkelsen. I gjennomsnitt var den kumulative eksponeringen 123.2 nmol/mmol kreat., men spredningen i dette eksponeringsmålet var stor. Det reflekterer forskjellen i eksponeringens varighet, men også i eksponeringens nivå for de forskjellige yrkeskategorier. Eksponeringens intensitet kan beregnes ved å relatere den kumulative eksponeringen til år eksponert. Den årlige gjennomsnittlige intensiteten i eksponeringen uttrykt ved U-Hg var 8.4 nmol/mmol kreat./år. De inkluderte personene har vært eksponert i gjennomsnitt 13.3 år.

Tabell 2 Data for kvikksølveksponering blant 47 nåværende eksponerte ved Borregaards kloralkalifabrikk.			
	Median	Gj.s.	Range
Antall urinkvikksølvmålinger/person	36.0	47.5	9.0-560.0
Urinkvikksølvmålinger/person/år	3.4	2.9	1.2-22.4
Nåværende U-Hg (nmol/mmol kreat.)	4.7	5.9	1.1-16.8
Nåværende B-Hg (nmol/l)	37.5	43.5	10.0-108.0
Kumulativ U-Hg (nmol/mmol kreat.)	97.6	123.2	14.5-490.6
Gjennomsnittlig intensitet (U-Hg/år) (nmol/mmol kreat./år)	9.0	8.4	4.0-19.6
Antall år eksponert	11.3	13.3	2.8-34.5

Den nåværende konsentrasjonen av U-Hg blant de eksponerte er lav sammenlignet med andre undersøkelser fra kloralkaliindustrien, i gjennomsnitt 5.9 nmol/mmol kreat. Til sammenligning har utvalgte andre undersøkelser fra de senere årene vist gjennomsnittlig (eller median) nåværende U-Hg: 10.1 nmol/mmol kreat. (Piikivi et al., 1989); 12.4 nmol/mmol kreat. (Cardenas et al., 1993); 14.3 nmol/mmol kreat. (Langworth et al., 1992); 15 nmol/mmol kreat. (Barregård et al., 1994); 17 nmol/mmol kreat. (Barregård et al., 1988); 39 nmol/mmol kreat. (Stonard et al., 1983). Eksponeringen har tidligere vært noe høyere, slik det kommer til uttrykk i den noe høyere gjennomsnittlige intensiteten i eksponeringen. Figur 1 (se vedlegg) viser U-Hg blant deltagerne i perioden fra 1986 til 1997. Til sammenligning hadde referansegruppen i gjennomsnitt 1.3 nmol Hg/mmol kreat. i urinen (median 1.1 nmol Hg/mmol kreat.; range 0.2-5.0), mens konsentrasjonen av B-Hg var 18.5 nmol/l i gjennomsnitt (median 17.0 nmol/l; range 8.0-36.0).

Undersøkelsesmetodene

Bestemmelse av sporgrunnstoffer i blod og urin

Kvikksølv ble bestemt direkte i urinprøvene ved kald-damp atomabsorpsjonsspektrofotometri. Totalinnholdet av kvikksølv i blod (uorganisk og metyl-kvikksølv) ble bestemt ved samme prinsipp etter at prøvene var dekomponert med en blanding av hydrogenperoksid/salpetersyre i teflonautoklav og mikrobølgeassistert oppvarming.

Selen i blod ble bestemt etter salpetersyrebehandling av blodprøvene i varmeskap ved 95 °C ved elektrotermisk atomabsorpsjonsspektrofotometri. Som kjemisk matriksmodifikasjon ble termisk redusert palladium benyttet.

For kvalitetssikring av analysene ble både humane urin og blod referanseprøver produsert av Sero AS (Asker, Norge) benyttet. Dag til dag variasjonen (reproduserbarheten) og nøyaktigheten for både kvikksølv og selen ved bestemmelsene var typisk $\pm 5\%$.

Kreatinin i urin ble bestemt med et automatisert Beckman kreatinin fotometer basert på Jaffe's reaksjon.

Symptomregistrering og nevropsykologiske undersøkelser

Symptomer fra nervesystemet ble kartlagt ved hjelp av et spørreskjema; Örebro-skjemaet (Q16) (Hane et al., 1980). Dette består av 16 spørsmål som skal besvares med ja eller nei og fylles ut av personen selv. I tillegg ble to spørsmål stilt vedrørende svimmelhet og skjelving på hendene.

Motorisk funksjon

Static Steadiness. Håndstødighet måles ved at testpersonen forsøker å holde en strømførende penn i ro i små hull som er boret inn i en strømførende plate. Tremor (skjelving) blir registrert med fire variabler; tid og antall ganger personen berører metallplaten med den strømførende pennen, med hver av hendene. Testen er en del av Kløve/Matthews motor Steadiness Battery (Lafayette Instruments Co., Lafayette, IN).

Grooved Pegboard (Matthews og Kløve, 1964). Finmotorisk tempo undersøkes ved hjelp av et pinnebrett og 25 pinner. Pinnene plasseres så raskt som mulig, med en hånd av gangen, i små hull i brettet. Testen kan anvendes til å påvise tidlige tegn på endring av håndfunksjon, og den har blant annet vist seg å være et valid instrument til å fange opp forandringer i hud-sirkulasjon/nevrologi induisert av vibrasjonseksponering (Stranden et al, 1995).

Fingertapping. Håndmotorisk tempo ble undersøkt med en test "Fingertapping" som registrerer hvor mange ganger man kan trykke ned en tast i løpet av en viss tid. Versjonen som brukes er databasert og en del av NES-batteriet (Baker et al., 1985).

Oppmerksomhet /reaksjonstid

CPT (Continuous Performance Test). Reaksjonsevnen ble undersøkt med en databasert deltest fra NES-batteriet for både vedvarende oppmerksomhet og reaksjonsevne. (Baker et al., 1985).

Effektivitet

Trail Making Test er en "papir og blyant test" som består av to deler, A og B. Personen skal med blyant streke opp et "spor", en ubrutt linje mellom tall (del A) eller mellom tall og bokstaver (del B). Resultatet måles i tid, jo raskere, jo bedre prestasjon. (Reitan, 1958).

Koding er en «papir og blyant test» hvor personen skal rekode tall over til symboler så raskt han kan. Resultater er antall riktige innen en bestemt tid. Testen er en deltest fra Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Engvik et al., 1978; Engvik et al., 1985).

Intellektuell funksjon

Informasjon er en deltest fra WAIS som tester generelt kunnskapsnivå. Personen skal svare på spørsmål innenfor emner som natur, samfunn og litteratur. Prestasjonene antas å være uavhengig av skolegang. Informasjon har vist seg å være et valid mål på tidligere intellektuell funksjon (Letz et al., 1996).

Hukommelse

Benton Visual Retention Test består av 10 kort hvor ulike geometriske figurer er tegnet inn. Personen får se hvert kort i 10 sekunder. Deretter tegnes figurene etter hukommelsen. Tegningene skåres, og resultatene summeres i to ulike skårer (antall rette og feil). (Benton, 1974).

Tallhukommelse. Personen skal forsøke å gjengi tallrekker som leses opp. Testen består av to deltester, en forlengs og en baklengs tallrekke. Testen er en deltest fra WAIS.

Nyreundersøkelser

Albumin er et høymolekylært protein (eggehvitestoff) med molekylvekt på ca. 70.000 som normalt filtreres ut i urinen i svært små mengder. Øket utskilling av albumin kan være et tegn på en glomerulær skade i nyrene. Albumin i urinen bestemmes turbidimetrisk ved precipitering med et spesifikt antiserum (Unimate 3 alb, Roche Diagnostic System, Basel, Sveits). Urin fortynnes med Tween 20. Avlesningen skjer kinetisk ved 340 nm.

β_2 -mikroglobulin er et lavmolekylært protein med en molekylvekt på ca 11800. Proteinet finnes i blodet og filtreres fullstendig gjennom glomerulusbasalmembran, men 99.9% re-

absorberes i de proksimale tubuluscellene slik at bare lave konsentrasjoner vanligvis finnes i urinen. Proteinet regnes som en følsom markør for skade i proksimale tubulusceller. I denne undersøkelsen ble konsentrasjonen av β_2 -mikroglobulin målt i blod og urin. β_2 -mikroglobulin i urinen bestemmes med et Radio Immuno Assay kit (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sverige)

Enzymet N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) (molekylvekt ca. 150.000) er en normal bestanddel av lysosomene i nyrenes tubulusceller (spesielt proksimal del). Det kan måles i urinen hos nyrefriske personer. Øket konsentrasjon av NAG i urinen er en markør for mulig skade i proksimale tubulusceller. NAG i urinen måles kolorimetrisk (Boehringer Mannheim, Tyskland) som frigjort klorfenolrødt ved pH 6.25 og 37 °C fra substratet 3,3 diklorfenol-sulfotalein-N-acetyl- β -glucosaminid. Konsentrasjonen måles kinetisk ved 550 nm.

Alkalisk fosfatase (ALP) og alanin aminorpeptidase (AAP) er børstesømsenzymer, som anses som markører for skade i proksimal del av nyrenes tubuli. ALP i urinen bestemmes kolorimetrisk som frigjort p-nitrofenol ved pH 9.8 og 37 °C med p-nitrofenyl fosfat som substrat. Konsentrasjonen måles kinetisk ved 405 nm (Boehringer, Mannheim, Tyskland). AAP i urinen måles kolorimetrisk som frigjort alanin-4-nitroanilid ved pH 7.8 og 37 °C med alanin-4-nitroanilid hydroklorid som substrat. Konsentrasjonen måles kinetisk ved 405 nm.

Kallikrein er et enzym som produseres i nyrene, sannsynligvis i de distale tubuluscellene. Enzymet spalter av lysylbradykinin fra et proteinsubstrat. Kallikreinutskillelsen i urinen ser ut til å bli redusert ved fall i den glomerulære filtrasjonsraten (GFR). Det er uklart om det er noen korrelasjon mellom kallikrein og tubulusskade. Metoder for måling er publisert

Glykosaminoglykaner (GAG) er proteoglykaner som er lokalisert til cellemembraner i nyrevæv og i uroepitelet i urinveiene. GAG filtreres gjennom glomeruli. Utskillelsen i urinen korrelerer med GFR, men er også en indikator på skade av uroepitel i urinveiene.

Kreatinin i serum og urin bestemmes kolorimetrisk ved 500 nm med alkalisk pikrat (pH 12.9 og 37 °C) (Unimate 7, Roche Diagnostic Systems, Basel, Sveits).

Til alle undersøkelsene ble Cobas Mira autoanalysator brukt (Cobas Instruments, Roche Diagnostic Systems, Basel, Sveits). Da flere av de målte stoffers konsentrasjon i urinen varierer fra dag til dag, avla de undersøkte personene morgenurinprøver to påfølgende dager. Gjennomsnittsverdiene for de to dagene presenteres. Blod- og urinprøver ble lagret ved -20 °C før analysene ved Rikshospitalets nyrefysiologisk laboratorium. Lagring ved -20 °C reduserer konsentrasjonen av ALP og NAG i urinen. Det ses også et lite fall i albuminkonsentrasjonen. I denne undersøkelsen er alle urinprøvene undersøkt etter 2 måneders lagringstid ved -20 °C og sammenlignet med et referansemateriale som er lagret like lenge ved -20 °C

Undersøkelser av skjoldbruskkjertelen

Thyroidea Stimulerende Hormon (TSH) er et glykoprotein som står i et inverst forhold til fritt thyroxin. TSH syntetiseres i hypofyseforlappen og stimulerer produksjonen av T_4 (thyroxin) og T_3 (triiodthyronin). TSH-sekresjonen reguleres av fritt T_4 , fritt T_3 og av TRH (thyroidea releasing hormone) fra hypothalamus. Høye verdier finner en ved primær hyperthyreose, mens lav verdi påvises ved hypothyreose.

T₄ (3, 5, 3', 5'-tetraiodothyronin) syntetiseres fra aminosyren tyrosin som er koblet til proteinet thyreoglobulin. Enzymet thyroideaperoxidase som sitter i follikkelcellenes vegg muliggjør kobling av tyrosin til iod. Thyroxin oppstår og lagres i kolloidet i follikkelhulrommet. Anslagsvis produseres 20-30 ganger så mye thyroxin som trijodthyronin her. Thyroxin fraktes i blodbanen, i hovedsak bundet til thyroxinbindende globulin. Bare fritt thyroxin er tilgjengelig for cellene perifert (ca. 0.02% av totalt thyroxin).

T₃ (trijodthyronin). Bare 20% av kroppens T₃ dannes i skjoldbruskkjertelen. Resten dannes i andre vev i kroppen, mest i leveren. Deiodineringen katalyseres av type I iodothyronine deiodinase som er et selenavhengig enzym. T₃ har den vesentligste biologiske effekten av de to perifere skjoldbruskkjertelhormonene.

rT₃ (reversert T₃). Deiodineringen av thyroxin fører også til dannelse av det biologisk inaktive rT₃. Dette er en nøye regulert prosess som styres etter kroppens behov for aktivt hormon.

Fritt T₄, fritt T₃ og TSH ble målt i serum ved Fluoroimmunoassay. Kommersielle kits fra Wallac Oy ble brukt til analysene. rT₃ ble målt i serum ved Radioimmunoassay. Kommersielle kits fra Biochem Immunosystems ble brukt til disse målingene.

Undersøkelser av immunsystemet

Autoantistoff mot cellekjerneantigener (ANA) sees særlig ved systemisk lupus erythematosus og andre generelle bindevevssykdommer. Produksjon av antistoffet kan utløses av visse medikamenter og kjemikalier.

Autoantistoff mot thyroidea-peroxidase (Anti-TPO). Thyroidea-peroxidase er et viktig enzym involvert i hormonproduksjonen i skjoldbruskkjertelen. Dette antistoffet sees først og fremst ved autoimmune sykdommer i skjoldbruskkjertelen, men kan også finnes ved enkelte andre sykdommer i hormonproduserende kjertler.

Anti-GBM er autoantistoff mot basalmembranen i nyrens glomeruli. Det forekommer nesten utelukkende ved en bestemt type nyrebetennelse (glomerulonefritt), og ser ut til å være direkte medvirkende til vevsødeleggelsen ved å binde seg in vivo til basalmembranen. Kvikksølv kan utløse produksjonen av slikt antistoff hos forsøksdyr, og muligens også hos mennesker.

TNF- α er et meget aktivt cytokin som produseres av en rekke celletyper, ikke minst innen immunapparatet, som griper kraftig inn på ulike vis i immunresponsen, i betennelsesprosesser og overfor visse kreftformer.

Anti-PR3 er et autoantistoff mot granulocytproteinene proteinase 3. Antistoffet regnes som temmelig spesifikt for sykdommen Wegeners granulomatose.

Anti-MPO er autoantistoff mot granulocytproteinene myeloperoxidase. Det forekommer særlig ved ulike autoimmune vaskulitter (betennelse i de små kar), spesielt i nyrene.

IgE er den immunglobulinklassen som vanligvis finnes i lavest konsentrasjon i serum. Den er kanskje mest kjent fordi den inneholder de antistoffene som er ansvarlig for de såkalte straksallergiske reaksjoner, slik som Urticaria (elveblest), allergisk snue, allergisk sjokk og vanlig

asthma. IgE finnes først og fremst forhøyet ved disse tilstandene og ved endel parasittsykdommer, samt også regelmessig hos visse kvikksølveksponerte forsøksdyr.

Alle ovenfor beskrevne immunologiske markører bortsett fra IgE undersøkes med ELISA-metodikk. Først bindes eventuelt tilstedeværende protein/antistoff spesifikt til overflaten i brønner i spesielle mikrotiterplater med 8x12 brønner. Dette skjer ved å inkubere brønnene med de sera som skal undersøkes. Alt ubundet vaskes så bort. Deretter tilsettes et enzymmerket antistoff som reagerer spesifikt med det protein/antistoff som eventuelt er blitt bundet i første trinn. Alt ubundet enzymmerket antistoff vaskes så bort. Til slutt tilsettes et substrat som vedkommende enzym kan spalte til et farget produkt. Fargetettheten måles i et fotometer og er et mål for konsentrasjonen i serum av vedkommende protein/antistoff. Kommersielle kits ble brukt ved analysene. For TNF- α var disse fra produsenten R&D Systems, UK, mens for de resterende analysene ble brukt kits fra Shield, Dundee (Scotland).

Total Ig-E påvises med Pharmacias CAP-system. I dette bindes først IgE fra serum til en cellulose-matrix. Enzymmerket antistoff mot humant IgE tilsettes og vil reagere med bundet IgE fra første trinn. Deretter tilsettes et substrat som enzymet kan spalte til et fluorescerende produkt, som til slutt måles. Styrken av fluorescensen vil være avhengig av IgE-konsentrasjonen i det serumet som testes.

Statistikk

De undersøkte målene for helseeffekter er i hovedsak kontinuerlige. Distribusjonen av de forskjellige målingene er en blanding av skjevfordeling og normalfordeling, og en har derfor valgt i denne presentasjonen å konsekvent bruke ikke-parametriske testmetoder (Mann-Whitney) for sammenligning av grupper.

Undersøkelsen er blant annet basert på at referansepersonene har blitt matchet mot de eksponerte for alder. Dette er gjort fordi alder kan være en viktig forstyrrende faktor (confounder), noe som har sammenheng med at de fleste målene for helseeffekter forandres med økende alder. Hvert eksponert individ er aldersmatchet mot en referanseperson

Resultatene presenteres i rapporten ved å sammenligne alle eksponerte individer med alle referansepersonene. Videre har en valgt ut undergrupper av den høyest eksponerte 1/3 av individene basert på høy kumulativ eksponering (tidligere eksponering) eller høy nåværende U-Hg. Disse har blitt sammenlignet med sine referansepersoner matchet for alder. Alderen i de høyt eksponerte gruppene er sammenlignbar med alderen i de respektive referansegruppene.

Den 1/3 av de eksponerte individene med høyest U-Hg (n=16) var i gjennomsnitt 41.7 år gamle (median 37.9; spredning 24.0 - 66.8) og deres U-Hg var 10.0 nmol/mmol kreat i gjennomsnitt (median 9.9; spredning 5.8 - 16.8). De tilsvarende referansepersonene (n=16) var i gjennomsnitt 41.1 år gamle (median 38.2; spredning 23.3 - 64.2). Den 1/3 av de eksponerte individene med høyest kum.U-Hg (n=16) var i gjennomsnitt 47.9 år gamle (median 45.7; spredning 28.7 - 66.8) og deres kum.U-Hg var 232 nmol/mmol kreat i gjennomsnitt (median 196; spredning 139 - 491). De tilsvarende referansepersonene (n=16) var i gjennomsnitt 48.1 år gamle (median 45.4; spredning 29.0 - 64.2).

Enkelte effektmål er dikotome, d.v.s. at bare to utfall er mulig (f.eks. ja/nei). Dette gjelder svar på symptomregistreringsskjemaet og noen sosiodemografiske bakgrunnsdata. Slike mål er sammenlignet ved å bruke χ^2 -test, eller hvor forutsetningen for bruk av denne testen ikke er oppfylt, Fisher's exact probability test.

Resultatene fra undersøkelsen vil bli gjenstand for ytterligere statistiske analyser. Vi antar at hovedresultatene ikke blir grunnleggende forandret ved dette, men at enkelte forhold kan bli noe modifisert. Skulle videre bearbeidelse føre til forandringer i hovedkonklusjoner rapporteres dette senere.

Statistiske analyser er gjort ved bruk av en personlig datamaskin (PC) med statistikkpakken SPSS. De rapportert p-verdier er to-sidig, og i henhold til vanlig medisinsk praksis har vi valgt et signifikansnivå på 0.05 som uttrykk for statistisk «sikre» gruppeforskjeller.

RESULTATER

Undersøkelse av nervesystemet

Innledning

Akutt og kronisk eksponering for uorganisk kvikksølv har lenge vært kjent å kunne føre til symptomer og kliniske funn fra det perifere og sentrale nervesystemet (Berlin, 1986; WHO, 1991; Ratcliffe og Swanson, 1996). Symptomene fra sentralnervesystemet kan være diffuse og uspesifikke (trøtthet, irritabilitet, hukommelses- og konsentrasjonsvansker, depresjon, følelsesmessig ubalanse) eller mer spesifikke for påvirkning av kvikksølv som skjelving og ustøhet. Smith et al. (1970) fant økning i en rekke subjektive symptomer blant 567 ansatte i amerikansk kloralkali industri hvor konsentrasjonen av Hg i luft var over $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, altså det dobbelte av dagens norske administrative normer. I mange år ble denne undersøkelsen tillagt betydelig vekt ved risikovurderingen for skader i nervesystemet ved kvikksølveksponering. Siden har en rekke publiserte studier vist gruppeforskjeller mellom eksponerte og ikke-eksponerte ved nevropsykologiske eller andre typer undersøkelser ved lavere eksponeringsnivå.

Øket skjelving (tremor) har vært observert i gruppeundersøkelser allerede ved gjennomsnittlige konsentrasjoner av U-Hg rundt $115 \text{ nmol}/\text{l}$ (Chapman et al., 1990) eller $11.3 \text{ nmol Hg}/\text{mmol kreat.}$ (Fawer et al., 1983). Soleo et al. (1990) foreslo redusert korttidshukommelse hos arbeidstakere i en fluorescenslampefabrikk hvor nivåene for U-Hg hadde ligget i området $150\text{-}200 \text{ nmol}/\text{l}$ i årene før undersøkelsen. Undersøkelser av tannleger har også angivelig vist små nevropsykologiske forandringer ved gjennomsnittlig konsentrasjon av kvikksølv i luften rundt $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Ngim et al., 1992) eller median nåværende U-Hg på $3.7 \text{ nmol}/\text{mmol kreat.}$ (Ritchie et al., 1995).

Nyere nevropsykologiske studier fra kloralkaliindustrien har vist redusert hukommelse og finmotorikk ved gjennomsnittlig U-Hg $290 \text{ nmol}/\text{l}$ (Piikivi et al., 1984), og en svak sammenheng mellom tidligere toppeksposeringer og enkelte nevropsykologiske tester ved $14.3 \text{ nmol Hg}/\text{mmol kreat.}$ i urinen i gjennomsnitt (Langworth et al., 1992). Derimot fant en ikke-nevropsykologiske utfall hos kloralkali arbeidere med gjennomsnittlig U-Hg $6.8 \text{ nmol}/\text{mmol kreat.}$ (Piikivi og Hänninen, 1988).

Et viktig spørsmål som har vært lite påaktet tidligere er i hvilken grad tidligere eksponering for kvikksølv kan bidra til å forklare eventuelle forandringer i funksjonen av nervesystemet ved pågående eksponering. Undersøkelser viser (Albers et al., 1988; Ellingsen et al., 1993; Kishi et al., 1994) at små forandringer i funksjonen av nervesystemet kan påvises mange år etter opphørt tilstrekkelig eksponering. Det er derfor viktig å ha kjennskap til tidligere og nåværende eksponering ved vurdering av mulige funksjonforandringer i nervesystemet.

Personene i denne undersøkelsen ble testet nevropsykologisk med hovedvekt på å avdekke motoriske forstyrrelser (f.eks. skjelving), men også kognitiv svikt som reduksjon av hukommelse og konsentrasjon. Testene ble administrert av sykepleiere i BHT og undersøkelsene ble gjort i bedriftshelsetjenestens lokaler. Spesialist i klinisk nevropsykologi Rita Bast Pettersen ved Statens arbeidsmiljøinstitutt veiledet sykepleierne og skåret testresultatene.

Resultater

Tabell 3 viser andelen personer i eksponert gruppe og referansegruppen som angir subjektive symptomer. I gjennomsnitt anga både de eksponerte og referansepersonene 2 symptomer på Ørebro-skjemaet. Spørsmålet:»Sier familien at du er glemsk?» ble statistisk sikkert oftere besvart med ja i eksponert gruppe enn i referansegruppen. Det var også flere eksponerte enn referansepersoner som anga å være glemske, men forskjellen var ikke statistisk sikker. Seks eller færre ja-svar på Ørebro-skjemaet har vært ansett som normalt (Hane og Hogstedt, 1980). Flere eksponerte enn referansepersoner anga seks eller færre ja-svar (97.9% av de eksponerte mot 91.5% av referansepersonene) (ikke tabellert).

Tabell 3 Andel personer (prevalens) som angir subjektive symptomer blant 47 ansatte i kloralkalifabrikken eksponert for kvikksølv og 47 referansepersoner.			
	Ekspontert Andel (%)	Kontroll Andel (%)	p-verdi
Er du unormalt trøtt?	17.0	12.8	0.56
Får du hjerteklapp uten at du anstrenger deg?	2.1	8.7	0.20
Er du ofte følelsesløs i noen del av kroppen, eller har kriblende eller stikkende smerter?	8.5	21.3	0.08
Blir du ofte irritert uten grunn?	6.4	10.6	0.71
Er du ofte deprimert eller nedfor uten direkte årsak?	4.3	6.5	0.68
Har du vanskelig for å konsentrere deg?	8.7	14.9	0.36
Er du glemsk?	37.0	21.7	0.11
Svette uten rimelig grunn	12.8	14.9	0.77
Har du vanskelig for å kneppe knapper?	2.2	2.1	1.0
Har du vanligvis vanskelig for å lese aviser og bøker med utbytte?	8.5	6.4	1.0
Sier familien at du er glemsk?	38.3	15.6	0.01
Føler du av og til trykk for brystet?	19.1	12.8	0.40
Må du skrive huskelapper unormalt ofte?	8.9	8.7	1.0
Må du ofte gå tilbake og kontrollere ting, f.eks. om du har slått av komfyren, låst døren osv.?	24.4	25.5	0.90
Har du hodepine minst en gang i uken?	4.3	12.8	0.27
Er du unormalt lite seksuelt interessert?	0	2.2	1.0
Er du ofte svimmel?	0	10.6	0.06
Er du skjelven på hendene?	4.3	6.4	1.0
	gj.s. sd	gj.s. sd	p-verdi
Antall ja-svar på Ørebro-skjemaet	2.0 2.3	2.0 2.8	0.54

Det var en tendens i undersøkelsen til at personer med høyest nåværende eller kumulativ eksponering rapporterte flere symptomer enn sine respektive referansepersoner. Spesielt var det flere som anga glemsomhet og at familien mente de var glemsomme (tabell V.3.1. og V.3.2.), men disse forskjellene var ikke statistisk sikre. Det var også få personer i disse gruppene, så man må være varsom med tolkningen av denne mulige økningen av symptomer.

Resultatene fra de nevropsykologiske undersøkelsene vises i tabell 4. Det fremgår av tabellen at kun resultatene på testen Informasjon er statistisk signifikant (sikker) forskjellig i gruppene. De eksponerte individene skårer bedre på denne testen enn referansepersonene. Testen er inkludert som en såkalt «hold-test», hvor en ikke forventer at resultatene skal påvirkes av eksponering for nevrotoksiske forbindelser.

Spesielt skal det bemerkes at resultatene fra de to inkluderte testene som måler hukommelse, Benton VRT og Tallspenn, ikke er sikkert forskjellig i gruppene. Et av kjernesymptomene hos kvikksølv eksponerte personer er skjelving (tremor). Resultatene på testen som måler dette, statistisk stødighet, var også svært like i de to gruppene som ble undersøkt.

Tabell 4 Nevropsykologiske testresultater blant 47 ansatte i kloralkalifabrikken eksponert for kvikksølv og 47 referansepersoner.					
	Eksponert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Informasjon					
råskåre	19.0	10.0-24.0	17.0	7.0-26.0	0.04
aldersskalert skåre	10.0	5.0-14.0	9.0	3.0-16.0	0.04
Koding					
råskåre	49.0	29.0-74.0	51.0	30.0-74.0	0.17
aldersskalert skåre	10.0	5.0-16.0	11.0	6.0-16.0	0.23
Tallspenn					
bakover	5.0	3.0-8.0	5.0	3.0-9.0	0.42
forover	6.0	4.0-10.0	5.0	4.0-8.0	0.50
Benton VRT					
antall riktige	7.0	3.0-10.0	8.0	3.0-10.0	0.45
antall feil	3.0	0-14.0	3.0	0-11.0	0.65
Trail Making Test					
del A (sek.)	31.5	17.0-71.0	30.0	13.0-77.0	0.29
del B (sek.)	82.5	41.0-645.0	76.0	28.0-285.0	0.17
Pinnebrettsprøve					
dominant hånd (sek.)	62.0	51.0-89.0	64.0	43.0-92.0	0.70
ikke-dom. hånd (sek.)	69.0	52.0-94.0	67.5	47.0-114.0	0.55
Fingeranslagsprøve					
dominant hånd	172.0	87.0-272.0	181.0	127.0-242.0	0.40
ikke-dominant hånd	154.0	110.0-258.0	148.0	108.0-209.0	0.80
alternerende	208.0	106.0-329.0	217.0	129.0-309.0	0.43
Statisk stødighet					
antall, dominant +	106.0	7.0-617.0	82.0	11.0-594.0	0.67
antall, dominant -	103.0	2.0-293.0	97.0	12.0-414.0	0.99
tid, dominant + (sek.)	6.0	0.3-26.8	5.5	0.7-16.2	0.94
tid, dominant - (sek.)	6.8	0.1-18.3	6.3	0.9-21.2	0.78
CPT					
gjennomsnitt (msek.)	380.0	337.0-445.0	383.5	323.0-448.0	0.51
standard avvik	52.5	26.0-106.0	48.0	31.0-89.0	0.23

Ved å sammenligne de høyest eksponerte individene basert på nåværende U-Hg (tabell V.4.1.) med deres respektive referansepersoner, skilte gruppene seg ikke sikkert fra hverandre. Det var likevel en tendens til noe lavere skåre på tallspenn bakover ($p = 0.08$), mens resultatene på de andre testene var svært like i gruppene. Ved å sammenligne de høyest eksponerte individene basert på kumulativ U-Hg med deres respektive referansepersoner (tabell V.4.2.), var det en nesten statistisk sikker reduksjon ($p = 0.06$) i råskåre for koding i eksponert gruppe. Det var videre en statistisk sikker reduksjon for fingeranslag på dominant hånd i gruppen.

Oppsummering

Hele den undersøkte gruppen hadde et generelt evnenivå rundt gjennomsnittet for befolkningen. Dette forventes ikke forandret av eksponering for kvikksølv på det nivået som har vært ved kloralkalifabrikken i den perioden de undersøkte har arbeidet der.

Ingen statistisk sikre forskjeller mellom alle eksponerte og referansegruppen ble funnet for noen av de anvendte nevropsykologiske enkelttestene med unntak av de ovenfor nevnte marginalt bedre resultatene på Informasjon i eksponert gruppe. Generelt var resultatene i et område som man forventer ved denne typer tester. Heller ikke i de høyest eksponerte gruppene ble det funnet statistisk sikker reduksjon i testresultatene sammenlignet med referansepersonene, bortsett fra noe svakere resultater på fingertapping med dominant hånd og mulig noe reduserte resultater på Koding blant de eksponerte med høyest kumulativ U-Hg. Resultatene på den førstnevnte testen var normal i eksponert gruppe, mens referansepersonene skåret veldig godt. Resultatene for Koding var upåfallende på gruppenivå i eksponert gruppe.

Det ble ikke påvist en generell økning av egenrapporterte symptomer blant alle eksponerte sammenlignet med referansepersonene. Begge gruppene rapporterte i gjennomsnitt to symptomer, noe som en ofte finner i tverrsnittundersøkelser av friske personer uten eksponering for nevrotoksiske forbindelser (Tvedt et al., 1989). Derimot indikerer undersøkelsen en økning av selvopplevde symptomer relatert til hukommelse hos de eksponerte. Ved å vurdere de selvopplevde hukommelsesplagene opp mot resultatene fra de objektive hukommelsestestene, Tallspenn og Benton VRT, var resultatene på disse ikke sikkert forskjellig i gruppene. Det viste seg også at de personene som anga å være glemsomme ikke skåret statistisk sikkert dårligere på Tallspenn og Benton VRT en de som anga å ha upåfallende hukommelse (ikke tabellert). Vi var således ikke i stand til med det valgte testbatteri å objektivt bekrefte opplevelsen endel eksponerte personer har av redusert hukommelse.

Metodene som har vært brukt i denne undersøkelsen er tildels svært følsomme. Stort sett ligger testresultatene innenfor forventet område. Enkelte små gruppeforskjeller på enkelttester er ikke ensbetydende med sykdom eller skade, og vil i langt de fleste tilfeller ha liten praktisk betydning. Således er hovedkonklusjonen i denne delundersøkelsen at man med de brukte metoder ikke har kunnet påvise klare tegn på nevrologisk sykdom relatert til eksponering for kvikksølv blant de ansatte i kloralkali-fabrikken.

NYREUNDERSØKELSE

Innledning

Eksposering for uorganiske kvikksølvforbindelser har lenge vært kjent å kunne forårsake nyreskader hos mennesker (WHO, 1991). Spesielt er to-verdige kvikksølv-salter svært nyretoksiske. I en kloralkalifabrikk eksponeres de ansatte for kvikksølv i dampform, men avhengig av temperatur, klogasskonsentrasjon, fuktighet o.l. finner man også noe kvikksølv som to-verdig salt (Menke og Wallis, 1980). Tidligere rapporter har vist at nyreskade forårsaket av uorganisk kvikksølv hos mennesker er lokalisert enten i glomeruli (karnøstene), eller oftere, i de proksimale (øvre) tubuluscellene (WHO, 1991).

Enkelte undersøkelser av mennesker har vært publisert de senere årene om sammenhengen mellom biologiske markører for nyreskade og eksposering for uorganisk kvikksølv. Cardenas et al. (1993) fant bl.a. øket utskilling av NAG i urinen hos personer med U-Hg over 28 nmol/mmol kreat. Eksponerte mennesker (U-Hg 41.0 nmol/mmol kreat. i gjennomsnitt) i en termometerfabrikk hadde ingen sikker økning av markører for nyreskade (Ehrenberg et al., 1991). Barregård et al. (1988) rapporterte øket utskilling av NAG i urinen hos ansatte i kloralkali-industrien (U-Hg > 20 nmol/mmol kreat.), mens finske kloralkaliarbeidere med gjennomsnittlig U-Hg 10.1 nmol/mmol kreat. ikke hadde forandringer i de målte markørene (Piikivi og Ruokonen, 1989). I en annen svensk kloralkaliundersøkelse fant man øket NAG ved U-Hg i gjennomsnitt 14.3 nmol/mmol kreat. (Langworth et al., 1992). Samlet viser disse resultatene at utskillingen av NAG i urinen øker ved eksposering for uorganisk kvikksølv, men det er uklart ved hvilket nivå for eksposering økningen begynner.

Denne delundersøkelsen har hatt som hovedmålsetning å undersøke mulige glomerulære og tubulære nyreskader hos ansatte i kloralkalifabrikken.

Resultater

Tabell 5 viser resultatene i urin og serum av de målte markørene for nyrenes funksjon blant alle eksponerte og referansepersonene. De eksponerte individene hadde en statistisk sikker

	Eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Urin:					
Albumin ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ kreat.)	0.50	0.17 - 5.19	0.42	0.19 - 9.06	0.10
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	8.15	3.1 - 59.0	7.99	2.5 - 23.9	0.45
NAG (U/mmol kreat.)	0.16	0.05 - 0.44	0.12	0.05 - 0.69	0.01
AAP (U/mmol kreat.)	0.40	0 - 2.76	0.44	0 - 1.53	0.92
ALP(U/mmol kreat.)	0.19	0.05 - 0.53	0.16	0.06 - 1.12	0.89
Kallikrein(U $10^{-2}/\text{mmol}$ kreat.)	1.43	0 - 6.91	1.12	0 - 9.55	0.51
GAG ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	2.01	0.88 - 3.69	1.68	1.09 - 5.43	0.34
Serum:					
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	83.5	66 - 132	86.0	68 - 106	0.51
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{l}$)	1422.5	985 - 1915	1380.0	950 - 2575	0.45

(signifikant) øket utskilling av NAG i urinen. Derimot var det ingen sikre forskjeller mellom de eksponerte og referansegruppen for de andre målte markørene. Spesielt fremheves at konsentrasjonen av kreatinin i serum og albumin i urinen var forholdsvis lik i begge gruppene.

Tabell V.5.1 viser konsentrasjonene av markører hos de 16 eksponerte personene med høyest nåværende U-Hg sammenlignet med deres respektive referansepersoner. Mønsteret her er det samme som ved sammenligningen av alle eksponerte mot alle referansepersonene. Konsentrasjonen av NAG i urinen er statistisk signifikant (sikker) forhøyet blant de høyest eksponerte. I denne gruppen er også konsentrasjonen av GAG i urinen signifikant forhøyet blant de eksponerte sammenligner med referansepersonene.

Tabell V.5.2 viser resultatene av markører i serum og urin blant de 16 eksponerte individene med den høyeste kumulative eksponeringen og deres respektive referansepersoner. Konsentrasjonen av NAG i urinen statistisk signifikant (sikker) øket sammenlignet med referansepersonene. Dessuten er konsentrasjonen av Kallikrein og GAG i urinen øket.

Kommentarer

Blant de viktigste markørene som ble målt i denne delen av undersøkelsen er utskillingen av albumin i urinen og konsentrasjonen av kreatinin i serum. Den sistnevnte konsentrasjonen forteller noe om nyrenes evne til å fjerne avfallsstoffer fra blodbanen. Dette er nyrenes hovedoppgave. Konsentrasjonen av albumin i urinen er en indikator på nyrenes filtrasjonsevne. Konsentrasjonen av begge disse forbindelsene var upåfallende i den eksponerte gruppen, og det var heller ingen gruppeforskjell mellom de eksponerte og referansepersonene.

I undersøkelsen påvises gruppeforskjeller mellom de eksponerte og referansepersonene i utskillingen av NAG i urinen. Forskjellen finner en først og fremst i gruppene med høyest eksponering. Øket utskilling av NAG i urinen har tidligere vært vist hos kvikksølveksponerte mennesker (Barregård et al., 1988, Cardenas et al., 1993). En slik gruppeforskjell er det vi primært ville forventet i denne undersøkelse. Økningen er marginal, men indikerer at selv den lave eksponeringen for kvikksølv som er dokumentert i denne undersøkelsen synes å kunne påvirke de proksimale tubuluscellene. Selv om økningen av NAG i urinen er beskjedent, er det likevel en uønsket effekt av eksponering. Også ved eksponering for andre kjemikalier har NAG vært øket, og forholdene har normalisert seg ved opphørt eksponering (Price, 1992). Om det er tilfelle også ved eksponering for kvikksølv er ikke helt klarlagt, men én undersøkelse har vist at det kan være slik (Ellingsen et al., 1993).

Det ble i undersøkelsen også påvist en økning av glycosaminglykaner og kallikrein hos de høyest eksponerte individene. Disse markørene har tidligere vært lite undersøkt hos kvikksølveksponerte mennesker. Kallikrein ble undersøkt av Cardenas et al. (1993) uten at de fant en økning, derimot var det en tendens til redusert kallikrein i den undersøkelsen. Dyrestudier har også vist redusert Kallikrein ved eksponering for uorganisk kvikksølv (Carmignani et al., 1992). GAG har bare vært undersøkt en gang tidligere. I den undersøkelsen fant en også en reduksjon av GAG (Cardenas et al., 1993) i motsetning til økning i denne undersøkelsen. Man skal derfor være forsiktig i vurderingen av en mulig årsakssammenheng mellom eksponering og effekt for disse markørene, og videre statistiske analyser behøves for å avklare dette. Oppsummerende viser undersøkelsen en mulig påvirkning av nyrenes proksimale tubulusceller i

den eksponerte gruppen. Dette skyldes antageligvis eksponering for uorganisk kvikksølv, da slike forandringer tidligere har vært observert hos individer med høyere eksponering. Funnene oppfattes ikke som uttrykk for klinisk nyresykdom, men anses likevel som en uønsket effekt av eksponeringen. Det anbefales å følge opp undersøkelsen for å vurdere utviklingen av de målte markører over tid, for å se om forholdene normaliserer seg etter opphørt eksponering.

UNDERSØKELSE AV SKJOLDBRUSKKJERTELEN

Innledning

Funksjonen til skjoldbruskkjertelen har vært lite undersøkt hos kvikksølv eksponerte mennesker. Det er overraskende da kvikksølv akkumulerer betydelig i dette organet, men også i nyre og lever (Kosta et al., 1975). Deiodinering (fjerne et iodatom) av skjoldbruskkjertelhormoner finner sted i disse vevene.

Uorganisk kvikksølv binder seg i kroppen blant annet til det essensielle sporgrunnstoffet selen, og en rekke dyrestudier har vist at selen kan redusere kvikksølvs toksiske effekter (Magos og Webb, 1980; Lourdes et al., 1991). Tidlig på 1990-tallet ble det vist at enzymet type I 5-iodothyronine deiodinase inneholder selen i sin aktive del (Köhrle, 1996). Enzymets funksjon er å deiodinere i hovedsak rT_3 og T_4 , men også T_3 , og er viktig for at kroppen har tilstrekkelig T_3 til å dekke behovet. T_3 er biologisk betydelig mer aktivt enn T_4 . Man har således siden tidlig på 1990-tallet hatt et teoretisk grunnlag for at uorganisk kvikksølv kan virke inn på stoffskiftet til skjoldbruskkjertelen.

Den eneste undersøkelsen av skjoldbruskkjertelen som vi har funnet fra kloralkaliindustrien ble rapportert av Barregård et al. (1994). Konsentrasjonen av U-Hg i den studien var ca 15 nmol/mmol kreat. i gjennomsnitt, altså omlag tre ganger den konsentrasjonen man finner ved kloralkalifabrikken i Sarpsborg. De fant øket konsentrasjon av fritt T_4 og øket ratio fritt T_4 /fritt T_3 , og foreslo at dette kunne være uttrykk for en påvirkning av det ovenfor nevnte enzymet.

Resultater

Tabell 6 viser konsentrasjonen av hormoner som kan relateres til skjoldbruskkjertelens funksjon hos de eksponerte individene og referansepersonene. Det er en statistisk sikker økning av rT_3 hos de eksponerte. Også konsentrasjonen av fritt T_4 er øket, men ikke statistisk sikkert. Ratio mellom fritt T_4 og fritt T_3 er nær statistisk sikkert øket. Konsentrasjonen av TSH og fritt T_3 er tilnærmet lik i gruppene.

	Eksponert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Fritt T_3 (pmol/l)	4.75	3.60-14.10	4.85	3.40-7.70	0.31
Fritt T_4 (pmol/l)	11.50	8.20-13.60	10.90	8.40-14.20	0.25
Reversert T_3 (pmol/l)	268	161-422	240	129-352	0.009
TSH (mIE/l)	1.35	0.56-4.30	1.40	0.53-3.90	0.60
Ratio T_4/T_3	2.34	0.67-3.53	2.22	1.33-2.98	0.07

Når de høyest eksponerte personene basert på kumulativ eksponering eller nåværende U-Hg sammenlignes med sine respektive referansepersoner, er bare konsentrasjonen av rT_3 statistisk signifikant (sikker) øket (tabell V.6.1 og V.6.2). Økningen er i gruppen med de høyeste kumulative doseestimatene. I denne gruppen er også ratio fritt T_4 /fritt T_3 nesten statistisk signifikant (sikker) øket. Derimot synes nåværende høy konsentrasjon av U-Hg ikke å skille mellom gruppene for de målte markørene.

Kommentarer

Delundersøkelsen viser en økning av rT_3 hos de eksponerte i klorfabrikken. Barregård et al. (1994) undersøkte ikke dette hos svenske kloralkaliarbeidere. Derimot fant de øket ratio fritt T_4 /fritt T_3 . I vår undersøkelse var ratio fritt T_4 /fritt T_3 nesten statistisk signifikant (sikker) øket i eksponert gruppe sammenlignet med referansepersonene.

Den påviste økningen i rT_3 var beskjeden, og de målte konsentrasjonene lå innenfor det referanseområdet laboratoriet bruker. Det er også viktig å fremheve at TSH ikke var forandret. Konsentrasjonen av TSH er et følsomt mål for endringer i funksjonen til skjoldbruskkjertelen. Heller ikke fritt T_3 eller fritt T_4 var sikkert forandret. Således var de mest betydningsfulle funksjonsmålene for skjoldbruskkjertelen ikke sikkert forandret hos de eksponerte individene.

Utgangspunktet for å undersøke markører for funksjon av skjoldbruskkjertelen hos ansatte ved kloralkalifabrikken, var ny kunnskap om at deiodineringen av rT_3 , T_4 og T_3 er en prosess hvor enzymet Type I 5-iodothyronine deiodinase inngår (Köhrle, 1996). Enzymet inkorporerer sporgrunnstoffet selen i sin aktive del, og det har lenge vært kjent at kvikksølv interagerer med selen. Deiodineringen skjer i hovedsak i lever og nyre, som begge er organer hvor mye kvikksølv akkumulerer hos mennesker (Kosta et al., 1975). En mulig forklaring på den økte konsentrasjonen av rT_3 kan være at kvikksølv reagerer med selen i nyre, lever og skjoldbruskkjertelen, og som resultat forandrer aktiviteten til enzymet 5-iodothyronine deiodinase med redusert avspaltning av iod fra rT_3 , som konsekvens. Det synes som at mekanismene for reguleringen av funksjonene til skjoldbruskkjertelen er i stand til å opprettholde normale konsentrasjoner av de viktige hormonene TSH, T_4 og T_3 ved de lave eksponeringsnivåene som vi har funnet ved Borregaard.

Likevel er det etter vår oppfatning en uønsket virkning av eksponering hvis slike forandringer finner sted. Det må her presiseres at lignende funn ikke er gjort tidligere, og at det er nødvendig at høyere eksponerte grupper undersøkes med henblikk på disse mulige effektene av kvikksølveksponering. Videre anbefales en oppfølging av denne delundersøkelsen på et senere tidspunkt for å følge opp om de påviste forandringene går tilbake etter endt eksponering.

UNDERSØKELSE AV IMMUNSYSTEMET

Innledning

I de senere årene har det vært mye fokusert på om eksponering for uorganisk kvikksølv kan påvirke immunsystemet hos mennesker. I hovedsak har bekymringen for en slik påvirkning

vært rettet mot mulig immunologisk betinget skade i nyrene (glomerulus-basalmembran), men også mer generell påvirkning av immunsystemet har vært undersøkt (WHO, 1991).

Undersøkelser av mennesker eksponert for uorganisk kvikksølv har frem til nå ikke vist noe entydig mønster for påvirkning av immunsystemet. Mulig immunologisk betinget nyreskade har vært mest studert hos mennesker. Oppsummerende har disse undersøkelsene ikke bekræftet de nyreforandringene en finner hos enkelte dyrearter. Det har vært antatt at eksponeringen for uorganisk kvikksølv hos undersøkte mennesker har vært for lav til å kunne forårsake immunologisk betinget nyreskade, eller at genetiske forhold er såvidt forskjellige fra undersøkte dyrestammer, at dyremodellene ikke er relevante for å trekke slutninger om effekter hos mennesker. Den sistnevnte forklaringen understøttes av at man hos en rekke forskjellige typer rotter heller ikke finner immunologisk betinget nyreskade (WHO, 1991).

Nyere undersøkelser av mennesker eksponert for uorganisk kvikksølv har vist forskjellige resultater. Langworth et al. (1992), Langworth et al. (1993) og Barregård et al. (1997) rapporterte ingen immunologiske forandringer hos ansatte i en lysrørsfabikk eller hos kloralkaliarbeidere. Derimot rapporterte Soleo et al. (1997) redusert konsentrasjon av TNF- α hos ansatte eksponert for Hg⁰ i en fluorescenslampefabikk. Belgiske kloralkaliarbeidere hadde øket anti-DNA anti-stoffer i serum sammenlignet med kontrollpersonene, og videre fant en positiv sammenheng mellom IgE og B-Hg (Cardenas et al., 1993).

Resultater

Tabell 7 viser resultatene av de immunologiske undersøkelsene blant alle eksponerte og alle referansepersonene. Konsentrasjonen av anti-MPO er marginalt øket blant de eksponerte, mens konsentrasjonen av TNF- α og anti-TPO er moderat redusert sammenlignet med referansegruppen. Nesten alle de målte konsentrasjonene ligger innenfor de normalområdene som laboratoriet oppgir. Det er heller ingen sikker forskjell mellom andelen personer i eksponert gruppe og andelen personer i referansegruppen som har fått påvist verdier over referanseområdene.

	Eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
ANA (ratio)	0.5	0.3-0.9	0.5	0.4-1.3	0.55
Anti-GBM (U/ml)	1.2	0.9-1.7	1.1	1.0-1.5	0.85
Anti-MPO (U/ml)	1.9	0.7-9.2	1.7	1.4-3.6	0.02
TNF- α (pg/ml)	7.3	4.4-69.7	8.0	6.0-34.6	0.004
Anti-TPO (U/ml)	21.9	17.0-106.1	24.9	17.6-155.8	0.001
Anti-PR3 (U/ml)	0.9	0.9-4.4	0.9	0.9-1.0	0.42
Ig E (U/ml)	24.6	1.0-661.0	26.2	1.0-615.0	0.62

Både TNF- α og anti-MPO er statistisk signifikant (sikkert) redusert hos de eksponerte med høyest U-Hg sammenlignet med deres respektive referansepersoner (tabell V.7.1). Forskjellen mellom gruppene synes ikke å være så utpreget som det vi observerer når eksponerte med høyest kumulativ eksponering sammenlignes med sine respektive referansepersoner (tabell V.7.2). Disse eksponerte individene har statistisk signifikante (sikre) forskjeller både for anti-TPO, Anti-MPO og TNF- α sammenlignet med referansegruppen. Videre er også konsentra-

sjonen av IgE og anti-PR3 øket i den eksponerte gruppen sammenlignet med den aldersmatchete referansegruppen.

Kommentarer

Undersøkelsen av de valgte immunologiske markørene viser en rekke forskjeller mellom de eksponerte og referansegruppen. I hovedsak synes det å være øket konsentrasjon av anti-MPO og redusert konsentrasjon av TNF- α og anti-TPO. Gruffeforskjellene er små, og de målte konsentrasjonene er overveiende innenfor referanseområdene for normale verdier som laboratoriet bruker. Det skal også bemerkes at konsentrasjonen av anti-GBM er upåfallende i begge gruppene. Det er denne typer autoantistoffer som først og fremst har vært fokusert på i en rekke dyrestudier, og som der har vært vist øket.

De immunologiske effektmålene som først og fremst var forandret hos de eksponerte sammenlignet med referansepersonene har vært lite undersøkt. Anti-MPO er autoantistoff mot granulocytprotein myeloperoksidase. Øket konsentrasjon sees særlig ved ulike autoimmune vaskulitter (betennelse i de små kar), spesielt i nyrene. Det er i den sammenheng interessant at man har funnet øket konsentrasjon av myeloperoksidase i karnøstene hos mus eksponert for uorganisk kvikksølv. Forfatterne vurderte det funnet som uttrykk for øket inflammatorisk aktivitet i disse strukturene (Girardi et al., 1996). Det kan være en mulig måte å tolke dette funnet fra undersøkelsen på. Det er viktig å henvise til at nyrefunksjonsforandringer som kan tenkes å være forårsaket av slike immunologiske forandringer, spesielt øket utskilling av albumin i urinen, ikke ble funnet i denne undersøkelsen. Man kan derfor ikke tolke dette funnet til å representere sykdom, men kanskje et immunologisk svar på eksponeringen. Vi har ikke funnet rapporter om tilsvarende forandringer i andre gruppeundersøkelser av kvikksølv eksponerte mennesker, så man må derfor være varsom med tolkningen av disse resultatene.

TNF- α i serum har vært vist redusert i en tidligere undersøkelse av kvikksølv eksponerte mennesker (Soleo et al., 1997). Det gjør spesielt dette funnet viktig, da denne undersøkelsen reproducerer resultater fra tidligere undersøkelse. Vi kjenner ikke til andre undersøkelser av TNF- α hos kvikksølv eksponerte mennesker. TNF- α er et aktivt såkalt cytokin som produseres av en rekke cellyper, spesielt innen immunapparatet. Det griper kraftig inn på ulike vis i immunrespons og betennelsesprosesser. Men det har også en viktig funksjon i reguleringen av funksjonen i skjoldbruskkjertelen. Også for TNF- α er det viktig å presisere at de påviste forandringene er små, og at vi ikke betrakter dem som uttrykk for sykdom.

Likevel anser vi at de påviste forandringene representerer uønsket effekt av eksponering. Dog er enkelte av forandringene bare vist i denne undersøkelsen, og trenger derfor bekreftelse i andre undersøkelser. Vi anbefaler at de immunologiske undersøkelsene følges opp etter at eksponeringen har opphørt, for å undersøke om de påviste forandringene normaliserer seg.

SLUTTKOMMENTAR

Denne undersøkelsen har hatt som hovedmål å avdekke mulige helseskader forårsaket av eksponering for kvikksølv damp hos ansatte ved Borregaard Ind. Ltd. sin kloralkalifabrikk i Sarpsborg. De utvalgte undersøkelsene har i hovedsak vært rettet mot eventuelle skader i de to

sentrale målorganer, sentralnervesystemet og nyrene. I tillegg har forhold i skjoldbrusk-kjertelen og i immunsystemet blitt undersøkt. Metodene som har vært brukt er tildels svært følsomme for forandringer, og kan bidra til å avdekke små endringer i funksjon.

Alle ansatte i kloralkalifabrikken som ble spurt om å delta i undersøkelsen møtte frem. 91% av de forespurte referansepersonene deltok i undersøkelsen. Deltagelsen i helseundersøkelsen var særdeles tilfredsstillende, og gjør det enklere å trekke konklusjoner fra de gruppebaserte undersøkelsene.

Konsentrasjonen av kvikksølv i urinen er det vanligst brukte mål for kvikksølveksponering i denne typen industri. I gjennomsnitt var U-Hg 5.9 nmol/mmol kreat. hos de eksponerte individene på tidspunktet for undersøkelsen (spredning 1.1-16.8). Dette er lavt for kloralkali-industrien, og vi kjenner ikke til rapporterte undersøkelser av ansatte i den kvikksølvbaserte kloralkali-industrien hvor U-Hg har vært såvidt lav. Om de lave konsentrasjonene av U-Hg gjenspeiler lave konsentrasjoner av Hg i arbeidsatmosfæren, eller rutiner i forbindelse med arbeidet, har ikke vært undersøkt. Et betydelig antall målinger av U-Hg har vært gjort blant de undersøkte eksponerte personene gjennom rutinemessig overvåkning. Basert på målingene har vi beregnet det årlige gjennomsnittlige nivået for U-Hg til å være 8.4 nmol/mmol kreat. (spredning 4.0-19.6), mens eksponeringens varighet har vært 13.3 år (spredning 2.8-34.5) i gjennomsnitt. Den undersøkte eksponerte gruppen kan derfor karakteriseres som å ha vært lavgradig og langvarig eksponert, når man sammenligner dem med andre undersøkte arbeidstakere i kloralkali-industrien. Til sammenligning var U-Hg i referansegruppen 1.3 nmol/mmol kreat. i gjennomsnitt.

Tradisjonelt har skade i sentralnervesystemet forårsaket av Hg⁰ vært ansett som den mest alvorlige toksiske effekten. Denne undersøkelsen har med de brukte metoder ikke påvist sykdom i sentralnervesystemet. Resultatene fra de nevropsykologiske testene var innenfor det området vi forventer ved slike undersøkelser. Videre var det ingen gruppeforskjeller når alle eksponerte ble sammenlignet med alle referansepersonene, bortsett fra ved en test hvor de ansatte i kloralkali-fabrikken skåret marginalt bedre enn referansepersonene. Samlet symptombelastning i de to undersøkte gruppene var praktisk talt identisk slik det fremkom ved å bruke Örebro-skjemaet. Likevel synes det å være en tendens til at spesielt de høyest eksponerte individene opplever å ha dårligere hukommelse, og at det også oppfattes slik av deres familier. Nevropsykologiske tester som primært måler hukommelse, var derimot ikke forandret. Resultatene på Benton VRT og Tallspenn var svært like blant de som opplevde å ha hukommelsesproblemer og de som anga at de ikke hadde det. Det var videre en tendens til noe lavere skåre for Koding og Fingeranslag hos personer med høyest kumulativ eksponering. Oppsummerende fant vi ikke sykdom i sentralnervesystemet forårsaket av eksponering for kvikksølv blant de ansatte i kloralkalifabrikken, og generelt var testresultatene innenfor det forventede området for alders- og utdannelsesgruppen.

Ved undersøkelsen av nyrene ble det observert en beskjeden, men statistisk sikker, øket utskilling av NAG i urinen. At en slik økning har vært observert i tidligere undersøkelser av mennesker med høyere eksponering, sannsynliggjør etter vår oppfatning at dette er en effekt av eksponeringen. Det er viktig å presisere at andre markører for nyrenes funksjon, spesielt albumin i urinen og kreatinin i serum, var upåfallende hos de eksponerte sammenlignet med referansepersonene. Således synes ikke øket utskilling av NAG i urinen å representere en

funksjonssvikt og derved sykdom i nyrene hos de eksponerte, men derimot en uønsket påvirkning av de såkalte proksimale tubuluscellene.

Også ved undersøkelsen av skjoldbruskkjertelen ble det påvist små forandringer i eksponert gruppe sammenlignet med referansepersonene. Mest fremtredende var økningen av såkalt rT_3 . Dette er en biologisk inaktiv substans, så det antas at slik økning i seg selv ikke har noen sykdomsmessig betydning. Likevel kan det gi en indikasjon på at kvikksølv i så lave konsentrasjoner kan influere på hormonbalansen i skjoldbruskkjertelen, noe som etter vår oppfatning ikke er ønskelig i dagens arbeidsliv. Oss bekjent har en slik økning aldri vært vist i industrielt kvikksølv eksponerte populasjoner, og funnet må reproduseres i ytterligere undersøkelser av kvikksølv eksponerte mennesker. Det er viktig å presisere at de to viktigste markørene for funksjonen i skjoldbruskkjertelen, TSH og fritt T_3 , ikke var avvikende hos de eksponerte. Man kan derfor ikke tolke funnene fra denne undersøkelsen som uttrykk for sykdom, men at kvikksølv påvirker skjoldbruskkjertelen på et uønsket vis.

Også i den immunologiske delundersøkelsen ble det påvist flere forskjeller mellom de eksponerte og referansegruppen. Immunsystemet er et svært fleksibelt system, og dets hovedoppgave består i å reagere på ytre påvirkning. Således gjelder det for immunsystemet som for det ovenstående at de påviste marginale gruppeforskjellene ikke anses som et uttrykk for sykdom, men kan være et tegn på en ytre påvirkning, i dette tilfellet muligvis kvikksølv.

Vi er overrasket over å finne såvidt mange forskjeller mellom gruppene som det vi gjør i denne undersøkelsen. Dette fordi eksponeringsnivåene er lave i forhold til andre undersøkelser fra kloralkali-industrien. Flere av de påviste gruppeforskjellene har aldri tidligere vært rapportert, noe som maner til forsiktighet i forhold til å vurdere kvikksølv som årsaksfaktor. Likevel må uorganisk kvikksølv mistenkes å ha forårsaket disse gruppeforandringene, spesielt sett i lys av at forandringene i hovedsak finnes i de høyest eksponerte gruppene. Kloralkali-fabrikken i Sarpsborg er nå ferdig ombygget til drift som ikke bruker kvikksølv i produksjonsprosessen. Eksponeringen er stort sett eliminert, og et råd om redusert eksponering synes derfor overflødig.

Vi har begrenset kunnskap om utviklingen av de påviste forandringer over tid etter opphørt eksponering. Da kvikksølv utskilles fra kroppen med en relativt lang halveringstid som varierer i de forskjellige organer, kan man anta at de påviste forandringer kanskje reduseres over tid. Dog har vi praktisk talt ikke dokumentasjon for dette. Vi anbefaler derfor at undersøkelsen følges opp, for på den måten bidra til å klarlegge om de påviste endringene forandrer seg over tid.

LITTERATURHENVISNINGER

- Baker EL, Letz R, Fidler A. A computer-administered Neurobehavioral Evaluation System for Occupational and Environmental Epidemiology. *J Occup Med* 1985;27:206-212.
- Barregård L, Hultberg B, Schütz A, Sällsten G. Enzymuria in workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;61:65-69.
- Barregård L, Lindstedt G, Schütz A, Sällsten G. Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup Environ Med* 1994;51:536-540.
- Barregård L, Eneström S, Ljunghusen O, Wieslander J, Hultman P. A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int Arch Environ Health* 1997;70:101-106.
- Benton AL. *The Revised Visual Retention Test (4th edition)*. New York: Psychological Corporation, 1974.
- Berlin M. Mercury. In: Friberg L, Nordberg DF, Vouk VB (eds). *Handbook on the toxicology of metals*, vol 2. Amsterdam: Elsevier, 1986:387-445.
- Càrdenas A, Roels H, Bernard AM, et al. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med* 1993;50:17-27.
- Carmignani M, Boscolo P, Artese L, et al. Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *Br J Ind Med* 1992;49:226-232.
- Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Dodson VN, Reddan WG, Matthews CG. Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J Ind Med* 1990;47:838-843.
- Ehrenberg RL, Vogt RL, Smith AB, et al. Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant. *Am J Ind Med* 1991;19:495-507.
- Ellingsen DG, Barregård L, Gaarder PI, Hultberg B, Kjuus H. Assessment of renal dysfunction in workers previously exposed to mercury vapour at a chloralkali plant. *Br J Ind Med* 1993;50:881-887.
- Ellingsen DG, Thomassen Y, Langård S, Kjuus H. Urinary mercury excretion in chloralkali workers after the cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:334-341.
- Engvik H, Hjerkins O, Seim S. WAIS. Wechsler's adult intelligence scale. Oslo: The Norwegian Psychological Association, 1978.
- Engvik H, Tambs K. WAIS. Tillegg til håndbok. Oslo: Institute of psychology, University of Oslo, 1985.
- Fawer RF, De Ribaupierre Y, Guillemin MP, Berode M, Lob M. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br J Ind Med* 1983;40:204-208.
- Girardi G, Saball DE, Salvarrey MS, Elias MM. Glomerular compromise in mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *J Biochem Toxicol* 1997;11:189-196.
- Halbach S, Clarkson TW. Enzymatic oxidation of mercury vapor by erythrocytes. *Biochem Biophys Acta* 1978; 523:522-531.
- Hane M, Hogstedt C. Subjektive symptom i yrkesgrupper som exponerats för lösningsmedel. Frågeformulär om neuropsykiatriska symptom för hälsokontroll vid lösningsmedelsexposition. *Läkartidningen* 1980;77:435-442.
- Hauge R, Irgens-Jensen O. Alkoholen i Norden. Bilag til alkoholpolitik. *Tidskrift för nordisk alkoholforskning* 1987;4.

- Hursh JB, Clarkson TW, Cherian MG, Vostal JJ, Mallie RV. Clearance of mercury (Hg-197, Hg-203) vapor inhaled by human subjects. *Arch Environ health* 1976;31:302-309.
- Kosta L, Byrne AR, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature* 1975;254:238-239.
- Köhrle J. Thyroid hormone deiodinases - A selenoenzyme family acting as gate keepers to thyroid hormone action. *Acta Med Austriaca* 1996;23:17-30.
- Langworth S, Elinder CG, Sundqvist KG, Vesterberg O. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1992;49:394-401.
- Langworth S, Almkvist O, Söderman E, Wikström BO. Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system. *Br J Ind Med* 1992;49:545-555.
- Langworth S, Elinder CG, Sundqvist KG. Minor effects of low exposure to inorganic mercury on the human immune system. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:405-413.
- Letz R, Pieper WA, Morris RD. NES test performance in a large US Army veteran sample: Relationships with both demographic factors and traditional neuropsychological measures. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18:381-390.
- Lourdes MA, Cuvin-Aralar A, Furness RW. Mercury and selenium interaction: A review. *Ecotoxicol Environ Safety* 1991;21:348-364.
- Magos L, Halbach S, Clarkson TW. Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochem Pharmacol* 1978;27:1373-1377.
- Magos L, Webb M. The interactions of selenium with cadmium and mercury. *Crit Rev Toxicol* 1980;8:1-42.
- Matthews CG, Kløve H. *Instruction Manual for the Adult Neuropsychological Test Battery*. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School, 1964.
- Menke R, Wallis G. Detection of mercury in air in the presence of chlorine and water vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980;41:120-124.
- Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 1992;49:782-790.
- Nielsen Kudsk F. The influence of ethyl alcohol on the absorption of mercury vapour from the lungs in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1965;23:250-262.
- Piikivi L, Hänninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:35-41.
- Piikivi, Hänninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:69-74.
- Piikivi L, Ruokonen A. Renal function and long-term low mercury vapour exposure. *Arch Environ Health* 1989;44:146-149.
- Ratcliffe HE, Swanson GM, Fischer LJ. Human exposure to mercury: A critical assessment of the evidence of adverse health effects. *J Toxicol Environ Health* 1996;49:221-270.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958;8:271-276.

- Ritchie KA, Macdonald EB, Hammersley R, et al. A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons. *Occup Environ Med* 1995;52:813-817.
- Roels H, Gennart JP, Lauwerys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A. Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentrations in urine. *Am J Ind Med* 1985;7:45-71.
- Smith RG, Vorwald AJ, Patil LS, Mooney TF. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970;31:687-700.
- Soleo L, Urbano ML, Petrera V, Ambrosi L. Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance. *Br J Ind Med* 1990;47:105-109.
- Soleo L, Vacca A, Vimercati L, et al. Minimal immunological effects on workers with prolonged low exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med* 1997;54:437-442.
- Stonard MD, Chater BV, Duffield DP, Nevitt AL, O'Sullivan JJ, Steel GT. An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:177-189.
- Stranden E, Veiersted B, Bast-Pettersen R, Ruud BF, Lauritzen H-C. Utvikling av testbatteri for vibrasjons-skader. Norsk Kirurgisk Forenings årsmøte. Abstract 243. Vitenskapelige Forhandlinger 1995.
- Tvedt B, Tynes T, Melbostad E. Epidemiologi-helseeffekter. I: Heldal K, Skogstad A, Eduard W et al., 1989. HD 997/89 FOU. Oslo: Statens Arbeidsmiljøinstitutt.
- World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 118. Inorganic mercury. Geneva: WHO, 1991.

TABELLER OG FIGURER

Tabell V.3.1 Andelen personer (prevalens) som angir subjektive symptomer blant de 16 kvikksølveksponerte med høyest nåværende U-Hg og 16 referansepersoner.

	Ekspontert Andel (i %)	Kontroll Andel (i %)	p-verdi
Er du unormalt trøtt?	18.8	0	0.23
Får du hjerteklapp uten at du anstrenger deg?	0	6.3	1.0
Er du ofte følelsesløs i noen del av kroppen, eller har kriblende eller stikkende smerter?	18.8	12.5	1.0
Blir du ofte irritert uten grunn?	6.3	12.5	1.0
Er du ofte deprimert eller nedfor uten direkte årsak?	0	0	-
Har du vanskelig for å konsentrere deg?	6.7	12.5	1.0
Er du glemsk?	50.0	13.3	>0.05
Svette uten rimelig grunn	18.8	12.5	1.0
Har du vanskelig for å kneppe knapper?	6.7	0	0.48
Har du vanligvis vanskelig for å lese aviser og bøker med utbytte?	6.3	6.3	1.0
Sier familien at du er glemsk?	50.0	13.3	>0.05
Føler du av og til trykk for brystet?	25.0	0	0.10
Må du skrive huskelapper unormalt ofte?	20.0	0	0.10
Må du ofte gå tilbake og kontrollere ting, f.eks. om du har slått av komfyren, låst døren osv.?	43.8	25.0	0.46
Har du hodepine minst en gang i uken?	12.5	6.3	1.0
Er du unormalt lite seksuelt interessert?	0	0	-
Er du ofte svimmel?	0	0	-
Er du skjelven på hendene?	0	6.3	1.0
	gj.s. sd	gj.s. sd	p-verdi
Antall ja-svar på Ørebrokjemaet	2.8 2.8	1.2 2.2	0.06

Tabell V.3.2 Andelen personer (prevalens) som angir subjektive symptomer blant 16 kvikksølveksponerte med høyest kumulativ eksponering og 16 referansepersoner.

	Ekspontert Andel (i %)	Kontroll Andel (i %)	p-verdi
Er du unormalt trøtt?	37.5	12.5	0.22
Får du hjerteklapp uten at du anstrenger deg?	6.3	6.3	1.0
Er du ofte følelsesløs i noen del av kroppen, eller har kriblende eller stikkende smerter?	12.5	25.0	0.65
Blir du ofte irritert uten grunn?	6.3	6.3	1.0
Er du ofte deprimert eller nedfor uten direkte årsak?	0	0	-
Har du vanskelig for å konsentrere deg?	0	12.5	0.48
Er du glemsk?	46.7	12.5	>0.05
Svette uten rimelig grunn	18.8	18.8	1.0
Har du vanskelig for å kneppe knapper?	6.7	0	0.48
Har du vanligvis vanskelig for å lese aviser og bøker med utbytte?	0	6.3	1.0
Sier familien at du er glemsk?	37.5	6.3	0.08
Føler du av og til trykk for brystet?	18.8	12.5	1.0
Må du skrive huskelapper unormalt ofte?	20.0	6.3	0.33
Må du ofte gå tilbake og kontrollere ting, f.eks. om du har slått av komfyren, låst døren osv.?	28.6	12.5	0.38
Har du hodepine minst en gang i uken?	6.3	12.5	1.0
Er du unormalt lite seksuelt interessert?	0	6.3	1.0
Er du ofte svimmel?	0	6.3	1.0
Er du skjelven på hendene?	6.3	6.3	1.0
	gj.s. sd	gj.s. sd	p-verdi
Antall ja-svar på Ørebrokjemaet	2.4 2.4	1.6 2.1	0.42

Tabell V.4.1 Nevropsykologiske testresultater hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest U-Hg og 16 referansepersoner.					
Informasjon	Ekspontert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Informasjon					
råskåre	18.5	12.0-22.0	17.0	7.0-20.0	0.15
aldersskalert skåre	9.0	6.0-13.0	9.0	3.0-10.0	0.10
Koding					
råskåre	49.0	34.0-72.0	47.0	34.0-72.0	0.96
Aldersskalert skåre	10.0	5.0-16.0	11.0	6.0-15.0	0.99
Tallspenn					
bakover	4.0	3.0-7.0	5.0	3.0-9.0	0.08
forover	5.5	4.0-8.0	5.0	4.0-7.0	0.71
Benton VRT					
antall riktige	7.5	3.0-10.0	8.0	3.0-9.0	1.0
antall feil	3.0	0-11.0	3.5	1.0-9.0	0.93
Trail Making Test					
del A	30.5	18.0-51.0	32.5	16.0-77.0	0.87
del B	94.5	45.0-174.0	81.0	28.0-245.0	0.27
Pinnebrettsprøve					
dominant hånd	61.5	51.0-89.0	64.0	48.0-92.0	0.49
ikke-dominant hånd	72.0	55.0-84.0	69.0	50.0-86.0	0.29
Fingeranslagsprøve					
dominant hånd	183.5	126.0-258.0	181.5	152.0-208.0	0.84
ikke-dominant hånd	154.0	128.0-215.0	148.5	135.0-196.0	0.45
alternerende	197.5	112.0-283.0	197.0	129.0-309.0	0.59
Statisk stødighet					
antall, dominant +	109.5	7.0-442.0	81.0	11.0-594.0	0.62
antall, dominant -	117.5	2.0-274.0	100.0	37.0-414.0	0.87
tid, dominant +	7.3	0.3-23.5	6.5	0.7-14.8	0.99
tid, dominant -	8.7	0.1-17.0	5.8	2.5-21.2	0.72
CPT					
gjennomsnitt	378.0	337.0-445.0	374.0	332.0-432.0	0.95
standard avvik	49.5	37.0-94.0	51.0	35.0-84.0	0.98
Tabell V.4.2 Nevropsykologiske testresultater hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest kumulativ eksponering og 16 referansepersoner.					
Informasjon	Ekspontert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Informasjon					
råskåre	19.0	12.0-24.0	17.5	9.0-22.0	0.09
aldersskalert skåre	10.0	6.0-14.0	10.0	6.0-13.0	0.13
Koding					
råskåre	45.5	35.0-57.0	49.5	36.0-72.0	0.06
aldersskalert skåre	10.5	7.0-16.0	12.0	7.0-15.0	0.10
Tallspenn					
bakover	4.5	3.0-6.0	5.0	3.0-7.0	0.40
forover	5.5	4.0-8.0	5.0	4.0-7.0	0.68
Benton VRT					
antall riktige	8.0	5.0-9.0	7.0	3.0-9.0	0.24
antall feil	3.0	1.0-8.0	4.0	1.0-10.0	0.21
Trail Making Test					
del A	33.5	17.0-62.0	31.0	16.0-77.0	0.49
del B	88.5	45.0-187.0	81.5	37.0-285.0	0.56
Pinnebrettsprøve					
dominant hånd	71.0	57.0-89.0	66.5	43.0-92.0	0.34
ikke-dominant hånd	76.5	53.0-94.0	70.0	55.0-97.0	0.20
Fingeranslagsprøve					
dominant hånd	157.0	104.0-210.0	183.0	130.0-239.0	0.03
ikke-dominant hånd	149.5	129.0-206.0	148.5	118.0-203.0	0.56
alternerende	185.5	112.0-246.0	198.0	143.0-277.0	0.29
Statisk stødighet					
antall, dominant +	103.5	11.0-442.0	78.5	18.0-195.0	0.34
antall, dominant -	100.0	14.0-204.0	93.0	12.0-224.0	0.96
tid, dominant +	5.0	0.5-23.5	5.0	1.2-16.2	0.72
tid, dominant -	6.3	0.6-18.3	6.5	2.1-18.5	0.75
CPT					
gjennomsnitt	374.0	337.0-417.0	393.0	335.0-435.0	0.23
standard avvik	53.0	26.0-74.0	45.0	35.0-89.0	0.38

Tabell V.5.1 Konsentrasjonen av enzymer og proteiner i urinen hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest nåværende U-Hg og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Urin:					
Albumin ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ kreat.)	0.48	0.18 - 1.40	0.39	0.20 - 0.97	0.56
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	8.0	4.6 - 23.9	7.7	3.5 - 17.9	0.38
NAG (U/mmol kreat.)	0.16	0.06 - 0.41	0.11	0.06 - 0.18	0.047
AAP (U/mmol kreat.)	0.45	0.10 - 1.13	0.37	0.02 - 1.53	0.64
ALP (U/mmol kreat.)	0.18	0.09 - 0.32	0.17	0.08 - 0.38	0.81
Kallikrein (U $10^{-2}/\text{mmol}$ kreat.)	1.76	0 - 6.91	1.40	0 - 5.37	0.56
GAG ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	2.13	1.39 - 3.69	1.61	1.13 - 3.23	0.01
Serum:					
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	84.5	70 - 95	85.5	68 - 91	0.75
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{l}$)	1450	985 - 1850	1365	1150 - 2575	0.90

Tabell V.5.2 Konsentrasjonen av enzymer og proteiner i urinen hos de 16 kvikksølvexponerte personene med høyest kumulativ eksponering og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Urin:					
Albumin ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ kreat.)	0.52	0.36 - 1.13	0.43	0.20 - 3.80	0.13
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	9.5	3.2 - 59.0	8.2	2.5 - 17.9	0.14
NAG (U/mmol kreat.)	0.16	0.09 - 0.44	0.13	0.05 - 0.25	0.03
AAP (U/mmol kreat.)	0.48	0.02 - 1.55	0.48	0.13 - 1.53	0.54
ALP (U/mmol kreat.)	0.22	0.11 - 0.53	0.25	0.11 - 0.61	0.96
Kallikrein (U $10^{-2}/\text{mmol}$ kreat.)	1.86	0 - 5.71	0.72	0 - 9.55	0.04
GAG ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreat.)	2.22	1.20 - 3.69	1.60	1.15 - 3.23	0.01
Serum:					
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	82.0	68 - 100	86.5	75 - 106	0.27
β_2 -mikroglobulin ($\mu\text{g}/\text{l}$)	1415	1080 - 1850	1462.5	1060 - 2575	0.90

Tabell V.6.1 Konsentrasjonen av hormoner fra skjoldbruskkjertelen hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest U-Hg og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Fritt T ₃ (pmol/l)	5.0	3.6-5.8	4.9	3.4-7.7	0.59
Fritt T ₄ (pmol/l)	11.2	8.3-13.6	10.8	8.6-13.3	0.62
Reversert T ₃ (pmol/l)	255.0	180-399	259.5	141-352	0.59
TSH (mIE/l)	1.45	0.56-3.20	1.45	0.57-2.9	0.81
Ratio T ₄ /T ₃	2.28	1.76-2.97	2.22	1.51-2.98	0.52

Tabell V.6.2 Konsentrasjonen av hormoner fra skjoldbruskkjertelen hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest kumulativ eksponering og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponert		Kontroll		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
Fritt T ₃ (pmol/l)	4.3	3.6-5.7	4.6	3.4-6.0	0.47
Fritt T ₄ (pmol/l)	11.2	8.3-13.1	10.25	8.6-13.8	0.20
Reversert T ₃ (pmol/l)	264.5	189-422	219.5	129-280	0.02
TSH (mIE/l)	1.35	0.56-2.70	1.40	0.58-2.9	0.49
Ratio T ₄ /T ₃	2.38	1.79-3.11	2.25	1.87-2.88	0.09

Tabell V.7.1 Konsentrasjonen av immunologiske markører i plasma hos 16 kvikksølvexponerte personer med høyest U-Hg og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
ANA (ratio)	0.6	0.4-0.9	0.5	0.4-1.3	0.52
Anti-GBM (U/ml)	1.1	1.0-1.5	1.1	1.0-1.5	0.81
Anti-MPO (U/ml)	2.0	1.4-9.2	1.7	1.4-3.0	0.001
TNF- α (pg/ml)	7.2	4.6-9.2	7.9	6.2-11.4	0.04
Anti-TPO (U/ml)	22.8	18.3-34.5	24.7	18.8-45.2	0.32
Anti-PR3 (U/ml)	0.9	0.9-4.4	0.9	0.9-1.0	0.03
IgE (U/ml)	31.1	5.6-661.0	25.0	1.0-615.0	0.59

Tabell V.7.2 Konsentrasjonen av immunologiske markører i plasma hos 16 kvikksølv-eksponerte personer med høyest kumulativ eksponering og 16 referansepersoner.

	Høyt eksponerte		Kontroller		p-verdi
	Median	Range	Median	Range	
ANA (ratio)	0.5	0.3-0.9	0.5	0.4-1.0	0.40
Anti-GBM (U/ml)	1.2	0.9-1.5	1.2	1.0-1.4	0.63
Anti-MPO (U/ml)	2.0	1.4-9.2	1.6	1.4-2.8	0.03
TNF- α (pg/ml)	7.3	4.4-10.0	8.7	6.5-26.9	0.006
Anti-TPO (U/ml)	21.7	17.0-106.1	26.0	19.5-47.3	0.04
Anti-PR3 (U/ml)	0.9	0.9-4.4	0.9	0.9-1.0	0.02
Ig E (U/ml)	31.8	2.4-551.0	16.9	1.0-64.4	0.04