



## **Medfødte misdannelser blant barn med fedre som hadde tjeneste på KNM Kvikk**

**Forfattere: Petter Kristensen, Kirsti Jacobsen, Knut Skyberg**

**Prosjektansvarlig: Petter Kristensen**

**Dato: 120900**

**Serie: STAMI-rapport Årg. 1, nr. 3 (2000) ISSN:1502-0932**

---

### **Sammendrag:**

Våren 1999 fikk Statens arbeidsmiljøinstitutt i oppdrag av Forsvarsdepartementet å gjennomgå den såkalte KNM Kvikksaken, hvor en gruppe menn som hadde tjenestegjort om bord på MTB-fartøyet KNM Kvikk hadde fått barn med medfødte misdannelser. Den viktigste delen av oppdraget var å utrede og vurdere årsaksforholdene til barnas helseskader, og spesielt om disse kunne knyttes til bruk av radiofrekvent senderutstyr eller andre eksponeringsforhold om bord på KNM Kvikk. Statens arbeidsmiljøinstitutt har hatt løpende kontakt med de involverte partene, og et samarbeid med faginstanser og ekspertise i Norge og internasjonalt. Konklusjonene om årsakssammenheng bygger på vurdering av eksponeringer om bord; utredningene av barnas helseskader; og dagens kunnskap om årsaker til medfødte misdannelser og helsevirkninger av radiofrekvente felt og andre eksponeringsfaktorer. Barna har et spekter av forskjellige helseskader, men det kan fastslås at det er en klar overhyppighet av klumpfot (pes equinovarus). Statens arbeidsmiljøinstitutt finner ikke direkte dokumentasjon for at barnas helseskader skyldes fedrenes eksponeringer om bord på KNM Kvikk. Samtidig er det biologisk plausibelt at misdannelser, som vi i dag ikke kjenner årsakene til, kan skyldes forstyrrelser i nedarvet genuttrykk fra far. Slike skader kan gjennom såkalt genomisk imprinting arves fra foreldre uten at foreldrenes arvestoff er direkte skadet. I dag er kunnskapsgrunnlaget for spinkelt til å si om dette er tilfelle, og i så fall om slike mekanismer vil påvirkes av radiofrekvente felt eller andre miljøeksponeringer.

**Statens arbeidsmiljøinstitutts konklusjon er derfor nonpositiv (ikke-konklusiv); det er ikke direkte dokumentasjon som støtter hypotesen om årsakssammenheng, men den kan heller ikke avvises.**

I rapporten er KNM Kvikksaken og tidligere rapportering drøftet og vurdert, og det blir fremmet forslag om forskningsmessig oppfølging av spørsmål som er reist i KNM Kvikksaken. Rapporten inneholder også en kvantitativ analyse av medfødte misdannelser og andre helseutfall hos barn født av personell med sjøtjeneste i Marinen.

**Stikkord:** farsmediert skade i fosterutvikling, etylenbaserte glykoletere, klumpfot, litteraturgjennomgang, medfødte misdannelser, radiofrekvente felt, yrkeseksponering

**Key words:** clubfoot, congenital malformations, ethylene-based glycol ethers, literature review, male-mediated developmental toxicity, occupational exposure, radio-frequent fields

## *Forkortelser*

<b>2-EAA</b>	2-etoksieddiksyre	<b>ICNIRP</b>	International Commision on Non-Ionizing Radiation Protection
<b>2-EE</b>	2-etoksietanol (løsemiddel)	<b>IFF</b>	Identification Friend or Foe (identifikasjon av venn eller fiende)
<b>2-EEA</b>	2-etoksietylacetat (løsemiddel)	<b>IGF2/igf2</b>	Insuline-like Growth Factor 2
<b>2-MAA</b>	2-metoksieddiksyre	<b>IR</b>	Infrarød
<b>2-ME</b>	2-metoksietanol (løsemiddel)	<b>IRPA</b>	International Radiation Protection Agency
<b>2-MEA</b>	2-metoksietylacetat (løsemiddel)	<b>kHz</b>	Kilohertz (tusen Hertz)
<b>A</b>	Ampère	<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>AM</b>	Amplitudemodulert	<b>KK</b>	Klorkautsjuk (maling)
<b>ANSI</b>	American National Standards Institute	<b>KNM</b>	Kongelige Norske Marine
<b>BFO</b>	Befalets fellesorganisasjon	<b>kW</b>	Kilowatt
<b>CAS</b>	Chemical Abstracts Service	<b>LF</b>	Lavfrekvent
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention	<b>MF</b>	Mellomfrekvent
<b>CW</b>	Continuous Wave	<b>MHz</b>	Megahertz (millioner Hertz)
<b>DES</b>	dietylstilbøstrol	<b>MTB</b>	Missiltorpedobåt
<b>DLT</b>	Dominant Lethal Test (metode i dyreforsøk)	<b>MW</b>	Mikrobølge
<b>DNA</b>	Deoksiribonukleinsyre	<b>NMT</b>	Nordisk mobiltelefon
<b>E</b>	Elektrisk feltstyrke (V/m)	<b>NTNU</b>	Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
<b>EK</b>	Elektronisk krigføring	<b>ODC</b>	Ornitindekarboksylase (enzym)
<b>ELF</b>	Ekstremt lavfrekvent	<b>PR</b>	Prevalensratio
<b>EMF</b>	Elektromagnetiske felt	<b>RF</b>	Radiofrekvent
<b>EPA</b>	Environmental Protection Agency	<b>RNA</b>	Ribonukleinsyre
<b>eV</b>	Elektronvolt	<b>SAR</b>	Spesifikk absorpsjonsrate
<b>FD</b>	Forsvarsdepartementet	<b>SFK</b>	Sjøforsvarets Forsyningskommando
<b>FFI</b>	Forsvarets Forskningsinstitutt	<b>SHF</b>	Super høyfrekvent
<b>FIS/P-SJØ</b>	Informasjonssystem for personell i Sjøforsvaret	<b>SST</b>	Sjøforsvarsstaben
<b>FIS/P-Vernedata</b>	Informasjonssystem for vernepliktig personell	<b>STAMI</b>	Statens arbeidsmiljøinstitutt
<b>FO</b>	Forsvarets Overkommando	<b>STANAG</b>	NATO Standardization Agreement
<b>GHz</b>	Gigahertz (milliarder hertz)	<b>UHF</b>	Ultrahøyfrekvent
<b>GSM</b>	Global System Mobile	<b>UPD</b>	Uniparental disomi
<b>H</b>	Magnetisk feltstyrke (A/m)	<b>UV</b>	Ultrafiolett
<b>HF</b>	Høyfrekvent	<b>V</b>	Volt
<b>HSP</b>	Varmesjokkprotein	<b>VHF</b>	Svært høyfrekvent
<b>Hz</b>	Hertz	<b>VSD</b>	Vestlandske Sjøforsvarsdistrikt
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases	<b>W</b>	Watt
<b>IEEE</b>	Institute of Electrical and Electronics Engineers	<b>WHO</b>	Verdens helseorganisasjon

## *Innholdsfortegnelse*

	<b>Side</b>
<b>Forkortelser</b>	<b>2</b>
<b>1. Forord</b>	<b>4</b>
<b>2. Mandat</b>	<b>5</b>
<b>3. Organisering av arbeidet</b>	<b>6</b>
<b>4. KNM Kvikksaken — historikk og tidligere rapport</b>	<b>7</b>
4.1 Historikk	7
4.2 Medias dekning	8
4.3 Vurdering av SFK-rapporten	9
4.4 Informasjon til STAMI	12
<b>5. Utredning av cluster</b>	<b>13</b>
<b>6. Medfødte misdannelser</b>	<b>16</b>
6.1 Inndeling, forekomst	16
6.2 Årsaksforhold	17
<b>7. Radiofrekvente felt</b>	<b>22</b>
7.1 Radiofrekvente (RF) felt	22
7.2 Eksponeringer for RF-felt	24
7.3 Helseeffekter av RF-felt	24
<b>8. Utredning av familiene i Interessegruppen</b>	<b>27</b>
8.1 Innledning	27
8.2 KNM Kvikkk, eksponeringsforhold om bord	27
8.3 Dysmorfologisk utredning	34
8.4 Clustervurdering av konsultasjonsgruppe	35
8.5 Diskusjon og vurdering	36
8.6 Konklusjon	43
<b>9. Behov og muligheter for videre oppfølging</b>	<b>44</b>
<b>10. English summary</b>	<b>47</b>
<b>11. Litteraturliste</b>	<b>48</b>
<b>Vedlegg A: Medfødte misdannelser</b>	<b>61</b>
<b>Vedlegg B: Helseeffekter av radiofrekvente felt</b>	<b>81</b>
<b>Vedlegg C: Dr. Dian Donnai: summary of dysmorphological investigations of the KNM Kvikkk families</b>	<b>95</b>
<b>Vedlegg D: Dr. J David Erickson: summary of Consultation Group on cluster assessment of the KNM Kvikkk families</b>	<b>103</b>
<b>Vedlegg E: Medfødte misdannelser og perinatal helse blant barn av personell med sjøtjeneste i Marinen: En registerundersøkelse</b>	<b>107</b>

## ***1. Forord***

Hovedmålgruppen for denne rapporten er de som er direkte involvert i KNM Kvikksaken. Dette er først og fremst familiene i Interessegruppen for KNM Kvikk, Sjøforsvaret som arbeidsgiver, og Forsvarets Overkommando og Forsvarsdepartementet med det øverste faglige og administrative ansvaret. Den vil også ha interesse for andre som har tjenestegjort eller tjenestegjør i Sjøforsvaret, blant annet ca. 75 familier som har henvendt seg til Sjøforsvaret som en følge av KNM Kvikksaken.

Saken har også vakt mye oppmerksomhet og kan derfor ha interesse for allmennheten, for myndigheter og politikere som har fulgt saken og for media. Helsepersonell i bedriftshelsetjenester, avdelinger for helse, miljø og sikkerhet, kommunehelsetjenester og ellers kan bli trukket inn i lignende saker som eksperter og konsulenter. Vi håper at disse gruppene finner rapporten av verdi. Et problem i den forbindelse er at medisinsk fagstoff og dokumentasjon av dagens kunnskap om eksponering, sykdom og potensielle skademekanismer er viktig, men at tilgjengeligheten av slikt stoff kan være vanskelig for den som er leg på dette feltet. Dette problemet har vi forsøkt å omgå ved å gjengi slikt fagstoff i vedlegg, og å sammenfatte essensen i en mer lettfattelig form i selve rapporten. Forkortelser er vanlig forekommende i fag og miljøer som rapporten omhandler; en liste gjengis på side 2.

For å kunne gjennomføre arbeidet har Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) vært avhengig av mange kilder for å hente inn informasjon. Vi vil takke alle familiene i Interessegruppen for den interessen og velviljen som de har vist, og også for å ha tålmodighet i et arbeid som har tatt mye lenger tid enn først antatt. Kontaktgruppen som ble opprettet har bidratt med verdifulle råd, hjelp og informasjon: Trond Kathenes og Bjørn Lillebergen fra Interessegruppen, Tom Simonsen fra Forsvarsdepartementet (FD), Jørgen Bratting fra Forsvarets Overkommando, Sjøforsvarsstaben (FO/SST), Helge Olsen i Sjøforsvarets Forsyningskommando (SFK), og Pål Tangen og Kjell Aanstad i Befalets Fellesorganisasjon (BFO). Vi har også fått viktig informasjon fra mange andre, nevnes bør Jan Helge Halleraker på VSD/Helseavdelingen på Haakonssvern, Harald Juvik og Steinar Nestås på SFK, og bedriftslege Knut-Erik Andersen på Jotun.

STAMI har også vært helt avhengig av et faglig samarbeid. Det var viktig å trekke inn internasjonale krefter, og vi er glade for å ha kunnet dra nytte av erfaringene og kunnskapene til dr. Dian Donnai ved St. Mary's Hospital i Manchester og dr. J David Erickson ved Centers for Disease Control and Prevention i Atlanta, USA. Vi vil takke for den grundighet og interesse som de har utvist. Vi vil takke Medisinsk fødselsregister, Statens strålevern og Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin på Haukeland sykehus for viktige bidrag i arbeidet med utredning av familiene og clustervurderingen. Lorentz M Irgens og Rolv Terje Lie ved Medisinsk fødselsregister, Jon B Reitan ved Statens strålevern, og Helge Boman ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin på Haukeland sykehus har bidratt med både ekspertvurderinger og gode råd. Avdelingsoverlege Lars Fredrik Engebretsen stilte Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin til rådighet for utredninger av familiene. STAMI vil også takke Merete Hannevik og Tore Tynes i Statens strålevern for verdifulle råd, Anne Kjersti Daltveit og Steinar Nilssen som utførte datakoblingene og stilte data fra Medisinsk fødselsregister til rådighet, samt FO/SST som skaffet til veie listene over personell i Marinen med sjøtjeneste.

Endelig skal det presiseres at STAMI alene er ansvarlig for rapporten og innholdet i den, og at de som har bidratt med informasjon og deltatt i det faglige samarbeidet ikke skal måtte innestå for noen av STAMIs vurderinger.

## 2. Mandat

STAMI ble forespurt om å foreta en gjennomgang av den såkalte KNM Kvikksaken i et brev fra FD datert 15. mars 1999.

Utviklingen med å etablere et mandat for STAMIs arbeid tok tid. I det første utkastet til mandat foreslo STAMI overfor FD å gå gjennom dokumentasjonen i saken, dvs. den avgitte rapporten fra SFK (SFK 1998), saksdokumenter, korrespondanse m.v. etter rapporten. Mandatet ble diskutert i møter med den etablerte Kontaktgruppen med representanter for Interessegruppen for KNM Kvik, FD, FO/SST og BFO (se kapittel 3). På et møte i Kontaktgruppen 9. juli 1999 ble de tre hovedelementene i mandatet fastlagt, og innholdet i disse ble utvidet og klarlagt på et møte i Kontaktgruppen 8. oktober 1999. I denne prosessen var det spesielt representantene for Interessegruppen for KNM Kvik som argumenterte for et bredere og mer omfattende mandat.

Hovedelementene i mandatet er:

1. En kritisk gjennomgang av KNM Kvikksaken.
2. En utredning av familier hvor fedre har hatt tjeneste på KNM Kvik og hvor barna har fått medfødte misdannelser/helseskader. Hensikten med utredningene er så langt mulig å avklare årsaksforholdene til barnas skader.
3. Vurdere behov og muligheter for forskning som kan klarlegge reell forekomst av medfødte misdannelser i befolkningen, og som kan kaste lys over årsaksforhold som er relevante for KNM Kvikksaken.

STAMI har gitt mandatets punkt 2 høyest prioritet:

- Kapitlene 5, 6 og 7, samt vedleggene A og B i rapporten omhandler det *generelle kunnskapsnivået* på områder av betydning for å avklare årsaksforhold til helseskader blant barna. Kapittel 8 og vedleggene C og D inneholder *resultater, vurderinger og konklusjon av utredningene* som er gjennomført.
- En *kritisk gjennomgang* av KNM Kvikksaken er gitt i kapittel 4.
- *Behov og muligheter for forskning* og annen oppfølging er behandlet i kapittel 9.
- I tillegg til mandatet har STAMI gjennomført en *registerbasert undersøkelse* av medfødte misdannelser og andre helseutfall registrert ved fødselen hos barn med foreldre som har hatt sjøtjeneste i Marinen. FO/SST utarbeidet høsten 1999 personellister som var oppdatert, utvidet og korrigert i forhold til de tidligere listene som Medisinsk fødselsregister hadde til rådighet for sin rapport 16. oktober 1998 (Medisinsk fødselsregister 1998). De nye personellistene er koblet mot Medisinsk fødselsregister, og resultatene er rapportert i vedlegg E.

### 3. Organisering av arbeidet

Etter at STAMI hadde tatt på seg oppdraget våren 1999, ble det etablert en prosjektgruppe som besto av to leger som begge er arbeidsmedisinere, og en samfunnsviter. STAMI stilte med spesiell erfaring og kompetanse på virkninger av foreldres yrkeseksponering for barnas helse før og etter fødselen, på yrkeseksponering for elektromagnetiske felt og helseskade, og på prosesser i tverrfaglige utredningsprosjekter.

STAMI kunne ikke gjennomføre prosjektet alene. Det var særlig tre behov hvor vi var avhengig av krefter utenfra:

1. Å få informasjon om saken, forholdene rundt den og historien. STAMI kom inn i en sak som var komplisert, og som hadde pågått i flere år. Vi trengte kontakt med kilder som kunne bidra både med uformell kunnskap om saken, og som kunne henvise oss til tidligere dokumentasjon. Det tok tid å forstå KNM Kvikksakens dynamikk og innhold, noe som bl.a. førte til at det tok lang tid å få avklart mandatet (se kapittel 2).
2. Å kunne gi og få løpende tilbakemelding, og å diskutere de ulike fasene i prosjektarbeidet med de som var involvert i saken.
3. Å kunne etablere et faglig samarbeid med andre miljøer med spisskompetanse. Dette gjaldt spesielt områder som *dysmorfologi* (læren om medfødte misdannelser, deres kliniske uttrykksformer og årsaker), *perinatal epidemiologi* (forekomst og årsaksforhold til medfødte misdannelser og andre skader i fosterutviklingen i befolkninger), og *elektromagnetiske felt* (fysikk, eksponering og helsevirkninger).

For å dekke de to første behovene ble det etablert en *Kontaktgruppe* i juni 1999. Denne besto av representanter for *Interessegruppen for KNM Kvikk* (en far og gruppens advokat), *Forsvarsdepartementet*, *Sjøforsvaret* (først SFK, senere FO/SST), samt *befalsorganisasjonene* (BFO). Det har vært seks møter i Kontaktgruppen hvor mandatet, innholdet og fremdriften i arbeidet har vært diskutert. Kontaktgruppen har bidratt vesentlig med å vurdere og å skaffe til veie informasjon og dokumenter fra SFK, FO/SST, FD og andre kilder, og har også med sin kjennskap til KNM Kvikksaken bidratt direkte og indirekte med mer uformell dokumentasjon og informasjon. Kontaktgruppen bidro vesentlig med å etablere kontakt med familiene i Interessegruppen, og med å utvikle mandatet fram til oktober 1999.

For å dekke det tredje behovet ble det etablert et samarbeid med *Medisinsk fødselsregister* og *Statens strålevern* som ble formalisert høsten 1999. Høsten 1999 ble det også opprettet samarbeid med *Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin*, *Haukeland sykehus*, og med to internasjonale eksperter, *dr. Dian Donnai* og *dr. J David Erickson*. Dr. Donnai ved St. Mary's Hospital i Manchester er ekspert på dysmorfologi og samarbeidet med Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin om utredningen av familiene (se kapittel 8.3 og vedlegg C). Dr. Erickson ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i Atlanta, USA, er ekspert på perinatal epidemiologi og clusterutredning (se kapittel 5), og gjennomførte en samlet årsaksvurdering i samarbeid med eksperter fra Medisinsk fødselsregister, Statens strålevern og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (se kapittel 8.4 og vedlegg D).

## 4. KNM Kvikksaken — historikk og tidligere rapport

Dette kapitlet inneholder et kortfattet historisk sammendrag av KNM Kvikksaken fra 1995 til 2000: Medias dekning av saken og medias rolle, og den tidligere rapporten (SFK 1998) blir diskutert. Kildene som har vært brukt er SFK-rapporten fra 1998, dokumentasjon i arkivene til FD, FO/SST og SFK, avisutklipp, Interessegruppens hjemmeside (<http://home.sol.no/~esbenk/kvikk.htm>), samt informasjon fra samtaler med fedre i Interessegruppen, medlemmene i Kontaktgruppen, Forsvarets Forskningsinstitutt (FFI), SFK, Helseavdelingen ved Vestlandske Sjøforsvarsdistrikt (VSD), og personer i Medisinsk fødselsregister og Statens strålevern som har arbeidet med saken tidligere.

### 4.1 Historikk

- 1993 To fedre møtes på Ortopedisk avdeling på Haukeland sykehus høsten/vinteren 1993, hvor de følger sine sønner til kontroll for klumpfot. Begge har tjenestegjort på KNM Kvikk.
- 1996 Etter at flere fedre med tjeneste om bord har fått barn med misdannelser, arbeides det med å etablere en Interessegruppe av fedre som har tjenestegjort på KNM Kvikk og som har fått barn med mistenkte misdannelser. Etter hvert blir i alt 14 fedre tilknyttet. Fedrene tar kontakt med Sjøforsvaret. I april møtes representanter for fedrene og Sjøforsvaret og det bestemmes at KNM Kvikksaken skal granskes. I mai blir KNM Kvikk kondemnert. I desember blir det bestemt at et søsterskip skal rekonstrueres til KNM "Kvikk", med alle installasjonene for radiofrekvente sendere som var om bord på KNM Kvikk. FO/SST og FFI starter arbeidet med å skaffe til veie historiske mannskaplister for KNM Kvikk og for personell med sjøtjeneste i Sjøforsvaret. Etter presseoppslag i april blir VSD/Helseavdelingen kontaktet av andre foreldre med misdannede barn, hvor far har tjenestegjort i Sjøforsvaret; til sammen blir ca. 75 familier registrert.
- 1997 SFK-prosjektet pågår, med bl.a. eksponeringsmålinger på KNM "Kvikk". Sjøforsvaret innarbeider nye rutiner for eksponering for radiofrekvente felt, med vekt på undervisning og opplæring av mannskaper, og rutiner for skjerming av kilder. Medisinsk fødselsregister starter arbeidet med å undersøke registrerte utfall i fødselsregisteret for barn av personell ved KNM Kvikk og i Sjøforsvaret. KNM Kvikksaken blir presentert i internasjonale fagfora (Irgens *et al* 1998).
- 1998 2. mars offentliggjøres SFK-rapporten på en pressekonferanse ledet av Generalinspektøren for Sjøforsvaret. I rapporten slås det fast at det ikke kan konkluderes med at det er noen sammenheng mellom de aktuelle medfødte misdannelsene og de høyfrekvente elektromagnetiske feltene ombord i KNM Kvikk. De første presseoppslagene var entydige: "Misdannelser skyldes ikke stråling". Reaksjonene etterpå preges av kritikk og mistenksomhet mot Sjøforsvaret, Interessegruppen får støtte fra ulike hold og bruker hjemmesiden sin aktivt for å kreve full gransking av medfødte misdannelser blant barn med foreldre som har tjenestegjort i Sjøforsvaret. I august tar Interessegruppen kontakt med FD for å få et møte på politisk nivå, og det blir på politisk nivå bestemt at det blir et møte som avholdes i november. Samtidig har FD bedt Statens strålevern om råd for videre håndtering av saken. Medisinsk fødselsregister kommer i oktober med en utvidet rapport om misdannelser hos barn med foreldre på KNM Kvikk og i Sjøforsvaret, og foreslår at spørsmål om mannskaplistenes kvalitet må avklares, i tillegg til at barna til fedrene i Interessegruppen må undersøkes av en uavhengig faggruppe med spesialister i dysmorfologi (medfødte misdannelser) (Medisinsk fødselsregister 1998). I

desember anbefaler Statens strålevern at en uavhengig instans gjennomfører en ny granskning, og foreslår at FD ber STAMI om å ta oppdraget. FD tar i desember ansvaret for videre oppfølging av saken.

- 1999 I mars ber FD om STAMI kan utrede saken på nytt. STAMI bekrefter oppdraget i april. Samtidig foreslår SFK at NTNU i Trondheim får i oppdrag å skrive en ny rapport på grunnlag av litteraturgranskning. Statssekretæren i FD slår fast at saken nå er FDs ansvar og at STAMI har oppdraget med oppfølging.
- 2000 Familiene i Interessegruppen blir utredet ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin på Haukeland sykehus i mai.

## 4.2 Medias dekning

Media har hatt stor interesse for KNM Kvikksaken i perioder mellom 1996 og 2000. Bortsett fra nyhetsmessig dekning har saken fått mindre oppslag i TV, men TV2 har også hatt reportasjedekning. Det har vært større interesse i avisene, og spesielt i region Vest. Saken har også vært omtalt i fagpressen. Stikkordsmessig kan nevnes: Bergens Tidende, Bergensavisen, VG, Vårt Land, Aftenposten, Aftenposten Aften, Nationen, Dagen, Dagbladet, NTB, Farsunds Avis, Haugesunds Avis, Fædrelandsvennen, Demokraten, Hamar Arbeiderblad, Vestnytt, Teknisk Ukeblad, Arbeidsmiljø, PM/BFO, PM/YS, PM/KOL-info, PM/Norges Offisersforbund. Spesielt Bergens Tidende har drevet undersøkende journalistikk med omfattende arbeid i kildene og dyptpløyende oppfølging. Vi har registrert seks perioder med mer omfattende dekning:

April 1996. Etter at Sjøforsvaret bestemte at saken skulle granskes var det oppslag som var preget av uro for en ny helsefare: "Flere frykter stråleskader", "Strålealarm på NATO-møte", og "37 ringte inn om klumpfot". Det var også oppslag i Sverige, og i et amerikansk tidsskrift (Microwave News 1996) ble parallellen trukket til Peacock og hans konflikt med det amerikanske forsvaret for å få fulgt opp studiene sine av klumpfot i Alabama (se kapittel 7.3.5.1.2 i vedlegg B).

Mars 1998 og senere. Den første reaksjonen etter pressekonferansen 2. mars var nyheten om at det ikke var årsakssammenheng mellom stråling og klumpfot. Raskt fulgte kritikk av Sjøforsvaret for manglende ansvar, og støtte til foreldrene fra fagforeninger og kolleger, miljøorganisasjoner og politisk hold. Det ble reist mistanke mot Sjøforsvaret for å ha hugd opp KNM Kvikk en uke etter at granskning ble bestemt. Det ble laget reportasjer om barna og familiene i Interessegruppen. Det ble pekt på at radiofrekvente felt ble behandlet med større respekt i Flyvåpenet enn i Sjøforsvaret, og at Skanti som hadde levert 250W og 750 W HF-senderne på KNM Kvikk lagde antenntunerne vanntette for at de skulle plasseres ute og ikke ved siden av køya til skipssjefen. Nye tilfelle av misdannelser som ikke var presentert i rapporten ble trukket frem. Det ble krevd ny granskning. Ekspertene som var uenige med konklusjonene i SFK-rapporten ble intervjuet.

Oktober – desember 1998. Bergens Tidende bringer nyheten om rapporten som forsvant. Det var utført eksponeringsmålinger av radiofrekvente felt på KNM Kvikk i 1979 – 1980. KNM Kvikk var et "elektronisk virvar" og nivåene var høye, men rapporten var sporløst forsvunnet. Bergens Tidende bringer også intervju med Dr. Ross Adey, en spesialist på biologiske effekter av elektromagnetiske felt ved Universitetet i California, som også kritiserte konklusjonene i SFK-rapporten. Dr. Adey pekte på muligheten for virkninger av lave eksponeringsnivåer uten varmeeffekter, og muligheten for samvirke mellom stråling og kjemikalier: KNM Kvikksaken burde heller vært en gylden anledning til å få ny kunnskap om virkninger av radiofrekvent stråling.

Mars 1999. Den videre håndteringen av saken ble et tema, og Sjøforsvarets forslag om å få NTNU til å utføre en litteraturstudie ble karakterisert av Interessegruppen



som et forsøk på å pusse på den gamle rapporten. STAMI kommer i pressen med kritikk om merkelige organisasjonsmessige forhold rundt saken.

Juni 1999. STAMI blir kritisert for å komme med et tynt forslag; foreldrene har nå fått nok, og på lederplass i Bergens Tidende blir spørsmålet om offentlige etater som undersøker hverandre problematisert. Statssekretæren i FD understreker i pressen at STAMI har ansvar for framdriften, noe som blir oppfattet av Kvikkforeldrene som en unnlattende "vente-og-se-holdning". Bergens Tidende bringer også nyheten om at de menige mannskapene i stor grad var utelatt fra de personellistene som ble undersøkt av Medisinsk fødselsregister. Bare 35% av de som var på mannskapslistene til KNM Kvikk var å finne på listene over personell med sjøtjeneste i hele Sjøforsvaret. Det blir antydnet at Sjøforsvaret kan ha fikset listene, og Generalinspektøren for Sjøforsvaret må avvise dette i presseoppslag. Bergens Tidende har snakket med de fleste familiene som har kontaktet VSD/Helseavdelingen tidligere, og funnet 21 nye tilfelle av klumpfot i Sjøforsvaret.

Mai 2000. Media lager reportasjer i forbindelse med utredningene av familiene i Interessegruppen på Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin. Reaksjonene i pressen, bl.a. fra Interessegruppen var positive for at utredningen omsider ble realisert.

### 4.3 Vurdering av SFK-rapporten

Rapporten fra SFK (SFK 1998) er på 49 sider, men utgjør hele 610 sider med vedlegg. Den finnes som papirversjon med og uten vedlegg, og i elektronisk format på CD. I rapporten er det et sammendrag (2 sider); innledning (2 sider); en beskrivelse av KNM Kvikk (kapittel 2, 10 sider); kapittel 3 med medisinske undersøkelser (8 sider) som også inkluderer epidemiologiske undersøkelser av Medisinsk fødselsregister (vedlegg F) og Ortopedisk avdeling ved Haukeland sykehus (vedlegg G); normer for radiofrekvent eksponering (2 sider pluss vedlegg E); tekniske undersøkelser (19 sider pluss vedleggene A, B, C, D og H); og en endelig konklusjon (1 side).

I kapittel 3 (Medisinske undersøkelser) er det foretatt en vurdering av litteraturen og plausibiliteten for en mulig årsakssammenheng mellom elektromagnetiske felt om bord på KNM Kvikk og de medfødte misdannelsene. I vedlegg F finner Medisinsk fødselsregister at fedre på KNM Kvikk i 1987 – 1994 fikk 85 barn etter tjenestetiden, og at 2 av disse (2,4%) hadde klumpfot registrert i Medisinsk fødselsregister. Dette utgjorde en vel 15-dobling i forhold til barn generelt i Norge, født 1967 – 1997. Blant barn av fedre fra KNM Kvikk var det ingen overhyppighet av andre undersøkte perinatale utfall som var registrert i fødselsregisteret (perinatale utfall er utfall registrert på tidspunktet rundt fødselen; kjønnsratio (forhold gutter/jenter), lav fødselsvekt, kort gestasjonsalder (varighet av svangerskapet), veksthemning i fosterperioden manifest ved fødselen, dødelighet. Barn med mor og/eller far som hadde hatt sjøtjeneste i Sjøforsvaret hadde ingen overhyppighet av misdannelser eller noen av de andre utfallene, i forhold til alle fødte i Norge. I vedlegg G har Ortopedisk avdeling ved Haukeland sykehus i spørreskjema fått opplysninger om yrke til fedre av barn med klumpfot som hadde vært behandlet ved avdelingen. Av i alt 158 barn hadde 5 (3,2%) fedre i militære yrker, hvilket var som forventet dersom dette yrket ikke er assosiert med klumpfot.

På grunnlag av litteraturgjennomgang og de epidemiologiske undersøkelsene i vedleggene F og G er konklusjonen i kapittel 3 (side 25): *"På bakgrunn av det totale tilfang av medisinsk dokumentasjon pr. dags dato synes det ikke å være noen sammenheng mellom de elektromagnetiske felt om bord i KNM Kvikk og de aktuelle medfødte misdannelsene"*.

I SFK-rapportens kapittel 5 (og de angitte vedleggene) er resultatene av eksponeringsvurderinger for høyfrekvente elektromagnetiske felt om bord på KNM "Kvikk" gjengitt. Målingene ble utført i 3 faser. Fase 1 var preliminære målinger utført av et internasjonalt team fra flere NATO-land. Disse målingene ble foretatt fra utvalgte posisjoner, og utført over 9 frekvensområder mellom 2MHz og 30 MHz. (Nærmere beskrivelse av radiofrekvente felt finnes i SFK-rapporten, samt i STAMI-rapportens kapittel 7.1). Fase 2 var mer begrensede målinger foretatt av SFK. Disse målingene ble foretatt uten 750W-senderen som var på utlån, og bare elektriske (E) felt ble målt. Målingene i fase 3 var de mest detaljerte og systematiske, og er de som ligger til grunn for konklusjonene. Det er angitt i kapittel 5.2.4.1 (side 37) at det ble utført målinger av annet radiofrekvent senderutstyr om bord (VHF, UHF, IFF og radar) i fase 1 og 2, og at disse kildene ikke ga signifikante bidrag til nivåene pga. lav gjennomsnittseffekt og høy plassering av antenner, videre at ingen overskridelser ble målt der personell kan oppholde seg uten å klatre i master. I vedlegg A fra målingene i fase 1 er det i tabeller angitt lave nivåer for målinger fra andre kilder enn HF-senderne.

I målingene i fase 3 ble det målt i 300 ulike frekvenser mellom 2-30 MHz (CW). Det ble systematisk målt i alle felt i et rutenett på 1 m<sup>2</sup> på dekk og ved utvalgte posisjoner under dekk og i overbygget. Ved målingene, hvor alt HF-utstyret sto på, ble det målt overskridelser av normene i frekvensområdene som ble brukt under sendinger på KNM Kvikk i noen få felter. For elektriske felt ble det målt overskridelser på 55% akterut foran pidestallen til 750W senderen, og i nedre tverrskipskøye i offisersmessia i overbygget. Det siste skyldes sannsynligvis festet av aktermasten som kom i resonans ved 12 MHz. En mindre overskridelse (25%) ble funnet i hodeenden av overkøya på skipssjefens lugar. Verdiene ble altså vurdert til å ligge godt under termiske nivåer (nivåer som gir kroppstemperaturøkning).

I tillegg til målingene inneholder vedlegg H en datasimulert modellering av eksponeringsnivåene om bord på KNM Kvikk, utført av FFI.

Rapportens konklusjon (side 47, også gjentatt på side 1) er: *"På bakgrunn av de epidemiologiske studiene, relevant medisinsk litteratur, (og) kartleggingen av høyfrekvente elektromagnetiske felt ombord på rekonstruerte KNM "Kvikk", kan det ikke konkluderes med at det er noen sammenheng mellom de aktuelle medfødte misdannelsene og de høyfrekvente elektromagnetiske feltene ombord i KNM "Kvikk" ". I sammendraget (side 5) konkluderes det: *"På bakgrunn av det totale tilfang av medisinsk/teknisk dokumentasjon pr. dags dato synes det således ikke å være noen sammenheng mellom høyfrekvente elektromagnetiske felt ombord i KNM "Kvikk" og de aktuelle medfødte misdannelsene" .**

I ettertid kan man hevde at en dysmorfologisk utredning av alle barna, som Medisinsk fødselsregister foreslo i oktober 1998, burde kommet på et tidligere tidspunkt, og at eksponeringskartleggingen burde vært bredere anlagt enn undersøkelse av HF-felt. Etter STAMIs mening vil kritikk av SFK-rapporten av en slik karakter for en stor del bli etterpåklokskap. STAMI har én vesentlig kritikk og noen kommentarer til rapporten:

- Rapporten kan kritiseres fordi det er uklart om konklusjonen er negativ eller nonpositiv (ikke konklusiv). En konklusjon som bygger på 3 elementer; eksponeringsvurdering, medisinsk vurdering av de aktuelle misdannelsene, og dokumentasjon i litteraturen, kan ende opp med tre typer konklusjoner. Konklusjonen kan være negativ (det er ingen sammenheng mellom aktuell eksponering og aktuelle utfall), positiv (det er en sammenheng mellom eksponering og utfall), eller nonpositiv (vi finner det ikke dokumentert at slike effekter kan skyldes slike eksponeringer/nivåer, men dokumentasjonen om ingen sammenheng er heller ikke så solid at vi kan avvise en årsakssammenheng). I rapporten er det tre konklusjoner som alle bygger på konkret eksponeringsvurdering, medisinske funn og litteraturen. Hovedkonklusjonen (side 47) må oppfattes som nonpositiv: Det kan ikke konkluderes

at det er årsakssammenheng. I motsetning til hovedkonklusjonen kan medisinsk konklusjon (side 25) og konklusjonen i sammendraget oppfattes som negative: Det konkluderes at det ikke er årsakssammenheng (selv om det kan ligge forbehold i ”synes”). Noe av bakgrunnen for uklarheten kan kanskje finnes i første avsnitt av kapittel 3.2 (gjennomgang av litteratur, side 18) hvor det heter om fedres eksponering og medfødte misdannelser: ”De fleste forskningsrapporter avviser at ikke-ioniserende elektromagnetisk stråling gir genskade som kan føre til misdannelser”. Dette er ikke helt korrekt; de fleste vurderinger slår fast at slike effekter ikke er dokumentert, og at de er lite plausible ut fra biologiske virkninger av radiofrekvent eksponering. Det er en nyanseskjell som er vesentlig. I virkeligheten *avviser* ikke rapporten at det kan være en sammenheng, men den gir argumenter for at en slik sammenheng ikke har vært dokumentert, og heller ikke er plausibel.

- Det er gjennomført omfattende og grundige eksponeringsmålinger, ofte med worst-case situasjoner. I SFK-rapporten ble det lagt avgjørende vekt på eksponering for høyfrekvente (HF) felt. I fase 3, som hovedkonklusjonene bygger på, er HF-felt det eneste som er målt. I fase 1 og 2 er det angitt at målinger av andre radiofrekvente (RF) felt (VHF, UHF, IFF, radar) også er målt til svært lave nivåer, men målebetingelsene er ikke beskrevet. Det kan virke som om det lå sterke føringer på at HF-feltene var hovedsaken. Dette er beklagelig, fordi den relevante RF-eksponeringen for mannskapet som var om bord på KNM Kvikk gjelder hele RF-spekteret. Det ensidige fokus på HF-sendingene kan også bety at andre eksponeringer om bord ikke ble kartlagt og vurdert, for eksempel bruken av kamouflasjemalinger som er omtalt i STAMI-rapportens kapittel 8.2.
- Det er vanskelig å følge bruk og dokumentasjon av litteraturkilder i SFK-rapportens kapittel 3.2 under medisinske undersøkelser. En leser av rapporten kan kreve å kunne finne fram til og gjøre en selvstendig vurdering av kilder. Dette er vanskelig. I litteraturlisten er 25 nummererte publikasjoner gjengitt ufullstendig, men numrene knyttes ikke opp til teksten i kapittel 3. Bruken av kilder synes heller ikke å være helt adekvat, idet det for en stor del er henvist til publikasjoner som omhandler andre deler av det elektromagnetiske spekteret enn radiofrekvente felt, og rapporter som angår allmennbefolkningen og ikke yrkeseksponerte.
- STAMI har vurdert Medisinsk fødselsregisters bemerkninger til listene over personell med sjøtjeneste i Sjøforsvaret. Kritikken går på at listene er ufullstendige og at de ikke inneholder en eksponeringsmatrise med data som gir indikasjoner på eksponeringsnivåer eller nøyaktige tidspunkt for eksponering (i forhold til tid for befruktning eller fødsel av barnet). STAMI slutter seg til Medisinsk fødselsregisters vurdering. Dette omtales nærmere i vedlegg E i STAMIs rapport. Medisinsk fødselsregister har også bemerket at mannskapslistene på KNM Kvikk kan ha vært ufullstendige: ved å gå gjennom listene (202 menn) i Tillegg til rapport fra desember 1997 (Medisinsk fødselsregister 1998, sidene 13-14) fant man at informasjon i listene ikke var i samsvar med full bemanning i lengre perioder. STAMI har gått gjennom en oppdatert mannskapsliste for KNM Kvikk 1988 – 1994 (206 menn pluss 6 menn i det såkalte EK-teamet som sporadisk har vært om bord men som ikke har hatt ordinær tjeneste). Ved å summere samlet tjeneste fra mannskapslistene 1988 – 1994 finner vi at gjennomsnittlig bemanning av fartøyet var 6,6 årsverk per år for offiserer og 12,7 årsverk per år for utskrevet menig/matros/kvartermester. Da har vi tatt hensyn til en syv måneders periode i opplag 1991. Dette er ganske nær oppsatt bemanning for fartøyet, med en mulig svikt i registreringen av menige mannskaper tidlig i perioden. Dette vil si at mannskapslistene for KNM Kvikk i dag har en akseptabel fullstendighet, gitt at den sannsynligvis beskjedne underregistreringen ikke gjelder mannskaper som avviker fra de som er registrert mht. å ha barn med medfødte misdannelser og andre utfall rundt fødselstidspunktet.

#### 4.4 Informasjon til STAMI

I samtaler med fedrene i Interessegruppen ble enkelte av de forholdene som ble tatt opp i media fram. Enkelte var skeptiske til Sjøforsvaret, for eksempel for å ha hugget opp KNM Kvikk like etter at granskning ble bestemt i 1996. Også mer anekdotiske historier om at radareksponering reduserer fruktbarheten og at MTB-mannskaper får flest jentebarn ble brakt på bane. Enkelte fortalte om observasjoner av påfallende mange misdannelser i boligstrøk for personell i Sjøforsvaret. Hærens sikkerhetsbestemmelser for radiofrekvente felt (UD 2-1; omtalt i SFK-rapportens side 20) ble tatt opp. (UD 2-1 sier at skader på arvestoffene kan oppstå selv med meget lave intensiteter dersom bestrålingen gjentas regelmessig over en periode).

STAMI vil knytte noen bemerkninger til de konfliktene som har kommet i KNM Kvikksaken. Uten å ha håndfast dokumentasjon ser det for oss ut til at de som var nærmest involvert og som kjente saken best i SFK/Sjøforsvaret og Interessegruppen har hatt konstruktive og rasjonelle holdninger. Det synes som om Interessegruppen, Sjøforsvaret/SFK og media alle har hatt et genuint ønske om å komme til klarhet og finne sannheten om KNM Kvikk og barnas misdannelser. Men de har hatt forskjellig ståsted. Familiene er den rammete parten, hvor det i tillegg kan reises mistanke om at ansvaret for skaden ligger hos andre. Sjøforsvaret er arbeidsgiver, og er naturlig nok opptatt av om det er forhold hvor de har forsømt seg. Dette kan sies å komme til uttrykk i SFK-rapporten, hvor eksponeringsnivåene i vesentlig grad er vurdert opp mot normene som en god arbeidsgiver bør holde seg under. Pressen har vist stor interesse i å komme frem til sannhet, men det må være godt stoff som interesserer leserne. Den vil derfor legge vekt på de menneskelige aspektene ved saken, informasjon som er motstridende, den vil vektlegge konflikt der partene og ekspertene strides, fokusere på skyldspørsmål og den vanlige borgers kamp mot øvrigheten. På denne måten er KNM Kvikksaken ikke ulik andre saker av lignende karakter (Greenberg & Wartenberg 1990, se også kapittel 5).

## 5. Utredning av clustere

I dette kapitlet blir litteratur om sykdomsclustere og clusterutredning gjennomgått og diskutert for å gi en prinsipiell bakgrunn og ramme for de valgene som er gjort i dette prosjektarbeidet. Vi har valgt å bruke det engelske ordet *cluster* fordi vi mener det dekker bedre enn de norske *klynge* eller *oppnopning*. Vi definerer cluster som en uventet stor ansamling, reell eller tilsynelatende, av en sykdom/helseskade i et begrenset tid og rom. Det finnes mye litteratur på clusterutredning, bl.a. spesialnumre av *American Journal of Epidemiology* (1990, volum 132, supplementnummer 1) og *European Journal of Epidemiology* (1999, volum 15, nummer 9). Nøkkelreferanser i det følgende er De Wals (1999) og Quataert *et al* (1999).

Det ligger i clusterbegrepet at det skal være en ansamling av sykdom eller tilstand som oppfattes som en enhet. Det er ikke lett eller selvsagt å bestemme hva som er en "enhet" i denne sammenhengen. Man kan inndele clustere av medfødte misdannelser i tilfelle som ligner hverandre av utseende (morfologisk) (for eksempel klumpfot, *pes equinovarus*). Man har et kausalt cluster dersom det er en ansamling av misdannelser med samme årsak. I et kausalt cluster er det noen av komponentene i årsakskjeden som deles av alle de sykdomstilfellene som er overskytende, i forhold til den vanlige forekomsten i befolkningen som clusteret tilhører (Rothman 1990). Man kan ha en uvanlig stor ansamling av misdannelser som ikke skyldes det mistenkte agens, og hvor tilfellene i clusteret årsaksmessig ikke er relatert; dette kalles ofte "tilfeldige" eller "tilsynelatende" clustere. Å skille mellom kausale og tilsynelatende clustere er ikke lett. Misdannelser skyldes forstyrrelser i en komplisert utviklingsprosess som er genetisk bestemt men som påvirkes av miljøet. Dessuten regner man med at enhver medfødt misdannelse kan komme som et resultat av ulike skademekanismer, og ethvert spesifikt ledd i fosterutviklingen kan skades av forskjellige årsaksfaktorer (se kapittel 6.2).

Quataert *et al* (1999) skiller utredning av clustere i tre grupper: Utredning av såkalte *reaktive clustere*, clusterutredning som ledd i *sykdomsovervåking* (cluster surveillance), og studiet av clustere i *forskningssammenheng*. Det er praktisk viktig å skille de tre. Reaktive clustere blir oppdaget av de det gjelder, for eksempel foreldre til misdannede barn, eller av deres leger eller av media. Det uvanlige er identifisert, og clusterutredningen går ut på å lete etter forklaringer i etterkant (post hoc). Overvåking og forskning er planlagte aktiviteter, og satt på spissen kan utrederne i større grad bestemme om et mistenkt cluster skal utredes, og premissene for hvorledes det skal utredes. Av og til kan én type utredning lede over i en annen, ved at reaktiv clusterutredning fører til opplegg for spesiell overvåking (fortsetter tilfellene å ansamles?) eller forskning (analytisk tilnærming for å klarlegge årsaksforholdene); overvåking kan på samme måten utvides med forskningsprosjekter.

Siktemålet for clusterutredning skiller seg for de tre typene. Overvåking og forskning har som siktemål å finne (eller avkrefte) årsaker til medfødte misdannelser (og andre tilstander), for å kunne forebygge. Utredning av reaktive clustere har til hensikt å avklare årsakene til clusteret for de involverte partene, ikke først og fremst for å finne nye årsaker men som et servicetilbud til dem det gjelder.

Disse forskjellene bør telle tungt i valg av utredningsmetoder. Det er utredning av reaktive clustere som er av interesse i KNM Kvikksaken og som derfor vektlegges. Det fins mange protokoller eller veiledninger for hvorledes reaktive clustere bør utredes i ulike faser, og disse skiller seg markant (De Wals 1999, Fiore *et al* 1990, Quataert *et al* 1999). Det er også forskjell på hvorledes protokoller følges; De Wals (1999) og Quataert *et al* (1999) hevder at ikke to clustersaker er like, de får en egen identitet, og dette tilsier fleksibilitet i opplegget. Det er visse elementer som bør være i fokus i alle utredninger: Det diagnostiske (hvilke

sykdomstilstander, er det fellestrekk?), det eksponeringsmessige (hvilke eksponeringer til hvilken tid, hvilke nivåer?), og biologisk plausibilitet for årsakssammenheng mellom eksponering og sykdom (Quataert *et al* 1999). Mens de to første elementene er empiriske, vil det tredje elementet være mer teoretisk med litteraturvurdering som en viktig del. Arbeidet vil kreve deltakelse av fagfolk fra ulike disipliner. De Wals (1999) mener at utrederne bør fungere som detektiver eller journalister og bruke kvalitative observasjonsmetoder i innsamling av informasjon. Det diagnostiske arbeidet tilnærmer seg ordinær klinisk virksomhet (Graham *et al* 1999). Dette har en spesiell verdi fordi foreldre til barn med misdannelser ikke bare vil vite om de er en del av et cluster, men faktisk vil ha en avklaring mht. årsakene til at deres eget barn er sykt (Aarskog *et al* 2000).

Statistisk analyse og sannsynlighetsberegning spiller en viktig rolle for clusterutredning i overvåking og forskning, og det er utviklet egne teorier og verktøy for dette (Dolk 1999, Quataert *et al* 1999, Wartenberg 1995). Statistikk bør spille en mer underordnet rolle i utredning av reaktive cluster (De Wals 1999, Quataert *et al* 1999). Spesielt statistisk testing av sannsynlighet for et reaktivt cluster vil ha liten verdi, fordi man ikke bygger på en forhåndshypotese (*a priori* hypotese; Quataert *et al* 1999). Det usannsynlige har allerede skjedd, og en beregnet sannsynlighet (p-verdi) vil ikke si noe om årsakene (De Wals 1999). I et reaktivt cluster er *forutsetningene* for en sannsynlighetsberegning ikke blitt formulert på forhånd, og man kan få nær sagt hvilken sannsynlighetsverdi man vil ved å velge ulike forutsetninger (Aalen 1986).

Dette poenget har vært brakt fram i KNM Kvikksaken, og ulike eksempler på valgte forutsetninger kan illustrere dette. Sannsynligheten for at minst tre av 85 barn skal få klumpfot (pes equinovarus), gitt en befolkningsforekomst på 1,5 per 1 000, er ca. 3 på 10 000. Man kan argumentere for at det kunne blitt en lignende "Kvikksak" dersom tre (eller flere) klumpfottilfelle på 85 fødsler hadde opptrådt i et annet "rom" (på et annet fartøy), eller til en annen tid (for eksempel 1978-1984). Dersom man velger forutsetningen om at man ville fått en "Kvikksak" med tre eller flere klumpfottilfelle blant 85 barn i 200 ulike tid-rom-konstellasjoner, er sannsynligheten for å erfare dette i minst én av de 200 konstellasjonene vel 6%. Man kan også velge forutsetningen om at en "Kvikksak" kunne kommet ved andre sjeldne tilstander (for eksempel tre eller flere tilfelle av leppeganespalte, eller tre eller flere barn med Down syndrom, eller urinrørsmisdannelser, eller ryggmargsbrokk, eller leukemi eller hjernesvulst i barnealderen). Sannsynligheten for å få minst ett cluster av en av disse diagnosegruppene er 1 på 1 000, men over 20% dersom man beregner sannsynligheten for å finne et tilsvarende cluster i minst én av 200 ulike tid-rom-konstellasjoner. Man kan også velge forutsetninger mer restriktivt: Alle de tre klumpfottilfellene på KNM Kvikk kom i løpet av ett år, og sannsynligheten for å erfare tre eller flere tilfelle på 12 fødsler er 1 på en million.

En av utfordringene i utredning av reaktive cluster er at man ikke arbeider avsondret som forsker men forholder seg til de berørte partene, ofte med media involvert (Bender *et al* 1990, De Wals 1999, Drijver & Woudenberg 1999, Greenberg & Wartenberg 1990, Quataert *et al* 1999, Rothenberg *et al* 1990). Det innebærer at man må forholde seg til konfliktene i saken, og ofte blir en del av konflikten. De Wals (1999) anbefaler at det er en nær dialog og kontakt med de berørte partene under utredningen, men at disse ikke bringes inn som samarbeidspartnere.

Det er gjort oppsummeringer av hva som har kommet ut av clustervurderinger (Caldwell 1990, Goujard 1999). Det er enighet om at clusterutredninger sjelden gir klare svar, men det finnes eksempler på at mistanker har blitt bekreftet eller avkreftet. I kjølvannet av thalidomidsaken på tidlig 1960-tall oppsto flere registre hvor en av oppgavene var overvåking av forekomsten av medfødte misdannelser. CDC i USA har omfattende erfaring med slike utredninger (Caldwell 1990). Goujard (1999) gir også eksempler, hvor bl.a.

Medisinsk fødselsregister har bidratt til avklaring (for eksempel Kristensen & Irgens 1994). Et klassisk eksempel er historien om dietylstilbøstrol (DES), et syntetisk østrogen som var i vanlig bruk under graviditet på 1960-tallet for å forhindre spontanabort. Det begynte med observasjoner av sjeldne kreftformer i ungdomsårene blant døtre hvis mødre hadde blitt DES-behandlet i svangerskapet (Herbst & Scully 1970, Herbst *et al* 1971). Det sies at historien startet med at to leger som begge hadde en ung pike med kreft til behandling; oppdaget sammenhengen med mødrenes DES-bruk da de møttes tilfeldig i heisen på et sykehus. Dette var starten på en avdekking av skadevirkninger som ennå pågår blant barn og barnebarn av kvinner som ble eksponert i svangerskapet.

Som man vil se demonstrerer KNM Kvikksaken de fleste av elementene ved et reaktivt cluster (se kapittel 4). Dette gir utgangspunktet for den utredningen som omtales i STAMIs rapport.

- Utgangspunktet for utredning er det clusteret som utgjorde barna til fedrene i Interessegruppen for KNM Kvikk, uten at statistisk sannsynlighetsberegning ble brukt i utgangspunktet for å avgjøre om dette var et cluster eller ikke.
- Ved dysmorfologiske utredninger av familiene ved dr. Dian Donnai og Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin på Haukeland sykehus var hensikten å finne diagnoser og eventuelle fellestrekk ved tilstanden til barna (kapittel 8.3 og vedlegg C).
- Fedrenes tjeneste på KNM Kvikk var det eneste kjente fellestrekket for alle familiene. Gjennom arbeidsmedisinske intervjuer av fedrene og andre tiltak ble eksponeringsforhold for fedrene utredet (kapittel 8.2). I denne del av vurderingen var bl.a. de tidligere eksponeringsmålingene på rekonstruerte KNM "Kvikk" viktige (SFK 1998).
- Gjennom litteraturgjennomgang og konsultasjoner ble relevant kunnskapsstatus oppsummert (kapitlene 6 og 7, og vedleggene A og B).
- I en bredt sammensatt konsultasjonsgruppe, ledet av dr. J David Erickson fra CDC, ble til slutt alle aspekter ved saken gjennomgått og vurdert. Hovedhensikten var å vurdere om det kunne identifiseres kausale clusterer eller ikke (kapittel 8.4 og vedlegg D).

## 6. Medfødte misdannelser

Denne rapporten gir ikke en fullstendig gjennomgang av dagens kunnskap og hypoteser, men er knyttet opp til KNM Kvikksaken. Det fokuseres på miljøeksponering og forstyrrelser i fosterutviklingen, og spesielt (men ikke bare) på mulige virkninger av fars eksponering. Det kan ikke sikkert utelukkes at kamuflasjemalinger som ble brukt om bord på KNM Kvikk i en periode kan ha inneholdt spesielle løsemidler som kan skade forplantningsevne og fosterutvikling (se kapittel 8.2), så virkningene av disse løsemidlene blir også inkludert. Økt kroppstemperatur (hypertermi) er en mulig konsekvens av RF-eksponering, og virkninger på fosterutviklingen av hypertermi blir derfor tatt opp. Diagnostisk avgrensning, forekomst og årsaker til klumpfot blir også drøftet. Mulige virkninger av termisk og nontermisk RF-eksponering tas opp i kapittel 7.3 og vedlegg B.

I det følgende gjengis summarisk konklusjonene fra vedlegg A. I vedlegg A til rapporten er det en mer detaljert gjennomgang, og det vises til de angitte kapitlene i vedlegget.

### 6.1 Inndeling, forekomst

- (Kapittel 6.1.1) Medfødte misdannelser er strukturelle (fysiske) defekter som oppstår før fødselen, som er til stede ved fødselen, men som ikke trenger å være manifeste eller oppdages før etter fødselen. Misdannelser skyldes skade i ulike utviklingsprosesser: Primær svikt i utvikling av organer, sekundær ødeleggelse av vev som har vært dannet, eller deformering av strukturer. Medfødte misdannelser klassifiseres vanligvis etter ICD, WHO's internasjonale kodesystem for klassifikasjon av sykdom. I praksis er det ulike eller uklare diagnostiske kriterier for mange spesifikke misdannelser. Et eksempel på dette er klumpfot, som vanligvis er en diagnose etter bestemte kriterier (latinsk navn; pes equinovarus eller talipes equinovarus). Imidlertid brukes diagnosen klumpfot av og til om lignende fotdeformiteter i tillegg. Det er også ulik praksis på hvilke diagnoser som regnes inn under medfødte misdannelser (for eksempel lyskebrokk) og hvor omfattende et fødselsutfall skal være før det regnes som misdannelse (for eksempel fødselsmerker).
- (Kapittel 6.1.2) Forekomsten av medfødte misdannelser registreres som prevalenser (antall tilfelle per 100, 1 000 eller 10 000 fødte). Forekomsten vil variere mye, avhengig av kriterier og betingelser for registrering. Kriterier ut over de som er nevnt i kapittel 6.1.1 gjelder om forekomsten måles bare blant levendefødte, eller om også dødfødte og aborter/senaborter medregnes. Betingelser for registrering kan bety mye, og er bestemt av kvalitet i registreringssystemer og kunnskap og motivasjon hos de som registrerer og melder medfødte misdannelser, videre av om registrering skjer ved fødselen eller om dette også skjer etter fødsel, og i tilfelle til hvilken alder. De fleste regner med at 5-8% av alle fødte har medfødte misdannelser, men med løsere kriterier og mer intens registrering i barnealderen har prevalenser på over 15% vært rapportert. Alvorlige misdannelser (typer som ofte er dødelige, medfører funksjonshemming, eller krever omfattende behandling for å unngå funksjonshemming) regner man med hos ca. 3% av alle fødte. Medisinsk fødselsregister, som er et kvalitetsregister i internasjonal målestokk, registrerte i 1990 3,6% medfødte misdannelser hvorav 2,5% var alvorlige. Det er en viss underregistrering, mest uttalt for tilstander som oppdages etter fødselen og for noen tilstander hvor diagnostiske kriterier er uklare.
- (Kapittel 6.1.2) Klumpfot (pes equinovarus) ble registrert hos 1,8 per 1 000 i 1967 – 1997 i Medisinsk fødselsregister. Dette ligger nær flere anslag på reell forekomst i vår del av verden, og det synes ikke å være stor underregistrering. Andre fotdeformiteter som i noen tilfelle kan ligne klumpfot ble i samme periode registrert hos 4,0 per 1 000. Det er betydelige regionale forskjeller som antyder ulik registrerings- og meldingspraksis. Det er vanskelig å vurdere forekomsten av klumpfot i mange



epidemiologiske studier fordi diagnosekriteriene varierer, av og til har man registrert pes equinovarus, og av og til også andre fotdeformiteter under diagnosen klumpfot. Spesielt vanskelig blir vurderingen i de tilfelle hvor man ikke har angitt om begrepet klumpfot brukes i mer snever forstand eller ikke.

## 6.2 Årsaksforhold

### 6.2.1 *Hva vet vi om årsakene til medfødte misdannelser hos mennesket?*

- (Kapittel 6.2.1) Medfødte misdannelser skyldes forstyrrelser i en komplisert utviklingsprosess som er genetisk bestemt og som påvirkes av miljøet. Miljøagens som forstyrrer prosessen, og dermed kan være årsak til medfødte misdannelser, kan virke inn ved å fremkalle genetiske endringer (ved å skade arvestoffet DNA direkte, eller indirekte ved endring i genetisk uttrykk), eller ved å forandre miljøet der utviklingsprosessen foregår. Det er viktig å merke seg at ”genetikk” og ”arv” ikke er synonyme begreper.
- (Kapittel 6.2.1) Hos mennesket er det kjent at genetiske forhold og påvirkning av miljøet (indre miljøforhold som henger sammen med sykdomstilstander og lignende hos mor, og ytre miljøagens) til sammen kan forklare mindre enn en fjerdedel av alle misdannelser. Genetiske forhold synes å være tallmessig viktigere enn miljøagens. For de resterende tre fjerdedeler er årsaksforholdene ukjent, men for flere viktige typer av misdannelser er det en familiær overhyppighet som ikke kan forklares med klassiske Mendelske lover for genetisk arvegang. Ut fra genetisk epidemiologiske studier antar man at årsakene skyldes samspill mellom genetiske faktorer og miljøfaktorer, så årsakmessig grupperes disse misdannelsene ofte som *multifaktorielle* (med mange årsaksfaktorer som samvirker). Viktige typer av hjernemisdannelser, leppeganespalte, enkelte misdannelser av ytre kjønnsorganer hos gutter (hypospadi), medfødt pylorusstenose (tranghet i overgangen magesekk – tolvfingertarm), klumpfot og hoftedeledsluksasjon hører til de misdannelsene hvor en stor andel av tilfellene regnes som multifaktorielle. For noen av disse har vi fått verifisert at de kan skyldes et samspill mellom genetiske forhold og miljøpåvirkning, men for de fleste er et slikt samspill mellom arv og miljø ikke påvist.
- (Kapittel 6.2.1) For ca. 40 miljøagens av fysisk eller kjemisk natur er det i dag stor grad av enighet om at de kan forårsake medfødte misdannelser hos mennesket. Et viktig poeng er at *alle* allment aksepterte miljøårsaker til misdannelser hos mennesket gjelder påvirkning av embryo eller foster under graviditeten, spesielt i embryonalfasen under dannelsen av organene (organogenesen). Ikke i noen tilfelle er det allmen aksept på at misdannelser hos mennesket kan skyldes miljøeksponering av mors eller fars kjønnsceller før befruktningen, eller eksponering av zygoten (de første stadiene like etter befruktning men før implantasjon i livmorveggen) (se kapittel 6.2.2.2 i vedlegg A).

### 6.2.2 *Biologisk basis og mulige mekanismer for utvikling av medfødte misdannelser*

- (Kapittel 6.2.2.1) Det er nødvendig å forstå normal biologisk utvikling, både av kjønnsceller (gametogenesen), og utviklingen etter befruktningen i ulike stadier av svangerskapet, for å kunne forstå hvorledes ulike miljøagens kan virke skadelig. De viktigste fasene hvor miljøagens kan skade er perioder med sterk vekst og/eller utvikling. Slik er det bl.a. i hele det voksne livet for menns produksjon av spermier, og særlig i bestemte stadier av denne utviklingen. Slik er det også 4 – 8 uker etter befruktningen hvor de ulike organsystemene i embryoet dannes og differensieres. Utviklingsstadier av både kjønnsceller og embryoet er nøye tidsbestemt.
- (Kapittel 6.2.2.2.1) I dyreforsøk er det vist at miljøagens også kan forårsake medfødte misdannelser og andre skader i utviklingen på andre måter enn ved skadelig

påvirkning i drektighetsperioden (svangerskapet). Det er vist at eksponering av fars eller mors kjønnsceller i bestemte stadier kan skade genmaterialet direkte (gentoksisk skade) eller føre til skade som medvirker til at det genetiske uttrykket endres (epigenetisk skade). Det er videre vist at slik skade kan påvirke utviklingen av embryoanlegg eller fosteranlegg og føre til bl.a. medfødt misdannelse. Også skader av zygoten, dvs. på tidspunktet rundt befruktningen eller like etterpå, kan føre til misdannelser. Et viktig prinsipp som antagelig gjelder for medfødte misdannelser er at enhver misdannelse kan oppstå via ulike skademekanismer (patogenetiske mekanismer), og at alle former for patogenetiske mekanismer kan settes i gang av mer enn ett skadelig agens.

- (Kapittel 6.2.2.2.2) Misdannelser hos avkommet har vært påvist etter eksponering av drektige dyr for en lang rekke kjemiske og fysiske agens. Tidspunktet for eksponering er helt avgjørende for arten og omfanget av skaden.
- (Kapittel 6.2.2.2.3) Misdannelser og andre skader på avkommet har også vært påvist for forholdsvis mange gentoksiske (arveskadelige) agens etter eksponering av hanndyr i bestemte perioder før parring. Som regel ser det ut til at skadelig eksponering også reduserer forplantningsevnen, men spermier uten for omfattende skade i arvematerialet kan befrukte eggcellen og overføre skaden. Det finnes også eksempler på stoffer som skader forplantningsevnen i høye doser, og som gir misdannelser hos avkommet i lavere doser. Skade i ulike stadier av kjønnselleutviklingen kan ha ulike konsekvenser: En gentoksisk skade av stamcellene kan føre til at disse fortsetter å produsere gendefekte kjønnsceller med mulige følger resten av livet; i motsetning vil en genskade av kjønnsceller i et mer modnet stadium bare få konsekvenser dersom den skadede cellen utvikler seg til den spermien som befrukter eggcellen etter noen få uker. Enkelte studier tyder på at det kan være samvirkeeffekter mellom mor og far: Genskaden i spermier kan repareres av eggcellen etter befruktning; det er også påvist at eksponering av hannens kjønnsceller for enkelte gentoksiske stoffer, kombinert med eksponering av den drektige hunnen etter befruktningen, gir hyppigere skader på avkommet enn hver enkelt av eksponeringene.
- (Kapittel 6.2.2.2.6) Medfødte misdannelser kan ikke bare skyldes direkte skade av genmaterialet i kjønnscellene (gentoksisk virkning), men også forstyrrelser i epigenetiske mekanismer. Epigenetiske mekanismer er mekanismer som *regulerer arvematerialets uttrykk*, bl.a. hvordan genene (DNA) syntetiserer RNA i den såkalte transkripsjonsprosessen og proteiner (eggehvitestoffer) i den påfølgende translasjonsprosessen. Epigenetikk er studiet av arvelige forandringer i det genetiske uttrykket som foregår uten endring av DNA-sekvensen. *Regulering av genaktivitet; avstengning og igangsetting av gener i ulike celler i ulike utviklingsfaser, er sentralt i epigenetikken.*
- (Kapittel 6.2.2.2.6) Genomisk imprinting er en spesiell form for epigenetisk regulering som bare har vært studert i 12-13 år og hvor genereringen av ny kunnskap er i rivende utvikling. I enkelte områder (domener) av genomet (det samlede genmaterialet i en celle) er bestemte gener imprintet. Det vil si at identiske gener på de to DNA-trådene er uttrykt forskjellig, alt etter om de stammer fra far eller mor. I alle vanlige (somatiske) celler i kroppen har vi to sett av arvematerialet, ett fra far og ett fra mor (23 kromosomer fra hver). Ved imprinting vil noen bestemte gener som arves fra far uttrykkes (transkripsjon og etterfølgende translasjon) mens de samme genene fra mor er inaktivert; for andre imprintede gener er det omvendt. Imprinting foregår uten at genet i seg selv er forandret, men ved at enkelte genbaser er kjemisk dekket (metylert) og ved at strukturen på DNA-tråden endres (endring av kromatinstruktur). Forskjellene i imprintede gener fra far og mor arves.
- (Kapittel 6.2.2.2.6) Konsekvensen av genomisk imprinting er at vi trenger både mors og fars gener for å utvikles normalt, fordi de to settene uttrykkes forskjellig og kompletterer hverandre. Derfor vil ikke befruktninger hvor alle genene kommer fra

mor eller fra far utvikles normalt. Genomisk imprinting spiller en helt fundamental rolle for regulering av vekst og differensiering, og for normal utvikling fra befruktning til fødsel (også for vekst og utvikling etter fødselen). Det er en teori som forklarer hensikten med genomisk imprinting i utviklingsmessig perspektiv: Gener som arves fra far uttrykkes på en måte som sikrer mest mulig næring og vekst til fosteret, mens gener som arves fra mor uttrykkes på en måte som sikrer at mor også får næring og overlever, slik at hun kan få flere barn. I svangerskapet er det balansen mellom gener som arves fra far og mor som sikrer en normal utvikling, men dette kan også ses på som en dragkamp mellom foreldregenene ("parental tug-of-war"; Haig 1993).

- (Kapittel 6.2.2.2.6) Dyreforsøk hvor imprintede genområder er manipulert gir mye støtte til teorien om dragkampen mellom mors og fars gener. Regulering av vekstfaktorer som er aktive i embryo/fosterperioden skjer ved imprinting, ved at de oppreguleres av gener fra far og nedreguleres av gener fra mor. For sterkt uttrykk av fars gener vil føre til unormalt sterk fostervekst, og særlig tilgodeses vevet utenom selve fosteret (morkake og hinner) og de vevene i selve fosteret som utvikles til bl.a. skjelettmuskulatur og hjertemuskel (mesodermalt vev). Fosteret og vevene utenom fosteret vil bli store og få sterk ansamling av væske. Omvendt vil for svakt uttrykk av fars gener føre til veksthemning og for lite væske i fosteret og vevene utenom fosteret.
- (Kapittel 6.2.2.2.6) Forstyrrelser i imprintede gener kan føre til bestemte medfødte misdannelser hos mennesket. Ved én tilstand vil vekstfaktorene som stimuleres av fars gener uttrykkes for mye og føre til overvekst av barnet. Det er også eksempler på at skader i imprintede gener fører til én bestemt misdannelse hvis skaden sitter i genet fra mor og en helt annen form for misdannelse hvis skaden sitter i genet fra far. I og med at genomisk imprinting spiller så stor rolle for normal vekst og utvikling i fosterlivet, har det vært satt fram hypoteser om at forstyrrelser av genomisk imprinting, enten i kjønnseller før befruktning eller i embryo/fosterperioden, kan spille en rolle for opptreden av vanligere tilstander, så som de misdannelsene som oppfattes som multifaktorielle (se kapittel 6.2.1), og vanlig forekommende vekstforstyrrelser i fosterlivet. Dette vet vi svært lite om i dag. Vi vet imidlertid at reguleringen og endringene i genomisk imprinting er spesielt uttalte i kjønnselleutviklingen (spesielt hos hannen) og i perioden etter befruktningen, og ut fra det kan man også tenke seg at disse periodene er mest utsatte for forstyrrelser.
- (Kapittel 6.2.2.2.6) Vi kjenner til enkelte kjemiske stoffer som påvirker genomisk imprinting, for eksempel stoffer som påvirker metylering av de DNA-basene som kan imprintes. Finnes det miljøagens som kan forstyrre den genomiske imprintingen, og på den måten forårsaker forstyrrelser i fosterutviklingen? Spørsmålet er stilt (Murphy & Jirtle 2000), men er ubesvart. Det finnes imidlertid eksempler på at eksponering av hanndyr før parring for stoffer som påvirker imprintingen fører til skader like etter befruktningen (Doerksen & Trasler 1996). Spørsmålene som er stilt er viktige, fordi slike virkninger kunne arves fra far eller mor uten at DNA var direkte skadd.

### **6.2.3 Forårsaker fars miljøpåvirkninger medfødt misdannelse hos mennesket?**

- Det finnes mulige mekanismer for at fars eksponering kan gi skade på avkommet, og slike skader er godt dokumentert i dyreforsøk (se kapittel 6.2.2.2). Det finnes også studier av menn som har vært eksponert for gentoksiske agens hvor det har vært påvist økt frekvens av kromosomskader i spermier. På tross av dette har det i en lang rekke epidemiologiske studier ikke vært mulig å finne overbevisende dokumentasjon for at fars eksponering for miljøagens er årsak til medfødte misdannelser eller andre forstyrrelser i embryo/fosterutviklingen. Grunnene til dette kan være flere. Det er mulig at mennesket er eksponert for så lave doser for enkelte skadeagens at risikoøkningen blir for liten til å fanges opp. Epidemiologiske studier setter store krav til metode og design som ikke alltid er oppfylt, bl.a. kravet til god og ikke minst tidsriktig informasjon om eksponering. Studiet av medfødte misdannelser krever i

tillegg at studiene er basert på store populasjoner. Det er også mulig at eksponeringseffekter, som teoretisk kan gi skade etter befruktningen, ikke gjør det fordi eksponeringen samtidig skader kjønnscellene så mye at spermene ikke er fullt funksjonsdyktige, og ikke når fram til befruktning i konkurranse med andre, friske spermier. Det er også mulig at vi har lett de gale stedene, og ikke tatt tilstrekkelig høyde for epigenetiske virkninger og samspilleffekter mellom arv og miljø.

#### **6.2.4 Skader på reproduksjon og fosterutvikling av enkelte løsemidler i glykoletergruppen**

- To løsemidler i gruppen etylenbaserte glykoletere (også kalt cellosolver) ble mye brukt fordi de har verdifulle tekniske egenskaper. De ble brukt i malinger, lakker, trykkfarger, produkter til overflatebehandling m.v. På begynnelsen av 1980-tallet ble det slått alarm fordi stoffene i dyreforsøk skadet produksjonen av sædceller og forårsaket misdannelser hos avkommet av drektige hunner. Skadene kom ved eksponering i helt spesielle stadier av kjønnscelleutviklingen hos hannedyr, og spesielle stadier av embryoutviklingen ved eksponering av drektige hunner. Skademekanismen på kjønnsceller og på embryoet er sannsynligvis den samme, og henger sammen med forstyrret produksjon av DNA, RNA og proteiner. Skadene vil derfor ramme celler med stor aktivitet i dannelsen av disse stoffene. Det finnes ikke holdepunkter for at eksponering av hannens kjønnsceller påvirker avkommet etter befruktning, selv om det finnes sparsomme indikasjoner.
- De skadelige glykoleterne ble erstattet utover 1980-tallet av andre glykoletere som ikke hadde disse skadevirkningene. Grenseverdiene ble redusert dramatisk i mange land, og stoffene ble merkeklassifisert som skadelige for reproduksjon og fosterskadelige.
- De skadelige effektene i dyreforsøk fremkalles ved moderate doser som realistisk sett kan forekomme i arbeidslivet. Disse glykoleterne er moderat flyktige men absorberes i stor grad gjennom intakt hud. Det har derfor vært bekymring for at stoffene også kan medføre skader hos mennesket. Resultatene av humanstudier gir indikasjoner på at så er tilfelle. Det har vært enkelte studier av menn og kvinner som har vært eksponert for disse glykoleterne som malere og i elektronisk industri, og som antyder effekter, henholdsvis med redusert sædkvalitet og spontanabort. Det finnes også noen indikasjoner på at eksponering av gravide fører til økt forekomst av medfødte misdannelser av blant annet sentralnervesystemet og muskelskjelettsystemet. Det finnes ikke studier som indikerer at eksponering av fedre før befruktning er forbundet med økt risiko for misdannelser eller andre skader hos barna deres.

#### **6.2.5 Økt kroppstemperatur (hypertermi)**

- Hypertermi ( $2^{\circ}$  C eller mer over vanlig kroppstemperatur) kan svekke spermieproduksjonen temporært. Det er imidlertid ingen indikasjoner på at skaden omfatter mer enn et redusert antall spermier.
- Det er solid dokumentasjon på at hypertermi under graviditet kan være årsak til forstyrrelser i utviklingen, med spontanabort, fosterdød, vekstforstyrrelser og misdannelser til følge. Dette har vært påvist i alle studerte dyrearter. Hjernen og andre deler av sentralnervesystemet er mest mottakelige for skade. Skadene opptrer bare ved temperaturøkninger på minst  $2^{\circ} - 2,5^{\circ}$  C over normal temperatur, og skadeomfanget er avhengig av grad av temperaturøkning og varighet av eksponeringen. Påvirkning i embryostadiet fører til skader på nevrallrørsutviklingen mens senere eksponering i første rekke reduserer veksten av hjernen. Det er indikasjoner på at hypertermi samtidig med eksponering for enkelte kjemiske stoffer gir en synergistisk virkning, dette gjelder bl.a. alkohol, vitamin A og bly.
- Mekanismen for utvikling av misdannelser henger trolig sammen med dannelse av en type stressproteiner som kalles varmesjokkproteiner. Varmesjokkproteiner har en

nyttefunksjon ved at de "tar seg av" andre proteiner som er skadet av hypertermi ved å reparere dem eller medvirke til at de blir destruerte dersom skaden er for omfattende. Alvorligere skade av hypertermi vil føre til programmert celledød (apoptose). Det er mulig at hypertermi under organdannelsen bevirker at genene for dannelse av varmesjokkproteiner blir så oppregulert at det går ut over produksjonen av proteiner til normal vekst og differensiering, og dermed forårsaker misdannelser.

- Mye tyder på at hypertermi i svangerskapet kan forårsake spontanabort og misdannelser hos mennesket også (Edwards *et al* 1995, Graham *et al* 1998). Dette gjelder spesielt misdannelser av hjernen og andre deler av sentralnervesystemet, med sekundære deformasjoner av ledd og ekstremiteter. Det er ikke full enighet om at hypertermi i graviditeten forårsaker skader, selv om dette har vært påvist i en del epidemiologiske studier.

#### 6.2.6 Årsaker til klumpfot (*pes equinovarus, talipes equinovarus*)

- Klumpfot kan deles inn i to former, den *idiopatiske* (uten kjent årsak) og den *sekundære* som skyldes en tilgrunnliggende tilstand.
- Sekundær klumpfot kan ha mange ulike årsaker: Misdannelser i nervesystem, muskler, bein eller ledd; i ytre mekaniske forhold, for eksempel forhold ved fosterhinnene som såkalt amnionbåndsyndrom og for lite fostervann, ruptur av fosterhinner o.a. Når diagnosen er sekundær klumpfot har man en forklaring på utviklingsforløpet (patogenesen), men ikke nødvendigvis årsaken, i og med at tilstandene som ligger til grunn for klumpfotutviklingen kan være uten kjent årsak.
- Som navnet sier er årsaksforholdene ved idiopatisk klumpfot lite kjent. Mye tyder på at idiopatisk klumpfot ikke er én sykdom med samme årsaksforhold i alle tilfelle. Det er uenighet om skademekanismen for idiopatisk klumpfot er knyttet opp til ytre forhold i fosterlivet hvor foten formes i en feilstilling, eller om feilstillingen har med indre krefter å gjøre. Slike indre forhold er antatt å virke i annen eller tredje måned i fosterlivet, og det er teorier på at de kan være knyttet til dannelsen av nerver, muskler, årer eller beinstruktur. Dersom idiopatisk klumpfot ikke er en enhetlig tilstand kan det være at flere av disse forklaringene har noe for seg.
- Epidemiologiske undersøkelser viser at klumpfot varierer over etniske grupper, regioner og årstider og rammer gutter dobbelt så hyppig som jenter. Det er også en viss familiær opphopning i en del tilfelle, men sykdommen følger ikke Mendelsk arvegang. Flere regner derfor med at klumpfot er en multifaktoriell sykdom hvor genetiske forhold og miljøforhold begge spiller en rolle (se kapittel 6.2.1).

## 7. Radiofrekvente felt

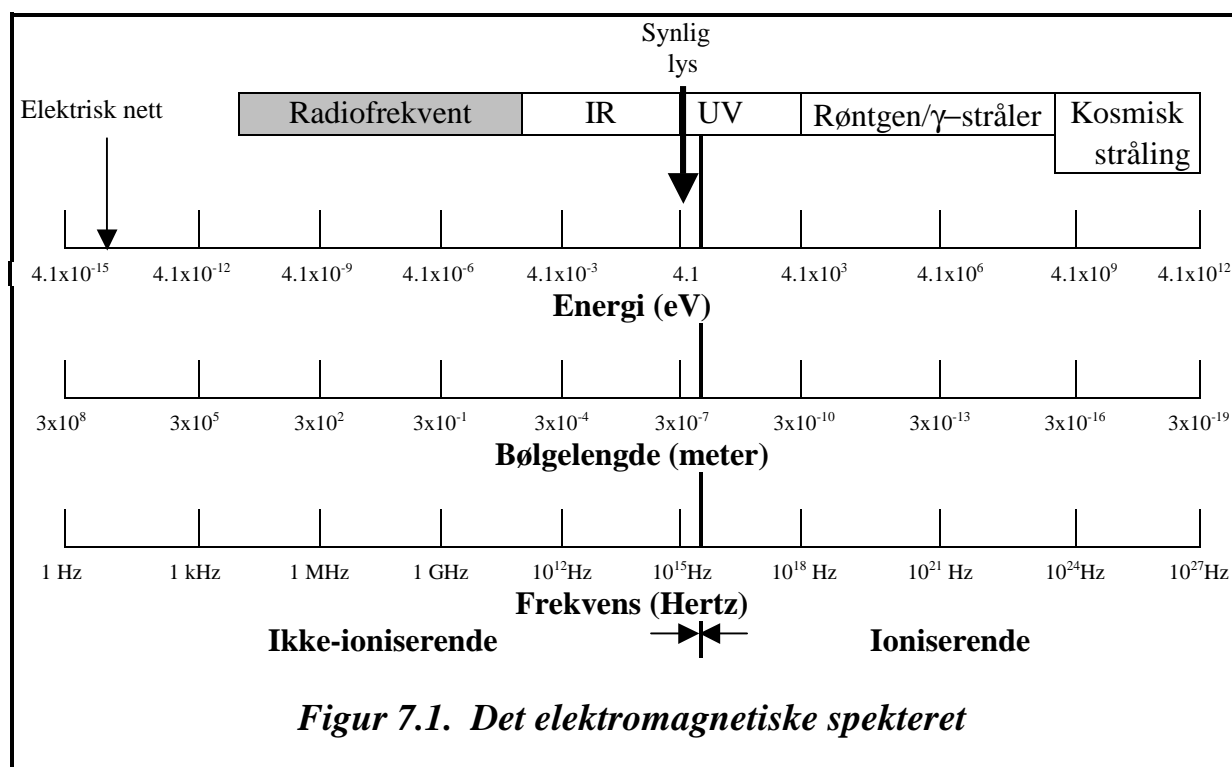
### 7.1 Radiofrekvente (RF) felt

Radiofrekvente felt er en viktig del av det elektromagnetiske spekteret, med mange anvendelsesområder. RF-felt har i forhold til for eksempel nettspenning relativt kort bølgelengde og høy frekvens, og har dermed høyere energi som kan forårsake oppvarming av ledende materialer.

Alle typer av elektromagnetiske felt (EMF) karakteriseres etter feltenes svingningsfrekvens per sekund (Hertz, Hz) og bølgelengde som er inverst relaterte (figur 7.1):

*Bølgelengde (meter) x frekvens (per sekund) = lysets hastighet ( $3 \times 10^8$  m/s i luft/vakuum)*

Et felts frekvens/bølgelengde karakter vil også bestemme dets iboende fotonenergi (eV, se figur 7.1). En nærmere beskrivelse og karakterisering av EMF kan bl.a. finnes i WHO (1993).



RF-området defineres noe ulikt, vanligvis som felt med frekvenser mellom 100 kHz (100 000 Hz) og 300 GHz (300 milliarder Hz) (IRPA/INIRP 1988, ICNIRP 1998). Øvre del av dette frekvensområdet (300 MHz (3 millioner Hz) til 300 GHz) er mikrobølgeområdet (MW) som altså kan benevnes både som RF-felt og MW. En inndeling av RF-området er gitt i tabell 7.1.

**Tabell 7.1. Inndeling av RF-området**

Benevnelse	Frekvensområde	Bølgelengdeområde
LF (lavfrekvent)	30 kHz til 300 kHz	1 til 10 km
MF (mellomfrekvent)	300 kHz til 3 MHz	100 til 1000 m
HF (høyfrekvent)	3 MHz til 30 MHz	10 til 100 m
VHF (svært høyfrekvent)	30 MHz til 300 MHz	1 til 10 m
UHF (ultrahøyfrekvent)	300 MHz til 3 GHz	10 til 100 cm
SHF (superhøyfrekvent)	3 GHz til 30 GHz	1 til 10 cm

EMF med ekstrem høy frekvens og høy energi som for eksempel røntgenstråler kan spalte molekylbindinger i celler i negativt og positivt ladete molekyler (ionisering). Fotonenergien som kreves for ionisering er ca. 12 eV, som er grenseområdet mellom ioniserende og ikke-ioniserende stråling (figur 7.1). Fotonenergien fra RF-felt er langt lavere enn det som skal til for å spalte selv de svakeste kjemiske bindinger. Ved 1 MHz er fotonenergien  $4,1 \times 10^{-9}$  eV, og ved 1 GHz er den  $4,1 \times 10^{-6}$  (figur 7.1). Derfor hører RF-felt til det ikke-ioniserende området av EMF. Fotonenergien for feltfrekvenser som er lavere enn omtrent 1 MHz er normalt ikke sterke nok til å kunne varme opp materialer. Frekvenser fra 1 MHz til 300 GHz kan ved tilstrekkelige feltstyrker føre til oppvarming av vev og andre materialer, mens ikke-ioniserende felt over 300 GHz kan eksitere elektroner og på den måten framkalle fotokjemiske reaksjoner (optisk område).

Det elektromagnetiske feltet består av en elektrisk og en magnetisk feltkomponent. Feltet nær kilden betegnes som nærfeltet og defineres ofte som området innenfor fra en til ti bølgelengder fra kilden, avhengig av antennens dimensjoner. I dette området er det et komplisert forhold mellom den elektriske og magnetiske feltkomponenten. Der må de to feltkomponentene bestemmes hver for seg. Styrken i de høyere frekvensområdene kvantifiseres som elektrisk feltstyrke (E) som angis i volt per meter (V/m) og magnetisk feltstyrke (H) som angis i ampère per meter (A/m). I fjernområdet av en RF-kilde (området utenfor nærfeltet, mer enn titalls meter for en HF-sender og noen centimeter for en radar) kan intensiteten (effekttetthet, power density) måles i watt per kvadratmeter ( $W/m^2$ ). Denne er en funksjon av elektrisk og magnetisk feltstyrke:  $1 W/m^2$  vil tilsvare en elektrisk feltstyrke på omtrent 20 V/m og en magnetisk feltstyrke på omtrent 0,05 A/m (WHO 1993).

Vevsabsorpsjon er et uttrykk for eksponeringsintensitet for RF-felt som kan karakteriseres som mengde energi som avgis til vevet per enhet av tid og vevsmasse. Denne intensiteten uttrykkes som *spesifikk absorpsjonsrate (SAR)* i watt per kg (W/kg). I biologisk vev er det hovedsakelig den elektriske feltstyrken (E) som bidrar til energiabsorpsjon. Absorpsjonen vil også være en funksjon av den elektriske ledningsevnen i vevet ( $\sigma$ ) og tettheten i vevet( $\rho$ ):  $SAR = |E|^2 \sigma / \rho$  (Verschaeve & Maes 1998). Intensiteter som fører til økt kroppstemperatur som ikke kan reguleres ned til normaltemperatur kalles *termiske*, nivåer som gir varmetilførsel men hvor økt kroppstemperatur forhindres ved normale varmereguleringsmekanismer kalles *atermiske*, og nivåer som ikke avgir målbar varme kalles *nontermiske* (Repacholi 1998, Juutilainen & de Seze 1998).

IRPA/INIRC (1988) har vurdert absorpsjonsegenskapene i menneskekroppen og deler RF-felt i 4 områder:

1. Subresonansområdet (<30 MHz) hvor overflateabsorpsjon dominerer for kroppen, men hvor absorpsjon kan være betydelig i hals og ben (tilsvarer HF-området i tabell 7.1).
2. Resonansområdet fra 30 MHz til ca. 300 MHz, med maksimal helkroppsabsorpsjon ved ca. 70 MHz for voksne (tilsvarer VHF-området i tabell 7.1).
3. "Hot-spot" – området fra ca. 400 MHz til 3 GHz hvor lokalisert energiabsorpsjon kan forekomme ved intensiteter på rundt  $100 W/m^2$ , organ med hot-spot-absorpsjon har en størrelse på noen cm ved 1 GHz (tilsvarer UHF-området i tabell 7.1).
4. Området for overflateabsorpsjon (>3 GHz) hvor oppvarming er begrenset til kroppsoverflaten (tilsvarer SHF-området i tabell 7.1).

I sin enkleste form vil feltet bevege seg i rommet som en kontinuerlig bølge med ens amplitude (CW, continuous wave). Anvendte RF-felt vil ofte ikke ha en slik kontinuerlig bølgeform, men være *modulert* (Juutilainen & de Seze 1998). Radiosendinger og NMT vil operere med RF-felt hvor *amplituden (utslaget) moduleres* med en lavere (ofte ekstrem lav) frekvens. Dette kalles et amplitudemodulert RF-felt (RF-AM). RF-felt kan også i motsetning

til CW være *pulsmodulert*, dvs. sendingen går i korte intervaller med pauser imellom. Eksempler på dette er radar og GSM. Slike pulsete sendinger kan karakteriseres ved frekvensen av RF-bølgen (for eksempel 9 GHz), av varigheten av hver enkelt puls (for eksempel 0,2  $\mu$ s) og pausen mellom hver puls (for eksempel 2 ms). I dette eksemplet vil 9 GHz sendingen være ”på” bare 0,1% av tiden (0,2 $\mu$ s/2ms). Selv ved svært høy maksimalintensitet vil gjennomsnittlig intensitet ofte være moderat.

## 7.2 Eksponeringer for RF-felt

Mantiply *et al* (1997) har sammenfattet publikasjoner hvor RF-målinger har vært gjennomført fra en rekke kilder. Sammenfatningen av dette er:

- Kortbølgeområdet (HF; 27,12 MHz brukes ofte) kan innebære høye eksponeringsnivåer. Eksponering fra kilder som plastsveiseutstyr (industri) og diatermiutstyr (medisin) er vanskelig å skjerme. Eksponeringsnivåene i arbeidssituasjoner kan forholdsvis typisk ligge på 200 – 300 V/m (elektriske felt) og rundt 0,75 A/m (magnetiske felt). Dette tilsvarer nivåer opp til 5 ganger internasjonalt anbefalte maksimalnivåer for dette frekvensområdet (feltstyrker svarende til SAR 0.4 W/kg; se kapittel 7.3). De høyeste registrerte eksponeringsnivåene ble målt til ca. 1700 V/m.
- Nær AM kringkastingsantennene (ca. 1 m avstand, 1-50 kW sendere i frekvensområder nær 1 MHz) kan eksponeringsnivåene overskride anbefalte maksimalnivåer moderat (med 10-20%).
- For mikrobølgeovner (2,45 GHz) er eksponering fra kilden lettere å kontrollere enn for diatermiutstyr. Nivåene for eksponering ligger godt under anbefalte maksimalnivåer (10 – 70 V/m) for utstyr som teknisk er i orden.
- Rett foran (avstand 10 cm) værradarer på fly (9,375 GHz) kan gjennomsnittsfeltstyrker overskride anbefalte maksimalgrenser med ca. 50%. På 10 meters avstand er nivåene langt lavere. Radar sender i pulser, og rett foran værradarer er det målt spissnivåer på opp til 19 000 V/m.
- Eksponeringsnivåer fra kringkasting og lignende i ulike frekvensområder (inklusive basestasjoner for mobiltelefoni), er til sammenligning meget lave i normalsituasjoner for den allmenne befolkningen. Det er beregnet at 3% av befolkningen i USA er eksponert for mer enn 1 V/m fra AM kringkastere. 1 V/m svarer til mindre enn 1% av anbefalte grenseverdier.

Vurderingen er at kortbølgekilder i industri og medisin er hovedproblemet i eksponeringssammenheng. Dette er også i samsvar med måleverdier i epidemiologiske studier (Kolmodin-Hedman *et al* 1988) og med vurderinger av eksponeringsnivåer i dokumenter for helsebaserte anbefalinger (Health Council of the Netherlands 1998).

Målinger av induerte elektriske felt i HF-området om bord på fartøyer er publisert av King (1999). I en russisk publikasjon (Liutov *et al* 1997, ikke engelsk sammendrag, ikke vurdert) er tilsynelatende eksponeringer i militær sammenheng vurdert.

## 7.3 Helseeffekter av RF-felt

Denne rapporten gir ikke en fullstendig gjennomgang av kunnskap og hypoteser om dette området, men er knyttet opp til KNM Kvikksaken. Fokus vil være på eksponeringseffekter av RF-felt i frekvensområder som var aktuelle på KNM Kvikk (2 MHz – 10 GHz). Den rikholdige litteraturen på mer lavfrekvente felt (ekstremt lavfrekvente felt, ELF) blir derfor ikke tatt opp. Den mest plausible forklaring på at noen form for eksponering av far skal kunne føre til skader som manifesteres hos fosteret, er direkte skade av arvematerialet (DNA) i fars



kjønnceller, eller indirekte (epigenetiske) forandringer som fører til endret uttrykk av arvematerialet. Kunnskapen om slike effekter av RF-eksponering blir vurdert. Mødre i enkelte av familiene har oppholdt seg om bord på KNM Kvikk i svangerskapet, og gjennomgangen inkluderer derfor også mulige RF-virkninger under graviditet.

I det følgende gjengis summarisk konklusjonene fra vedlegg B. I vedlegg B til rapporten er det en mer detaljert gjennomgang, og det vises til de angitte kapitlene i vedlegget.

- (Kapittel 7.3.2) Det er en omfattende og vedvarende forskning på biologiske effekter av RF-eksponering.
- (Kapittel 7.3.3) Alle gjeldende standarder med anbefalte maksimalgrenser for RF-felt tar sikte på å unngå eksponering som gir varmevirkninger i kroppen, med innbakte sikkerhetsfaktorer for yrkeseksponerte og den generelle befolkning.
- (Kaplene 7.3.4.1 og 7.3.5.1.1) RF-felt av høy, termisk intensitet skader sædcelleproduksjonen reversibelt hos dyr og mennesker. I dyreforsøk synes det å være en terskel for skade, idet målbare skader ikke opptrer ved eksponeringsdoser som gir mindre økning av kroppstemperaturen enn  $2^0 - 2,5^0$  C over det normale. Skaden vil være avhengig av intensiteten (nivået) på RF-feltet og på varigheten av eksponeringen. Det er noe uklart om termiske nivåer i samme størrelsesorden forårsaker kromosomskader i kjønnceller hos hanndyr.
- (Kapittel 7.3.4.2) RF-felt i høye, termiske nivåer er teratogene (skader utviklingen i embryonal/fosterstadiet) i dyreforsøk når drektige dyr eksponeres. Avhengig av dose (intensitet og varighet) og tidspunkt for eksponering kan RF-felt framkalle fosterdød, vekstforstyrrelser og/eller misdannelser. Det mest sensitive organet for skade er sentralnervesystemet. Forholdet mellom dose (nivå og varighet av eksponering) og omfang/forekomst av skader er rimelig godt klarlagt. I dyreforsøk synes det å være et terskelnivå for skade, idet målbare skader ikke opptrer ved nivåer som øker kroppstemperaturen mindre enn  $2^0$  C over det normale. Det er gode holdepunkter for at mekanismen for teratogen skade er knyttet til RF-felts varmeeffekt. Kunnskap om hypertermiske effekter (kapittel 6.2.5) er således relevant for teratogene virkninger av RF-felt, og høy lufttemperatur kombinert med RF-eksponering vil bidra til å øke kroppstemperaturen, og senke terskelen for teratogen RF-dose.
- (Kapittel 7.3.4.2) RF-felt i termiske nivåer til drektige dyr forsterker virkningen av enkelte kjemiske og fysiske agens som har teratogen virkning. Størst interesse knytter det seg til forsøkene til Nelson *et al* (1991, 1994, 1996, 1997a, 1997b, 1998, 1999). De eksponerte drektige rotter for en kombinasjon av RF-felt (10 MHz) i termiske nivåer og 2-metoksietanol (2-ME). 2-ME er et løsemiddel i glykoletergruppen som har en godt dokumentert skadeeffekt i fosterperioden (teratogen effekt) (se kapittel 6.2.4). En glykoleter med samme teratogene effekt (2-etoksietylacetat, 2-EEA) var i en periode en bestanddel i en maling som ble brukt på KNM Kvikk (se kapittel 8.2).
- (Kapittel 7.3.5.1.2) Publikasjoner vedrørende fedres RF-eksponering og medfødte misdannelser eller andre helseskader hos barna deres tillater ingen konklusjoner om eventuelle årsakssammenhenger. De publikasjonene som foreligger i dag er for få, og har bare unntaksvis et analytisk design som er egnet til å undersøke årsakssammenhenger, videre gir de ikke spesifikke holdepunkter for at slike årsaksforhold foreligger for bestemte helseskader. Det er noen rapporter av høy klumpfotforekomst som har vært knyttet opp til fedres eksponering for radar og blant mannlige fysioterapeuter. I disse tilfellene er det sannsynlig eller mulig at definisjonen av klumpfot er videre enn pes equinovarus, og det er mulig at diagnosekriteriene var forskjellige i gruppene som ble sammenliknet (se kapitlene 6.1. og 6.2.6).
- (Kapittel 7.3.5.2) Effekter under graviditet fra eksponering for apparatur til kortbølge/mikrobølgebehandling blant fysioterapeuter, og plastsveiststyr i industrien, er undersøkt i enkelte studier fra de nordiske land og USA. Tre

publikasjoner vedrørende gravides RF-eksponering og spontanabort gir noen holdepunkter for eksponeringseffekter av kortbølge/mikrobølgeutstyr blant fysioterapeuter. Studiet av medfødte misdannelser eller andre helseskader hos barna deres tillater ikke konklusjoner om eventuelle årsakssammenhenger. Studier av eksponeringseffekter på sentralnervesystemet (strukturelle misdannelser eller funksjonelle skader) blant barn av potensielt høyeksponerte (fysioterapeuter, plastsveisere) kunne være spesielt ønskelig, men resultatet i én studie (Roeleveld *et al* 1993) er ikke særlig informativt.

- (Kapittel 7.3.6) Det er ikke holdbar dokumentasjon for at nontermiske og atermiske nivåer har effekter på sædcelleproduksjonen, skader fosterutviklingen, eller har direkte gentoksiske effekter (skadeeffekter på arvematerialet). Det finnes enkelte indikasjoner på at gentoksiske effekter kan opptre ved nontermisk/atermisk eksponering, og spesielt ved modulerte felt (Repacholi 1998, Brusick *et al* 1998, Verschaeve & Maes 1998, Juutilainen & de Seze 1998).
- (Kapittel 7.3.6) Muligheten for samvirke mellom nontermiske/atermiske RF-felt og mutagene agens er også tenkelig, men mekanismene for dette er uklare (Verschaeve & Maes 1998).
- (Kapittel 7.3.6) Nontermiske og atermiske nivåer av RF-felt har biologiske virkninger som det er komplisert å vurdere med tanke på menneskets helse. Det etablerte synet (ICNIRP 1998) er at det er vanskelig å finne en rød tråd i de publiserte studiene som angir nontermiske skadevirkninger i celledsystemer; og i flere tilfelle er dokumentasjonen basert på forsøk i kun ett laboratorium. Fremfor alt er relevansen med hensyn til menneskets helse så uklar at det er umulig å tillegge disse data vekt når grenseverdier for eksponering skal settes. Dette synet blir kritisert av enkelte andre.
- (Kapittel 7.3.6) Det finnes enkelte indikasjoner på at nontermiske og atermiske nivåer av RF-felt kan ha epigenetiske virkninger (påvirkning av hvorledes DNA dvs. gener uttrykkes; se Repacholi 1998 for oversikt). Det finnes ikke publiserte studier som tar opp eventuelle epigenetiske skademekanismer av RF-felt som har direkte relevans mht. skade hos avkommet ved eksponering av fars kjønnsceller (for eksempel genomisk imprinting, se kapittel 6.2.2.2.6 i vedlegg A).

## 8. Utredning av familiene i Interessegruppen

### 8.1 Innledning

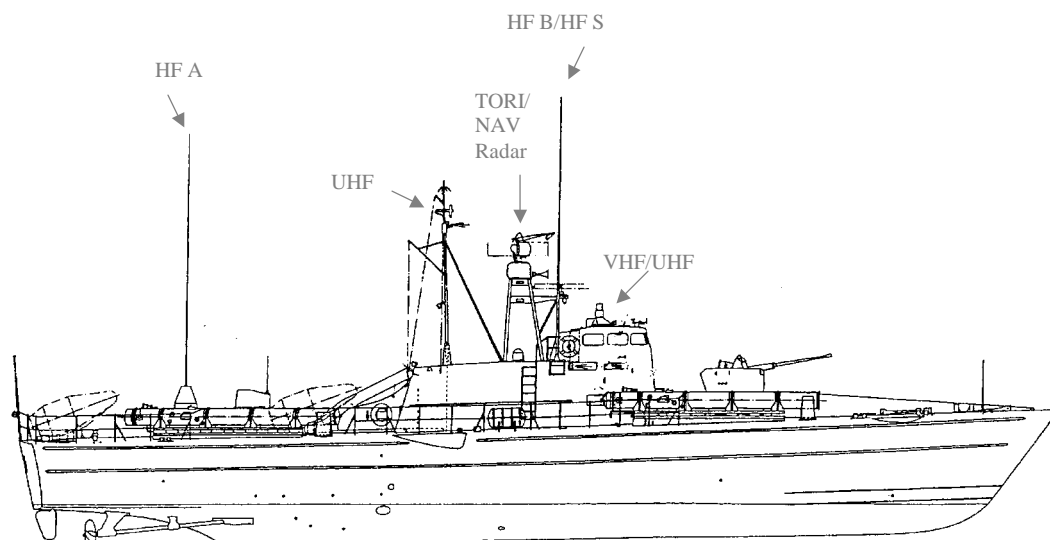
Representantene for Interessegruppen i Kontaktgruppen formidlet i juni 1999 kontakt med alle de 14 fedrene som var registrert i Interessegruppen. Disse fikk forespørsel om å gjennomføre et arbeidsmedisinsk intervju, hvor alle aksepterte og deltok i løpet av sommeren og høsten. De 14 familiene fikk senere tilbud om en samlet dysmorfologisk utredning, og 13 familier aksepterte. Begrunnelsen for å velge et slikt opplegg for utredning var mest av praktisk og ressursmessig art. Interessegruppen hadde gjennomført en omfattende kartlegging for å registrere fedre som hadde barn med mistenkt misdannelse og som hadde hatt tjeneste om bord. Interessegruppen hadde basert sin registrering på fedre som hadde vært om bord i tidsrommet hvor 750W HF-senderen opererte, og i en bredere anlagt utredning kunne andre løsninger vært valgt: Det var registrert fedre til barn med misdannelser som hadde vært om bord på KNM Kvikk før senderen ble installert i 1987 (Medisinsk fødselsregister 1998), STAMI ble også kontaktet av enkelte familier som hadde henvendt seg til VSD/Helseavdelingen i 1996 (se kapittel 4).

Kildene til innholdet i dette kapitlet er først og fremst fedrene og familiene, den tidligere rapporten (SFK 1998), loggbok og detaljert program for fartøyet, rapport fra utredningene ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin ved Haukeland sykehus og dr. Dian Donnai (se vedlegg C), rapport fra konsultasjonsgruppen som gjennomførte en clustervurdering under ledelse av dr. J David Erickson (se vedlegg D), videre kontakt med malingsinspektør Harald E Juvik på Skipsteknisk avdeling på SFK, avdelingsdirektør Helge Olsen på SFK, Jotun AS, foruten befaringer om bord på rekonstruerte KNM "Kvikk".

### 8.2 KNM Kvikk, eksponeringsforhold om bord

#### 8.2.1 Generelt

KNM Kvikk var en missiltorpedobåt (MTB) i Snøggklassen som ble satt i tjeneste ca. 1970. Dimensjonene var 36,5x6,1x1,5 meter, med et deplasement på 100 tonn. Skroget var av stål, mens overbygningen var støpt av glassfiberarmert umettet polyester. Fartøyet hadde 2 diesel hovedmotorer og var utstyrt med 4 Pingvinmissiler, 4 torpedoer og 1 Bofors 40 mm kanon. KNM Kvikk ble hogd opp i 1996. Figur 8.1 er en skisse av fartøyet (fra SFK 1998).



Figur 8.1 Skisse av KNM Kvikk med angivelse av antenner til radiofrekvente sendere

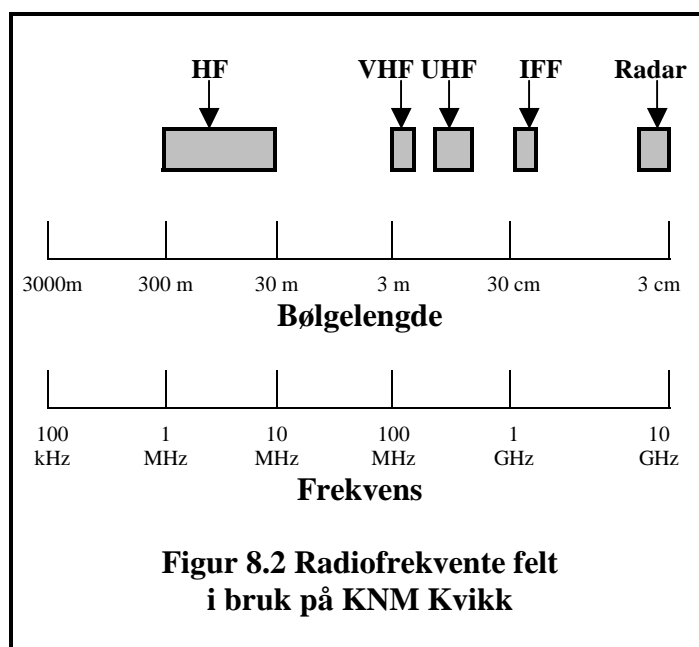
Ordinær besetning var 20 mann, herav 7 offiserer. Fartøyet tilhørte 26. MTB-skvadron som er MTB-flotiljens skoleskvadron. I 1987 ble KNM Kvikk opprustet for å virke som Marinens EK-fartøy, dvs. trene Marinen i elektronisk krigføring. Hensikten var bl.a. å bedre Sjøforsvarets dyktighet og rutiner på sambandssikkerhet. Fartøyet var operativt med denne spesialoppgaven i vel 7 år (høst 1987 – desember 1994).

Dette innebar at fartøyet deltok i alle øvelser hvor Marinen var representert, og opererte fristilt fra 26. MTB-skvadron. Som et fartøy med spesialoppgaver var KNM Kvikk også involvert i kurs. I forbindelse med kursene deltok mannskap og offiserer om bord i kortere perioder, utenom de som tjenestegjorde på fartøyet. I perioden 1988 – 1994 deltok KNM Kvikk i 3-5 kurs årlig, som årlig omfattet ca. 10 ukeverk. Kursene ble gjennomført rundt kysten opp til Trondheim. På sommerkurset i juni hvert år gikk fartøyet til Sørlandet/Østlandet. I tillegg deltok fartøyet på MTB sjefskurset i 3-4 uker årlig; dette ble gjennomført i januar-februar hvert år med øvelser i Nord-Norge. KNM Kvikk deltok hvert år 1989 – 1994 på den internasjonale flåteøvelsen BOLD game som pågikk i Danmark/Flensburg/Østersjøen i 2-3 uker i april-mai (avbrutt deltakelse i 1989 pga. motorhavari). Fartøyet deltok også på Flotex-øvelser på Finnmarkskysten (1988 – 1989 i mars; 1992 – 1994 i oktober; ikke i 1990 og 1991). Det var også orlogsøvelser i oktober-november, oftest i Stavangerområdet (deltok ikke i 1991). Fartøyet var ikke operativt i sommerferiene (oftest 4-5 uker i juli-august), og var også slippsett de 7 siste månedene av 1991 og 4 uker i mars-april 1990.

## 8.2.2 Eksponeringsforhold om bord

### 8.2.2.1 Radiofrekvente felt

For å kunne operere som EK-fartøy ble KNM Kvikk som eneste MTB utstyrt med en 750W HF radiosender i 1987. Nøyaktig tidspunkt for monteringen er noe uklart, fedre som var om bord angir at senderen ble montert sommeren 1987, i SFK-rapporten er det angitt at fartøyet var utrustet med senderen og opererte som EK-fartøy fra høsten 1987. Frekvensområdene for det samlede senderutstyret er angitt i forhold til det radiofrekvente spekteret i figur 8.2:



Det samlede senderutstyret var:

- Navigasjonsradar, frekvens 9,4 GHz, med en pulseffekt på 25kW (pulsbredder 0,05µs/3000 Hz, 0,25 µs/1650 Hz, 1,0 µs/825 Hz),
- Tori Search våpenradar, frekvens 8,5-9,6 GHz, pulseffekt 200 kW (pulsbredder 0,45 µs/1900 Hz, 0,22 µs/2850 Hz),

- IFF-transponder, frekvens 1090 MHz, nominell effekt 500W pulset,
- 2 UHF sendere, frekvenser 225-400 MHz, effekt 25W/75W,
- VHF-sender, frekvens 155-165 MHz, effekt 25W,
- håndholdt VHF-sender,
- HF B (Babord sender, Sunair), frekvens 2-30 MHz, effekt 100W,
- HF S (Styrbord sender, Skanti), frekvens 2-30 MHz, effekt 250W,
- HF A (Akre sender, Skanti), frekvens 2-30 MHz, effekt 750W.

En 8 meters piskantenne til 750W HF A – senderen var montert på en 1,9 meter høy pedestall som var sveiset fast i 8 punkter til dekket like aktenfor nedgangen til akre befalsmesse, bysse/mannskapsmesse og maskinistlugaren. Resten av antennene og radarene var plassert rundt toppdekket på overbygget bak bro: HF B og HF S på hver sin side av overbygget, radarene i en mast montert midt på toppdekket, UHF og VHF antenner i forkant, og en UHF-antenne og mottakerantennen på en mast i bakkant av toppdekket. Plassering av antennene er angitt i figur 8.1.

Det taktiske operasjonsmønsteret for EK-sendinger foregikk typisk i 3 faser:

- Fase 1 som gikk over to dager var en lyttefase, hvor man også tapet sendertrafikken fra alle kommunikasjonsmidler. Man tapet også NRK-sendinger av og til.
- Fase 2 var en intervensjonsfase på én dag hvor det ble sendt i korte intervaller på noen minutter, for så å lytte på reaksjoner i en periode og så sende på nytt. Sendingene kunne for eksempel være tapete opptak fra tidligere for å forvirre den andre enden. Dette var et taktisk spill hvor den andre enden på ulike måter prøvde å unngå EK-sendingene.
- Fase 3, ”blastfasen” fra dag 4 av gikk ut på å sende kontinuerlig fra alle senderne (HF, VHF, UHF, IFF) med varighet fra 20 minutter til mange timer. Også Tori våpenradar ble brukt til slik ”jamming”.

Denne virksomheten foregikk på mange av oppdragene til KNM Kvikk, så som BOLD game og sjefskurset. Sendermønsteret på KNM Kvikk var dermed svært forskjellig fra de andre MTB-ene, hvor HF-senderne typisk ble benyttet i få minutter av gangen. I og med at 750W HF A senderen på KNM Kvikk var sterkere enn HF-senderne på de andre MTB-ene, ble KNM Kvikk også benyttet som et kommunikasjonsfartøy for de andre, spesielt i Nord-Norge hvor senderforholdene kunne være dårlige pga. høye fjell.

EK-sendingene til KNM Kvikk var både CW og AM-modulert. HF-senderne kunne teknisk sende i frekvensområdet 2 – 30 MHz, men i forbindelse med SFKs prosjekt ble det utarbeidet en oversikt som viste at 98% av sendetiden var mellom 2 og 8 MHz, mens sending på 8 – 12 MHz pågikk 1,5% av tiden, og 12 – 16 MHz-sendinger utgjorde 0,5% av tiden. HF-senderne sendte ikke med frekvenser over 16 MHz.

I forbindelse med SFKs prosjekt ble det gjennomført omfattende målinger av nivåene på feltstyrken fra HF-senderne på rekonstruerte KNM ”Kvikk”. Den mest omfattende måleserien er omhandlet i SFK-rapportens vedlegg C og D. Det ble også utført mer preliminare målinger i to tidligere faser (SFK-rapportens vedlegg A og B) og FFI gjennomførte simuleringer med beregning av absorbert effekt (SAR) (SFK-rapportens vedlegg H). Gjennomgående ble måleresultatene sammenliknet med STANAG 2345 MED standarden (denne tilsvarer ICNIRPs anbefalinger om maksimalnivå på SAR 0,4 W/kg; se kapittel 7.3.3 i vedlegg B i STAMIs rapport). Sammenfatningen av disse HF-målingene synes å være:

- Eksponeeringsnivåene lå gjennomgående godt under standarden (svarende til SAR 0,4 W/kg), også ved målestrategier som vurderte worst-case situasjoner. Det ble ikke målt noen overskridelser av standarden for elektrisk (E) eller magnetisk (H) feltstyrke

under dekk, hvor områdene for kabelføring fra 750W HF A senderen (bysse, maskinistlugar) ble målt særlig grundig.

- Eksponeringsnivåene var meget avhengig av senderfrekvens, med høyere nivåer for mer høyfrekvente sendinger (15,5 MHz og høyere), dvs. frekvensområder som ble lite benyttet eller ikke benyttet i det hele tatt på KNM Kvikk. Det ble målt flere overskridelser i frekvensbåndet 15,5 MHz, men dette ble i SFK-rapporten tolket som forstyrrelser fra sivile sendere, siden dette båndet er øremerket slike og ikke brukes militært.
- Ved målinger hvor alt HF-utstyret sto på, ble det målt overskridelser av normene i frekvensområdene som ble brukt under sendinger på KNM Kvikk i noen få områder av fartøyet. Disse er gjengitt i SFK-rapportens tabell 5.2.4.2b, side 37-38. Det ble målt tre overskridelser av elektrisk feltstyrke i frekvensområdet 8 – 12 MHz. Dette var overskridelse med 55% akterut foran pidestallen til 750W HF A senderen, overskridelse med 55% i nedre tverrskipskøye langs akterveggen av offisersmessa i overbygget. Det siste skyldes sannsynligvis festet av aktermasten som kom i resonans ved 12 MHz. En mindre overskridelse (25%) ble funnet i hodeenden av overkøya på skipssjefens lugar. Dette kan indikere at de høyeste måleverdier tilsvarer SAR-verdier rundt 0,6 W/kg.
- Det er anført i SFK-rapporten (5.2.4.1, side 37) at det ble utført målinger fra andre sendere (VHF, UHF, IFF, radar) i de preliminare fasene av måleprosjektet. Det finnes noen tabeller i vedlegg A som viser nærmest 0-nivåer.
- FFIs simulasjonsforsøk er i samsvar med de faktiske målingene, og indikerer at de høyeste SAR-nivåene ble beregnet til bein og områder av hals og armer. De antyder dessuten at de målte feltstyrkene og beregnede SAR-verdiene er svært avhengige av de fysiske forholdene, og spesielt for høyere HF-frekvenser. For eksempel viste målinger ved HF A antennen, etter at syv av de åtte sveisepunktene mellom pidestallen og dekket ble brutt, at SAR-nivåene økte betraktelig ved 25,11 MHz sending.

Enkelte av fedrene opplyser i intervju at det var en svakhet i det hydrauliske festet til TORI search-radaren, ved at den, i hard sjø, kunne tippe forover. I slike situasjoner ble den selvsagt slått av, men problemet ble ikke alltid oppdaget umiddelbart. Det vil i så fall kunne bety at mannskaper som befant seg på fordekket kan ha kommet inn i strålefeltet og ha blitt eksponert.

#### 8.2.2.2 Kamouflasjemaling

KNM Kvikk skilte seg ut ved at fartøyet som eneste MTB skulle prøve ut kamouflasjemaling. Den praktiske delen av dette prosjektet ble i følge malingsinspektør Harald E Juvik ved SFK iverksatt i juli 1987. Sommeren 1987 ble mannskapet om bord, under ledelse av coxen (båtsmannen), satt til å male dekk og skutesider med en KK (klorkautsjuk) maling med handelsnavnet Pioner TC. Som primer ble en aluminiumsmaling (Pioner primer) brukt. Det ble benyttet tynner nr. 7 (som består av løsemiddelet xylen). Overbygningen ble malt i samme tre farger med samme maling etter vask med aceton. Produktene ble påført med rull og kost. Malingene var Jotunprodukter; SFK hadde inngått kontrakt med Jotun i 1986. I årene som fulgte hadde KNM Kvikk et mindre lager av Pioner TC om bord. Dette ble lagret i et storeyrom under forkanten av bro. Det var åpen forbindelse ned til storeyrommet, og det kunne bli plagsom malingslukkt til tider. Pioner TC ble i perioden 1987 – 1991 brukt til vedlikeholdsmaling, hvor det var menige mannskaper som utførte arbeidet og coxen som ledet det. Fortsatt ble rull og kost brukt, og mannskapene brukte åndedrettsvern under arbeidet. Da KNM Kvikk var slippstatt i 1991 ble fartøyet renoverert og ny kamouflasjemaling ble påført. Dette arbeidet ble utført av personale på SFK.

Som mange andre malingsprodukter har Pioner TC beholdt navnet over en årrekke, mens formuleringen har gjennomgått mange forandringer. KK-malinger ble mye benyttet fordi de

hadde gode malingstekniske egenskaper og var billige. Av miljømessige grunner (små mengder forurensning av det toksiske løsemiddelet karbontetraklorid) ble KK-formuleringen etter hvert erstattet med andre formuleringer. Jotun opplyser at de gikk vekk fra KK-formuleringen i Pioner TC tidlig på 1990-tallet, og Pioner TC inneholder i dag helt andre stoffer. Jotun opplyser at KK-malingen Pioner TC også inneholdt det reproduksjons- og forplantningsskadelige løsemiddelet 2-etoksietylacetat (2-EEA). Dette stoffet inngikk som en større bestanddel på 1970-tallet, men ble etter hvert redusert i mengde til 10%. Jotun gikk høsten 2000 gjennom gamle formuleringer, og kunne ikke finne at 2-EEA inngikk i formuleringene til Pioner TC etter 1981.

### *8.2.2.3 Øvrige eksponeringer*

Det er en rekke andre eksponeringer som er angitt av en eller flere fedre i intervjuene. Ingen av disse forholdene er angitt å være spesifikke for KNM Kvikk. Flere av fedrene har reagert på at det til tider var ubehagelig varmt på KNM Kvikk. MTB-er som hadde landligge gikk ofte på tomgang ved oppstart. Dieseleksosen kunne til tider bli plagsom, med irritasjonsplager fra øyne, nese og luftveier. Det ble referert at det var utskrevne mannskaper som dimmiterte pga. disse plagene. Det ble leilighetsvis brukt CS-gass til øvelser, men om bord på KNM Kvikk foregikk dette alltid oppe på dekk og i ordnete former. Det ble også brukt røykbokser som genererte røyk; disse ble brukt ved brannøvelser. Andre kjemiske produkter til rengjøring (for eksempel basiske stoffer som Janitol), rustløser, tynnere og lignende ble brukt i mindre omfang. Alle fedrene som har brukt kjemiske produkter om bord er enige om at systemene for kjemikaliehåndtering på KNM Kvikk fungerte meget godt. Tjenesten under øvelser kunne ta på, med lange dager og lite søvn. Spesielt skipssjefen får lite søvn under slike forhold. Det skal være beregnet at en skipssjef på MTB utfører 2,3 årsverk årlig.

## **8.2.3 Fedrenes tjeneste og eksponeringsforhold om bord på KNM Kvikk**

### *8.2.3.1 Tjenesteforhold*

Av de 14 fedrene var 5 kommanderende offiserer (skipssjef, nestkommanderende, tredjekommanderende), 4 var maskinister, 2 var coxer (båtsmenn), 2 var kokker og 1 hadde sambands/radiotjeneste. De fleste var offiserer, og noen var utskrevne menige eller vervete gaster, enkelte av disse ble senere befal/offiser. Forholdene om bord på KNM Kvikk var ikke alltid så strukturerte at alle hadde sin egen faste køye, spesielt ikke under øvelser og kurs hvor også andre enn den faste besetningen var om bord. Likevel kan man dele fedrene i grupper: Kommanderende offiserer oppholdt seg mye på bro, i tillegg til operasjonsrommet under dekk (forut for maskinrommet på styrbord side). Søvn, måltider og fritidsaktiviteter foregikk mye i overbygget (sjefslugar, offisersmesse). Maskinistene og kokkene tilbrakte mye av tiden under akterdekket (maskin kontrollrom, bysse, maskinistlugar, akte befalsmesse). Dette gjaldt også for de i disse kategoriene som ikke var befal. Coxene hadde varierte oppgaver, de hadde også den daglige ledelsen av de menige mannskapene. Coxene var således mer direkte involvert i bruk av og eksponering for kjemiske produkter enn de andre tjenestekategoriene. En av de to coxene hadde for eksempel ansvaret for påføring av kamouflasjemaling sommeren 1987. Coxen kunne også være ildleder og tilbringe en del tid på toppdekket, foruten å være på bro (til rors). De tilbrakte også tid på operasjonsrommet, og hadde vanlig køyeplass i akte befalsmesse. Sambandsmannen tilbrakte lange perioder på radiatorrommet, og var også en del på operasjonsrommet. Han var ikke fast mannskap på KNM Kvikk, men sov oftest i akte befalsmesse.

Området på akterdekket mellom pidestallen til 750W HF A antennen og nedgangen til bysse/akte befalsmesse var et populært tilholdssted for mange av fedrene når været var godt. Stedet lå godt i ly, og det var populært å ta seg pauser, sole seg, eller ta en kopp kaffe og en røyk etter middag.

Ingen av fedrene husker at elektromagnetiske felt og sendere var noe sikkerhetsmessig tema om bord. Heller ingen vet om episoder eller spesielle hendelser, ut over TORI radaren som kunne bikke over. Ingen har hørt om episoder med forbrenningsskader av induserte elektriske felt.

Alle de 14 fedrene har vesentlig oppholdt seg i området rundt bro og akterdekk, og i akterdelen og operasjonsrommet under dekk. Dette innebærer at de har hatt opphold i sonene hvor de høyeste RF-feltene ble målt.

### 8.2.3.2 Tidsrelasjonen mellom tjenesten om bord og barnas fødsel

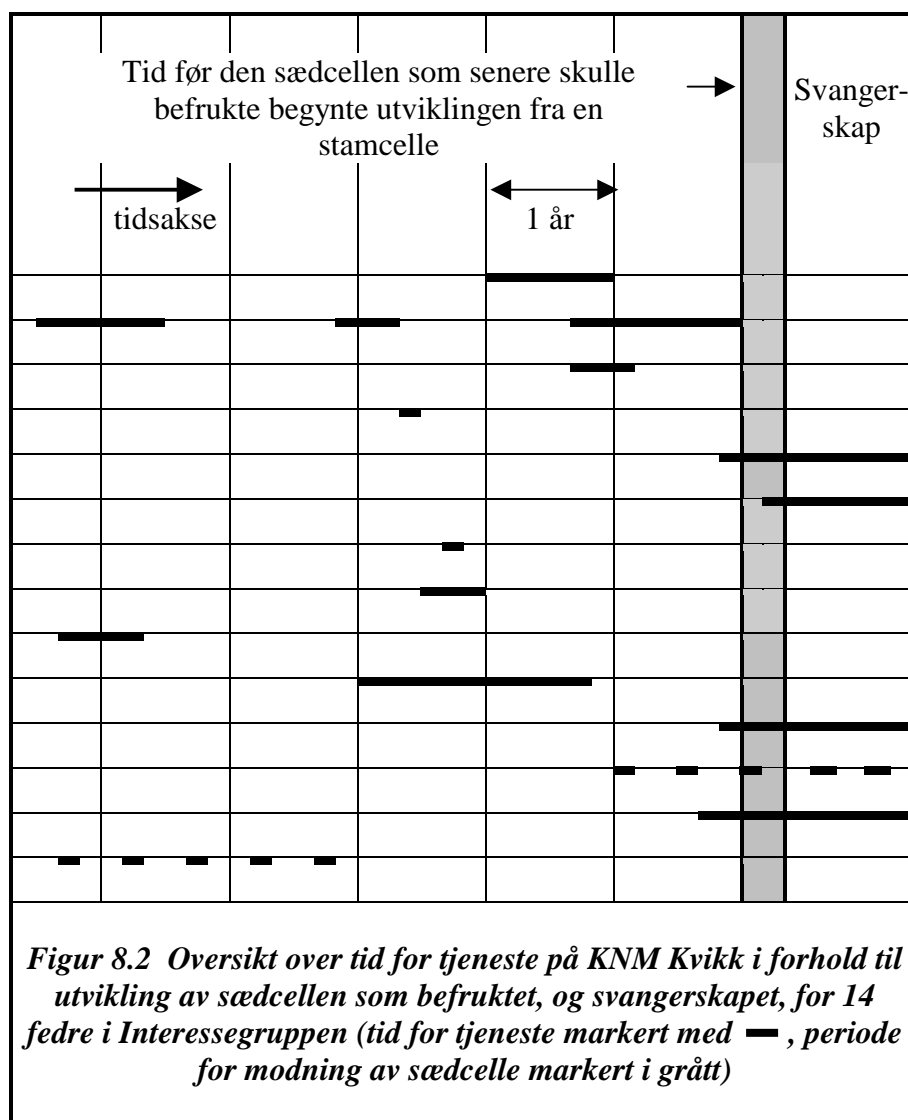
Alle fedrene hadde tjeneste om bord i perioden 1987 – 1994. Tjenesteperioden varierte fra noen få uker (utlån), til perioder som til sammen strakk seg over tre år. Tidsrelasjonen mellom tjeneste og barnas fødsel er avgjørende for vurderingen av virkninger og skademekanismer av eventuell eksponering som kan føre til skade i barnas fosterutvikling (se kapittel 6.2.2.2.3 i vedlegg A). Dette henger sammen med normal biologisk utvikling av kjønnsceller til modne spermier med evne til å befrukte (se kapittel 6.2.2.1 i vedlegg A).

- Dersom *stamcellene* får en eksponeringsskade av DNA direkte (ny mutasjon), eller de får en annen eksponeringseffekt som fører til permanente endringer i DNA-uttrykket (epigenetisk skade), vil disse kunne fortsette å dele seg og produsere nye generasjoner av skadde forstadier til spermier som vil utvikles (dersom de ikke skades så sterkt at de ikke kan reprodusere seg). En slik mekanisme kan medføre at kjønnsceller med skade vil modnes til spermier i løpet av ca. 11 uker, og at skadde spermier vil bli utviklet fra 11 uker etter eksponering, og, i prinsippet, for resten av livet. Dette er en mulighet fordi stamcellene opererer som en celleklon som stadig produserer nye kjønnsceller som modnes til spermier.
- Dersom *kjønnsceller under modning*, for eksempel spermatocytter eller spermatider på tiden for reduksjonsdeling, utsettes for eksponering som medfører mutasjon, kromosomskade eller en epigenetisk endring, kan det tenkes at den kan befrukte eggcellen når den blir en moden spermie etter noen få uker. For at en eksponering skal føre til skade i fosterutviklingen, må den altså pågå noen uker før befruktning. Dersom skadelig eksponering opphører, vil spermier uten eksponeringsskade følge etter dette, og konsekvensene av eksponering er derfor ikke varige, slik som man kan tenke seg for stamcellene.

Relasjonen mellom tid for tjeneste på KNM Kvikk, tidsperioden for svangerskap/fødsel av barnet med mistenkt misdannelse, og beregnet tid for modning av den befruktende sædcellen fra stamcellestadiet er angitt i figur 8.2. Perioden hvor den senere befruktende sædcellen var under modning er angitt av den grå tidssonen på knapt tre måneder, 7 – 12 måneder før fødsel (perioden er avhengig av lengden på svangerskapet). Eksponering før (til venstre for) den grå sonen kan være forenlig med påvirkning av stamcellen.

Som man kan se av figur 8.2 har 13 av de 14 fedrene hatt tjeneste om bord i perioden før den sædcellen som senere skulle befrukte eggcellen begynte sin utvikling fra en stamcelle. Fem av fedrene har hatt tjeneste på KNM Kvikk i løpet av den perioden hvor den sædcellen som senere skulle befrukte var under modning (etter stamcellestadiet, i den grå sonen av figur 8.2). To av fedrene hadde mer leilighetsvis tjeneste i kortere perioder, perioden for dette er angitt av avbrutte streker.





### 8.2.3.3 Mødres opphold om bord under svangerskap

Noen ektefeller/samboere til de fem som hadde tjeneste mens hun gikk gravid, kunne leilighetsvis være om bord på KNM Kvikk under svangerskapet. Bare i ett tilfelle dreide det seg om mer enn sporadiske besøk: Ektefelle til coxen i 1987 var om bord i lengre perioder sommeren 1987. På dette tidspunktet var hun i første trimester av svangerskapet. Dette var i perioden hvor 750W HF A senderen ble montert, og på den tiden hvor kamuflasjemalingen ble påført under ledelse av mannen. I løpet av sommeren var hun bl.a. med på seilas til Stavanger, og når været var fint, kunne hun ligge og sole seg på akterdekket ved siden av antenneanlegget til 750W HF A senderen. Hun husker ikke om hun var om bord mens det ble malt. I februar 1988 fødte hun en jente som etter noen måneder fikk epilepsi og utviklet alvorlig mental retardasjon (barn nr. 1 i dr. Donnais oversikt). Også en av de andre ektefellene tilbrakte mye tid om bord mens hun gikk gravid sensommeren og høsten 1993. Hun pleide å være om bord mens KNM Kvikk lå til kai, og lå også og solte seg foran antennen til 750W senderen på akterdekket. Hun fødte i oktober en gutt i 26. svangerskapsuke som døde etter en dag. Dette er også mor til barn nr. 11 i dr. Donnais oversikt, født i 1995. I dette svangerskapet i 1995 hadde ikke mannen tjeneste på KNM Kvikk og hun var ikke om bord.

### 8.3 Dymorfologisk utredning

Tretten av de 14 familiene i Interessegruppen som fikk tilbud, deltok i den dymorfologiske utredningen på Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin på Haukeland sykehus 4. og 5. mai 2000. Dymorfologi er den grenen av medisinsk genetikk som har med diagnostikk og utredning av medfødte misdannelser, og forskning på årsaksforhold. Utredningene omfattet kartlegging og vurdering av misdannelser og arvelige sykdommer i slekten, innhenting og vurdering av medisinske opplysninger fra medisinske institusjoner hvor barna hadde vært til utredning og behandling, medisinske undersøkelser av barna, med spesiell undersøkelse på eventuelle misdannelser og kroppsanomali. Utredningene ble ledet av dr. Dian Donnai som er en internasjonalt merittert spesialist i dymorfologi, spesielt i kliniske undersøkelser og vurderinger av pasienter. Hver enkelt familie har etter utredningene fått en journal fra avdelingen og en individuell vurdering skrevet av dr. Donnai. Dr. Donnai utarbeidet også en generell rapport som er gjengitt i rapportens vedlegg C. De utdrag og konklusjoner i dr. Donnais rapport som er av størst betydning for STAMIs samlede vurderinger og konklusjon vil i det følgende gjengis. For øvrig vises det til vedlegg C.

- Ingen av de 13 barna hadde identiske problemer. Dr. Donnai analyserte barnas problemer som én gruppe og lette etter fellestrekk eller felles underliggende skademekanismer. Hun sammenstilte også barna i grupper med like skademanifestasjoner. Det var tre barn med klumpfot (talipes equinovarus), to barn med tommelmisdannelser, tre barn med epilepsi eller strukturell hjerneskade og tre barn med forsinket utvikling eller atferdsproblemer.
- Funnene indikerte at ett av de tre barna med klumpfot (nr. 2 i dr. Donnais oversikt) hadde fått sin skade som en følge av en tilstand i fosterhinnene (amnionbåndsyndrom; engelsk, amniotic band disruption sequence). For de to andre barna (nr. 5 og nr. 12 i dr. Donnais oversikt) var det ikke funn som indikerte amnionbåndsyndrom. Dr. Donnai benevner tilstanden for de to andre som en fotdeformitet (engelsk, deformation). Hun angir generelt at deformiteter kan skyldes innvirkning av ytre eller indre krefter (for eksempel en spesiell form på livmoren, hhv. unormal muskulær utvikling i beinet). Hun angir ikke om deformerings med klumpfot til følge skyldes innvirkning av indre krefter eller ytre krefter for disse to barna. Dr. Donnai konkluderer med at klumpfottilstanden til barn nr. 2 er forskjellig fra de to andre og sannsynligvis med andre årsaksforhold ("likely different aetiologies").
- Det ene av de to barna med misdannelse av tommelanlegg ble født med et ekstra tommelanlegg på den ene hånden (nr. 4 i dr. Donnais oversikt). Dette var kirurgisk fjernet, og barnet er for øvrig friskt uten noe tegn på misdannelse. Det andre barnet (nr. 6 i dr. Donnais oversikt) ble født med misdannelse i tommelanlegget på den ene hånden, og flere andre misdannelser som pekte i retning av en generell feil i tidlig dannelse av mesodermalt vev. Heller ikke for disse to barna finner dr. Donnai noen sannsynlige fellestrekk mht. årsaksforhold ("no likely aetiological link").
- De tre barna med organisk hjerneskade (nr. 1, 11 og 13 i dr. Donnais oversikt) har forskjellige kliniske manifestasjoner. Barn nr. 1 og barn nr. 13 har begge epilepsi men på grunn av de kliniske forskjellene finner dr. Donnai ikke grunn til å tro at årsaksforholdene er de samme ("no reason to think they have a similar aetiology"). Barn nr. 11 har en hjernemisdannelse og et klinisk bilde som er ulikt fra de to andre barna, og dr. Donnai anser at det ikke er kjente grunner til å mistenke felles årsaksforhold med de to andre ("no known reason to link their underlying aetiology"). Alle de tre barna med retardert utvikling eller atferdsproblemer hadde andre manifestasjoner med misdannelser; barn nr. 6 med en primær forstyrrelse i utviklingen av mesodermalt vev, barn nr. 2 med klumpfot og amnionbåndsyndrom og barn nr. 12 med dobbeltsidig klumpfot. Dr. Donnai konkluderer med at det ikke er kjente faktorer som knytter disse tre skademønstrene sammen ("no known factors to link these

patterns”), og at det ikke er åpenbar tilknytning (“no obvious links”) til de tre barna med mer alvorlige nevrologiske skader.

- Dr. Donnai vurderte i tillegg om forskjellige manifestasjoner av problemer kunne ha felles underliggende skademekanismer men fant ikke holdepunkter (“found no evidence”) for dette.
- Dr. Donnai angir for enkelte av tilstandene hos barna at de på befolkningsplanet viser en viss familiær opphopning, og dermed har en sannsynlig genetisk årsakskomponent. Hun har også identifisert sannsynlige skademekanismer for to av barna, primær svikt i utvikling av mesodermt vev hos barn nr. 6 og amnionbåndsyndrom hos barn nr. 2. Ut over dette er ikke årsaksforholdene kjent. For flere av problemene har dr. Donnai anført at de kan ha sin årsak i miljøeksponering (medfødt grå stær), i infeksjon eller stoffskiftesykdom hos mor i graviditeten (medfødt grå stær, epilepsi, strukturell misdannelse i hjernen), eller av ytre eller indre kompresjon (klumpfot). Imidlertid har slike forhold ikke blitt avdekket for noen av barna.
- Dr. Donnai konkluderer med at hun ikke for noen av barna kunnet avdekke at fars tidligere eksponering eller mors eksponering under svangerskapet kunne resultere i de problemene barna har (vedlegg C, siste setning).

#### 8.4 Clustervurdering av konsultasjonsgruppe

Som nevnt i kapittel 3 har STAMI hatt behov for å knytte kontakt med faglig ekspertise utenfra for å gjennomføre arbeidet etter intensjonene. Den samlede vurderingen av enkeltelementene; eksponeringsforhold, medisinske forhold (dysmorfologisk vurdering), og status på relevant kunnskap om mekanismer (patogenese) og årsaksforhold var i dette henseende spesielt viktig. STAMI ønsket derfor at en gruppe av eksperter fra ulike felter kunne oppsummere de tre nevnte elementene etter at de enkelte deloppgavene var gjennomført, i tråd med Medisinsk fødselsregisters forslag i oktober 1998.

Dette ble realisert ved at en tverrfaglig gruppe av eksperter ble samlet i Bergen 19-20 juni 2000. Gruppen besto av Professor dr. med. Helge Boman, Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland sykehus, Universitetet i Bergen; Dr. J David Erickson DDS, PhD, sjef på Birth Defects and Genetic Diseases Branch ved Centers for Disease Control and Prevention, USA; professor dr. med. Lorentz M Irgens, Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen; overlege dr. med. Petter Kristensen, STAMI; professor dr. philos Rolv Terje Lie, Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen; og avdelingsoverlege dr. med. Jon B Reitan, Statens strålevern. Denne gruppen dekket opp ekspertise på nøkkelområder som elektromagnetiske felt, helseeffekter av elektromagnetiske felt, generell epidemiologi, perinatal epidemiologi, genetisk epidemiologi, yrkesepidemiologi, clustervurdering, risikovurdering, medisinsk genetikk og biostatistikk. Gruppen dekket også i mer begrenset forstand områder som toksikologi og embryologi uten at noen i gruppen er eksperter på disse områdene.

Hovedhensikten med arbeidet i konsultasjonsgruppen var, på oppdrag fra STAMI, å vurdere om de registrerte helseskadene blant barna eller undergrupper av barn til fedrene i Interessegruppen er uttrykk for et kausalt (årsaksbetinget) cluster (se definisjon i kapittel 5).

Gruppen ble ledet av dr. J David Erickson, som også førte en rapport i pennen. Rapporten er gjengitt i vedlegg D. I det følgende vil de konklusjonene i rapporten som er av størst betydning for STAMIs samlede vurderinger og konklusjon gjengis. For øvrig vises det til vedlegg D.

Som nevnt hadde gruppen tilgang til informasjon som var skaffet til veie, bl.a. den tidligere SFK-rapporten, Medisinsk fødselsregisters tidligere registerundersøkelse av misdannelser og

andre perinatale utfall blant personell med sjøtjeneste i Sjøforsvaret og fedre som hadde tjeneste på KNM Kvikk, de arbeidsmedisinske intervjuene og den dysmorfologiske utredningen. I tillegg innhentet gruppen informasjon i et møte med Trond Kathenes fra Interessegruppen og ved å gjennomføre en befarings på rekonstruerte KNM "Kvikk".

Gruppen har i rapporten redegjort for premissene for sine konklusjoner. Flere eksponeringsfaktorer om bord på KNM Kvikk ble vurdert, men i første rekke radiofrekvente felt. Selv om det ikke ble foretatt en samlet vurdering av total eksponering for radiofrekvente felt i alle frekvensområder, fant gruppen at det var usannsynlig at intensiteten av feltene var høy nok til å gi termiske effekter, og hadde også dette som utgangspunkt for konklusjonene. Mht. de dysmorfologiske utredningene og dr. Donnais rapport vektla gruppen at dr. Donnai ikke var i stand til å finne spesifikke holdepunkter for at noen av tilstandene hos barna var forårsaket av en nymutasjon hos faren. Mht. dagens kunnskap om virkninger av radiofrekvent eksponering og årsaker til medfødte misdannelser vektla gruppen at godt dokumenterte virkninger i første rekke gjelder dyreforsøk, hvor eksponering av embryoet (mor tidlig i graviditeten) med radiofrekvente felt av høy intensitet (termiske nivåer) kan forårsake misdannelser.

Oppgaven, å vurdere om det forelå et kausalt cluster inneholder to elementer: For det første å vurdere om det forelå ett (eller flere) cluster(e), og for det andre å vurdere om eventuelle cluster kunne knyttes årsaksmessig opp mot noen eksponeringsforhold om bord på KNM Kvikk.

Gruppen fant det vanskelig å vurdere hvor avvikende det er med registrering av 14 barn med ulike skadetilstander ("a variety of congenital and/or developmental disorders") blant 85 fødsler når man ikke har noe godt sammenligningsgrunnlag (forekomst i generell befolkning med registrering på samme måte). Gruppen vurderte imidlertid at tre barn med klumpfot (pes equinovarus) blant 85 fødte er en klar overhyppighet.

Som konklusjon på spørsmålet om kausale cluster fant gruppen at;

- med basis i de undersøkelsene som var gjort i saken, og
- gitt dagens kunnskap om dokumenterte og teoretiske årsaker til medfødte misdannelser ("congenital and other developmental disorders")
- er det ikke dokumentasjon som støtter mistanken om at det er en sannsynlig årsaksmessig tilknytning mellom fedrenes tjeneste på KNM Kvikk (inkludert eksponering for radiofrekvente felt) og påfølgende fødsel av barn med medfødte misdannelse, inkludert klumpfot.

Gruppen vurderte også muligheten for å skape ny kunnskap og videre avklaring gjennom forskning. Den uttalte at den ikke kunne anbefale forskningsprosjekter med utgangspunkt i KNM Kvikksaken, fordi det med dagens kunnskapsnivå er vanskelig å formulere og følge opp spesifikke hypoteser. Gruppen mener at dette kan revurderes dersom ny kunnskap om årsaker til medfødte misdannelser skulle tilsi dette.

## **8.5 Diskusjon og vurdering**

### **8.5.1 Innledning**

STAMIs siktemål er å gi en konklusjon i KNM Kvikksaken som bygger på en vitenskapsbasert vurdering. Konklusjonen er ikke direkte knyttet opp til bestemte juridiske konsekvenser (om dokumentasjonen vedrørende årsaksforhold fyller kriterier for erstatning, eller godkjenning som yrkessykdom i forsikringsmessig eller trygdemessig forstand). Konklusjonen i denne rapporten kan være noe av grunnlaget for juridisk baserte standpunkter,

men slike standpunkter vil også involvere andre hensyn som ikke tas opp til vurdering i rapporten.

I rapporten vil det brukes følgende arbeidsdefinisjoner på positive, negative eller nonpositive (ikke-konklusive) konklusjoner om årsaksforhold. En *positiv* konklusjon vil kreve at det er en rimelig grad av dokumentasjon i epidemiologiske studier og/eller eksperimenter for at en eksponering i en gitt dose forårsaker en bestemt sykdom/sykdomskompleks, og at denne dokumentasjonen er i rimelig samsvar med rådende paradigmer om sykdomsmekanismer (biologisk plausibilitet). Det vil kreves at det med rimelig grad av sikkerhet er dokumentert at eksponering var til stede i tilstrekkelig dose i en relevant tidsperiode i forhold til opptreden av sykdom, og det kreves at den spesifikke sykdommen er påvist med en rimelig grad av diagnostisk sikkerhet. En *negativ* konklusjon vil bygge på rimelig sikker kunnskap på at en gitt eksponering i et gitt (registrert) doseområde *ikke* forårsaker en gitt (registrert) sykdom, og at en årsakssammenheng mellom eksponeringen og sykdommen er biologisk lite plausibel. En *nonpositiv* konklusjon er en konklusjon som verken er positiv eller negativ.

### 8.5.2 Eksponeringsvurdering

Radiofrekvente felt og reproduksjonsskadelige løsemidler i kamouflasjemalinger er de eneste registrerte eksponeringsagens om bord på KNM Kvikk som er vurdert å være relevante, og diskusjonen vil derfor begrenses til disse.

I forbindelse med SFK-prosjektet ble det gjennomført omfattende eksponeringsmålinger som viste at feltstyrkene fra HF-senderne gjennomgående lå godt under nivåer som ville gi en absorpsjon (SAR) på 0,4 W/kg, selv under målebetingelser som anga worst-case situasjoner. De målte feltstyrkene vil svare til maksimalt SAR 0,6 W/kg på tre steder om bord: Ved siden av 750W HF A antenneanlegget ved akterskipet, i en av køyene i fremre offisersmesse i overbygget, og i øvre køye i skipssjefens lugar. Disse nivåene ble målt ved frekvenser (8 – 12 MHz) som ble brukt i 1,5% av sendetiden. HF-felt hører til subresonansområdet (se kapittel 7.1). Som forsøkene til FFI også viser (SFK-rapportens vedlegg H) vil absorpsjon vesentlig være konsentrert til hals, armer og ben (kroppsdelar med liten diameter). Målingene indikerer at nivåene lå godt unna det termiske området. Det skal bemerkes at denne vurderingen er sterkt avhengig av at HF-senderne om bord holdt seg under 16 MHz, men det er ingen indikasjoner på at det ble operert på høyere frekvenser.

STAMI har en del bemerkninger knyttet til denne eksponeringsvurderingen:

- Det tas utgangspunkt i at absorpsjonsnivåene (SAR-verdier) er den mest relevante parameter på eksponeringsintensitet. STAMI deler denne oppfatningen, men da ville man ønsket estimater på nivåene fra *alle* kildene som kunne bidra til økt SAR, dvs. når alt tilgjengelig RF-utstyr opererte, slik det faktisk var tilfelle i blastfasen under EK-operasjoner. Det er angitt i SFK-rapporten at det preliminært i fase 1 ble utført en del målinger fra andre RF-kilder og at disse viste svært lave nivåer. Slike målinger ble imidlertid ikke foretatt i fase 3 (hovedmålingene).
- Målingene og beregningene som er gjort gir estimat på *intensiteten* og ikke *dose* av eksponeringen. Distinksjonen mellom dose og intensitet er viktig siden oppvarming er en funksjon av dose (intensitet og varighet) av eksponeringen. Som EK-fartøy hadde KNM Kvikk et spesielt sendemodus som var karakterisert ved sendinger med alt tilgjengelig utstyr over lange perioder (opptil flere timer). Dette skjedde om bord på et lite fartøy hvor folk oppholdt seg hele døgnet. ICNIRPs anbefalte maksimalnivåer (SAR 0,4 W/kg) for yrkeseksponerte er fem ganger høyere enn for allmennbefolkningen (SAR 0,08 W/kg). Generelt ligger noe av logikken for å operere med høyere grenser for yrkeseksponering enn for eksponering av allmennbefolkningen at yrkeseksponerte er på arbeidet åtte timer daglig.

- Flere av RF-kildene om bord på KNM Kvikk opererte med amplitude- og pulsmodulerte sendinger, også fra HF-senderne under EK-øvelser. Dette bringer inn en viss usikkerhet i eksponeringsvurderingen, da modulerte felt er i fokus i diskusjonen om biologiske virkninger av nontermiske/atermiske virkninger (se kapittel 7.3.6 i vedlegg B).
- Som anført i SFK-rapporten er målinger av radiofrekvente felt oftest belemt med usikkerhet knyttet til målebetingelser og måleprosedyrer. Dette gjelder spesielt målinger i nærfeltet, som det nødvendigvis må bli i HF-området om bord på et mindre fartøy.
- Målinger under relativt kontrollerte forhold gir ikke nødvendigvis et riktig bilde av eksponeringssituasjonen under realistiske feltforhold. Det har bl.a. blitt pekt på at ising av anleggene skulle kunne endre eksponeringen. Som et annet eksempel på uregelmessigheter kan nevnes at TORI-radaren kunne bikke forover under ekstreme værforhold. I SFK-prosjektet forsøkte man å vurdere ulike forhold, bl.a. ved å måle med bare ett sveisepunkt mellom dekk og pidestallen til 750W HF A antennen. Dette medførte betraktelig høyere nivåer ved 25,11 MHz, men ikke ved 2,8 MHz.
- Med problemstillingene i KNM Kvikk-saken er det naturlig å vurdere lokalabsorpsjon av testiklene spesielt. Selv om det ble benyttet en modell uten testikler i simuleringsforsøkene til FFI, kan man gjøre seg visse antakelser om slik lokal absorpsjon. Man kunne anta at testikler, et frittliggende organ uten beskyttelse av annet vev, kunne absorbere en del, i likhet med hals og ekstremiteter. På den annen side kan man anta at et lite organ som testiklene ikke vil være en like god antenne som armer og ben. Størrelsen gjør også at testiklene vil komme i resonans ved felt i høye frekvensområder, sannsynligvis i gigahertzområdet (mus har helkroppens resonans ved 2,45 GHz).

Selv om disse usikkerhetsfaktorene kan indikere at samlede eksponeringsdoser for RF-felt kan ha vært høyere enn vurderingen i SFK-rapporten antyder, finner STAMI det usannsynlig at de har vært termiske.

Et forhold ved RF-eksponering om bord på KNM Kvikk bør bemerkes. Dersom man forholder seg til intensitetene alene, vil de sammenliknet med andre eksponeringskartlegginger (se kapittel 7.2) være høye selv om de lå godt under termiske nivåer. I enkelte yrker (plastsveisere, fysioterapeuter) kan nivåene være høyere. Trekker man inn tidsfaktoren også vil man i enda større grad kunne påstå at KNM Kvikk var en ekstrem arbeidsplass mht. RF-eksponering, i sammenligning med andre arbeidsplasser. Fedrene i Interessegruppen har også vesentlig hatt opphold i områdene om bord med de høyest målte RF-nivåene.

Tidsrelasjonene mellom tjeneste om bord og befruktningen for det enkelte barn er angitt i figur 8.2. Det er bare ett mønster som avtegner seg: 13 av 14 fedre var eksponert for RF-felt mens den sædcellen som senere skulle befrukte befant seg på stamcellestadiet. Ser man på de fem fedrene med eksponering under utviklingen og modningen av sædcellen som senere skulle befrukte (grått felt i figur 8.2) er det ikke noe mønster med hensyn til helseskadene barna fikk.

I formuleringen av kamouflasjemalingen som ble brukt mellom 1987 og 1991 inngikk det reproduksjonsskadelige og forplantningsskadelige løsemiddelet 2-EEA av typen etylenbaserte glykoletere (se kapittel 6.2.4 i vedlegg A). Produsenten, Jotun, finner i etterhånd ikke formuleringer av Pioner TC malingen etter 1981, hvor dette stoffet inngikk. Eksponering for 2-EEA ville da bare forekomme dersom enten Jotun tar feil mht. tidspunkt for substitueringen av stoffet, eller dersom det ble benyttet malinger i 1987 som var produsert før 1982.

Det er indikasjoner på at 2-EEA *ikke* inngikk i malingen som ble brukt på KNM Kvikk. Den første dokumentasjonen på disse skadevirkningene av etylenbaserte glykoletere og deres acetater ble publisert på japansk i 1979 og på engelsk i 1981 (Nagano *et al* 1979, 1981). Dette førte til at Direktoratet for arbeidstilsynet slo alarm i 1984, og de administrative normene for stoffene ble redusert i eget vedtak i Styret for Arbeidstilsynet i 1988 (Direktoratet for arbeidstilsynet 1988). Jotun ser ut til å ha vært betydelig tidligere ute, idet miljøvernssjefen i et internt notat fra oktober 1981 advarte mot fosterskadelige virkninger av 2-EEA. SFK inngikk kontrakt med Jotun i 1986, og det er sannsynlig at Pioner TC med de bestemte kamouflasjefargene ble spesialprodusert etter at kontrakten var inngått, og ikke hentet fra lager. Jotun mener at det ville være naturlig å benytte en 2-komponent polyuretanmaling på overbygget av KNM Kvikk, og Jotuns produkt (Hardtop AS) inneholdt 2-EEA helt til høsten 1987. En intern melding fra malinginspektøren ved SFK datert 29/6 1987 klargjør imidlertid at Hardtop AS ikke ble brukt.

Hva om malinger brukt om bord likevel skulle ha inneholdt 2-EEA? Eksponering for 2-EEA skjer i stor grad ved hudopptak fra maling før denne tørker, på tørkede flater er 2-EEA avdampet. Skadevirkningene er doserelaterte, og det er usannsynlig at eksponeringene ved avdampning fra store rommet under bro kan ha vært tilstrekkelige for å føre til skade. Dette innebærer trolig at de fleste av fedrene i Interessegruppen ikke var eksponert for tilstrekkelige nivåer til å gi skader av spermieproduksjonen. Mer omfattende hudeksponering kan man tenke seg for menige mannskaper som påførte malingen, og muligens coxen som ledet arbeidet. Far til barn nr. 1 i dr. Donnais rapport var cox om bord da kamouflasjemalingen pågikk sommeren 1987, men dette arbeidet pågikk etter at ektefellen hadde blitt gravid. Ektefellen var om bord i perioden hvor det ble malt, men husker ikke at hun var til stede mens dette pågikk. Det er derfor usikkert om hun har vært hudeksponert. Den andre coxen i Interessegruppen var om bord i 2-3 måneder før KNM Kvikk ble slippstatt i 1991, og husker godt KK-malingen som ble brukt.

### **8.5.3 Registrerte helseskader, clustervurdering**

I de dysmorfologiske utredningene deltok 13 av 14 familier tilknyttet Interessegruppen. Samlet var det registrert flere problemer for enkelte familier. Mor til barn nr. 11 i dr. Donnais rapport hadde gjennomgått tre tidligere svangerskap, hvorav to barn ble født i 26. uke og døde etter en dag. Som anført i dr. Donnais rapport hadde barn nr. 9 en yngre søster som også fikk diagnostisert ventrikkelseptumdefekt (hull i hjerteskillevæggen). Dette betyr at Interessegruppen omfattet 14 familier hvor til sammen 17 barn hadde fått skader. Det kan også nevnes at en av fedrene fikk testikkelkreft i 1998.

De 13 barna som ble utredet på Haukeland sykehus har et vidt spekter av helseproblemer, og dr. Donnais vurdering er at ikke to av barna har identiske problemer. Omtrent halvparten av barna har i dag alvorlig funksjonshemning, men de andre er helt friske eller har mer moderate helseproblemer. De aller fleste av barna har sikre medfødte misdannelser, eller har hatt slike tilstander som er behandlet eller leget spontant. Dr. Donnai anfører at alle barna har kjente tilstander, som i mange tilfelle henvises til medisinsk genetisk utredning.

Dr. Donnai fant ikke holdepunkter for at fars tidligere eksponering eller mors eksponering under svangerskapet var årsak til barnas helseproblemer i noe tilfelle. På den annen side ble det ikke avdekket andre årsaker til helseproblemene heller. Det er ingen av barna som har kjent arvelig sykdom, genetisk sykdom, eller sykdom hvor erkjente miljøforhold (for eksempel morssykdom, medikamenter, infeksjon i svangerskapet) er avdekket. I de aller fleste tilfelle er årsaksforholdene ukjente eller bare delvis kjent (familiær komponent) for alle tilstandene som forekommer, og de kan derfor generelt klassifiseres som multifaktorielle eller med ukjent årsak, i likhet med  $\frac{3}{4}$  av alle misdannelser (se kapittel 6.2.1). To av barna har en identifisert skademekanisme (primær svikt i utvikling av mesodermalt vev hos barn nr. 6 og

amnionbåndsyndrom hos barn nr. 2), men årsakene til disse bakenforliggende tilstandene er ukjent.

Vurderingen av om tilstandene til barna kan benevnes som et (eller flere) cluster(e) må knyttes opp til forskjellene mellom tilsynelatende, morfologiske og kausale cluster (se kapittel 5). Elleve, muligens 12 av barna har overveiende sannsynlig medfødte misdannelser. Som anført i vurderingen fra konsultasjonsgruppen er det problematisk å vurdere i hvor stor grad denne forekomsten (på i alt 85 fødsler) er forøket, fordi man mangler en sammenlignbar forekomst i en referansebefolkning. I kapittel 6.1.2 er det referert prevalenser i ulike studier. Selv om det kan knyttes mye usikkerhet til disse som sammenligning, kan man argumentere for at undersøkelser som begrenser seg til medfødte misdannelser (ICD-kode 740-759) er mer sammenlignbare enn undersøkelser som i stor grad går ut over disse diagnosegruppene. Dette skulle tilsi at referanseprevalenser på 5-8% (for eksempel Czeizel *et al* 1993a) er mer sammenlignbart enn 15,8% som er prevalensen i Collaborative Perinatal Project i USA (Chung & Myrianthopoulos 1975). Med store forbehold kan man da antyde at fedre som tjenestegjorde på KNM Kvikk i 1988 – 1994 har fått flere barn med medfødte misdannelser enn forventet, og at forekomsten kan være doblet. Trekker man inn dr. Donnais vurdering kan man likevel ikke kalle dette et morfologisk cluster.

Konsultasjonsgruppen vurderer at det er en klar overhyppighet av klumpfot blant fedre som har tjenestegjort på KNM Kvikk i samme periode. De tre med klumpfot har alle samme diagnose (pes equinovarus) og alle ble meldt til Medisinsk fødselsregister. Prevalensen kan anslås å være omtrent 20 ganger høyere enn i den generelle befolkning. De tre barna med klumpfot utgjør derfor et morfologisk cluster, men også her må man ta forbehold fordi det ene barnet har amnionbåndsyndrom med andre skader i tillegg. Det er ikke grunnlag for å fastslå at clusteret er kausalt, siden årsakene i alle tilfelle er ukjent. Dr. Donnais vurdering taler mot at det skal være et kausalt cluster i og med at skademekanismen ved amnionbåndsyndrom tyder på at bakenforliggende årsak som er forskjellig fra de andre to.

Denne vurderingen av forekomsten av skadetilstander hos barna, og om det foreligger et cluster, kan knyttes opp til Medisinsk fødselsregisters tidligere funn i undersøkelsen av perinatale utfall hos barn med foreldre i Sjøforsvaret (Medisinsk fødselsregister 1998), og med resultatene av den nye registerkoblingen som er gjengitt i vedlegg E. Selv med de viktige forbeholdene man må ta med hensyn til fullstendigheten i listene og fremfor alt mangelen på tidsrelaterte eksponeringsopplysninger, kan det slås fast at clusteret med tre tilfelle av klumpfot blant barn med fedre som har tjenestegjort på KNM Kvikk ikke gjenspeiler seg i resultatene for alle i Marinen eller Sjøforsvaret med sjøtjeneste. Dette kan gi en indikasjon på at potensielle forklaringer som kunne forefinnes, var om bord på KNM Kvikk og ikke generelt i Marinen.

#### **8.5.4 Vurdering av årsakssammenheng mellom eksponering og helseskade, knyttet opp mot kunnskapsbasis og biologisk plausibilitet**

##### *8.5.4.1 Premissene for vurdering*

Utgangspunktet for å knytte estimert eksponering om bord på KNM Kvikk og de registrerte helseskadene hos barna opp mot dagens kunnskap, er de vurderingene som er gitt i kapittel 8.4.2 (eksponering) og kapittel 8.4.3 (helseeffekter): Kan fedres eksponering for nontermiske eller atermiske nivåer av RF-felt før befruktningen være årsak til ulike helseutfall hos barna, helseutfall som har vært manifeste ved fødselen eller tidlig barnealder, hvorav 11-12 med relativ sikkerhet kan kategoriseres som medfødte misdannelser? Mht. eksponering kan tillegges at eksponeringseffekter av stamceller, 2-3 måneder før befruktningen eller tidligere, vil være mest relevant i dette tilfelle pga. tidsrelasjonen mellom tjeneste om bord og tidspunkt for befruktning. Videre kan det tenkes at mulige virkninger av eventuelle atermiske RF-felt



kan ha blitt forsterket av klimatiske forhold (varme) om bord. Det er lite trolig at løsemidlet 2-EEA fantes i malingen som ble benyttet på KNM Kvikk i 1987 – 1991; hvis dette likevel var tilfelle var eksponeringsnivåene sannsynligvis for lave til å gi skadeeffekter med unntak av de to coxene. Mht. helseeffektene kan tillegges at de medfødte misdannelsene som er registrert er uten kjent årsak, eller kan rubriseres som såkalt multifaktorielle med en genetisk komponent og mulige, uidentifiserte miljøkomponenter.

#### 8.5.4.2 Direkte holdepunkter for årsakssammenheng

Den direkte dokumentasjonen i litteraturen for årsakssammenheng kan sammenfattes:

- Det er få eller ingen holdepunkter for at nontermiske/atermiske nivåer av RF-felt fremkaller direkte DNA-skade ved mutasjon, eller fremkaller kromosomforandringer. Dette omtales i kapittel 7.3.6 (vedlegg B).
- Dokumentasjon av RF-virkninger på avkom, etter eksponering av hanndyr før befruktningen, tyder ikke på at slike effekter opptrer. Det er noen dyrestudier som indikerer at eksponering kan føre til kromosomskade av modnende kjønnsceller som kan overføres til avkom, men dette gjelder klart termiske eksponeringsnivåer. Dette omtales i kapittel 7.3.4.1 (vedlegg B).
- Observasjoner hos mennesket gir ikke noen solid dokumentasjon for at farseksponering for RF-felt kan forårsake medfødte misdannelser (se kapittel 7.3.5.1.2, vedlegg B). Det er heller ikke solid dokumentasjon for at farseksponering for *noe* miljøagens er årsak til medfødte misdannelser (se kapittel 6.2.3, vedlegg A). Det skal bemerkes at i nesten alle studier av mistenkt farsmedierte misdannelser ville det være lite sannsynlig at man skulle finne slik sammenheng dersom den var reell, og var knyttet til de eksponeringsnivåene for RF-felt som har forekommet på KNM Kvikk. Dette kan man anta fordi så høye eksponeringsnivåer bare vil forekomme i små fraksjoner av yrkesgrupper som har vært kategorisert som RF-eksponert, og at eventuelle reelle assosiasjoner ville ”druknet” i den store fraksjonen av laveksponerte. I én studie av rimelig god kvalitet (Roeleveld *et al* 1993) ble det funnet en assosiasjon mellom fars eksponering for RF-felt i paramedisinske yrker og mental retardasjon hos barn. Logue *et al* (1985) fant høy forekomst av medfødte misdannelser, blant annet klumpfot, hos barn av mannlige fysioterapeuter, men dette funnet kan ikke tillegges vesentlig betydning fordi sammenhengene ikke var knyttet opp til fysioterapeutenes eksponering (bruk av RF-emitterende utstyr) og fordi de eksterne sammenligningsgruppene av barn hadde fått sine diagnoser etter andre kriterier. Det rapporterte clusteret av klumpfot som kan knyttes opp til fedres radareksponering (Peacock *et al* 1971) kan heller ikke tillegges mye vekt, blant annet fordi den registrerte høye prevalensen rundt helikopterbasen Fort Rucker ser ut til å kunne tilskrives andre diagnosekriterier og ulik meldingspraksis (se kapittel 7.3.5.1.2 i vedlegg B for mer utførlig vurdering).
- Det er solid dokumentasjon for at glykoleteren 2-EEA som inngikk i kamouflasjemalingen før 1982 hemmer dannelsen av spermier reversibelt. Det er imidlertid ikke indikasjoner på at slik eksponering vil medføre skade på fosterutviklingen. Riktignok er en slik indikasjon funnet i én studie (Oudiz *et al* 1993), men det er usikkert hvor relevant dette *in vitro* eksperimentet er. Dette omtales nærmere i kapittel 6.2.4 i vedlegg A.

Hva er de direkte holdepunktene for at eksponeringer om bord på KNM Kvikk under graviditet kan være årsak til at én mor fikk et barn med epilepsi og mental retardasjon, og at en annen mor fødte i 26. svangerskapsuke slik at barnet døde etter ett døgn?

- Det er solid dokumentert at RF-felt i høye termiske nivåer under graviditet kan forårsake fosterdød og hjernemisdannelser (se kapitlene 7.3.4.2 og 7.3.5.2 i vedlegg B). Denne dokumentasjonen kan også knyttes til tilsvarende skader ved hypertermi i graviditeten (se kapittel 6.2.5 i vedlegg A). Disse effektene har derimot ikke vært

påvist etter RF-eksponering i nontermiske eller atermiske nivåer, og O'Connor (1999) konkluderer i en oversikt med at kunnskapen om RF-eksponering i graviditet er så solid at slike effekter ved lavere eksponeringsnivåer kan avvises. Dette betyr at en eventuell årsakssammenheng bare kan være tilfelle dersom de vurderingene av eksponeringsnivåene som vi har tatt utgangspunkt i er grovt feilaktige.

- Glykoleteren 2-EEA som kan inngikk i kamouflasjemalingen før 1982 har godt dokumenterte fosterskadelige effekter ved eksponering under graviditet (se kapittel 6.2.4 i vedlegg A). 2-EEA er også søsterstoff til et annet løsemiddel (2-ME) med samme skademekanisme i fosterperioden, og hvor det er påvist at eksponering av drektige rotter virker synergistisk mht. misdannelser sammen med 10 MHz RF-felter i høye (termiske) nivåer (se kapittel 7.3.4.2 i vedlegg B). Mor til barnet med epilepsi var om bord i samme periode som KNM Kvikk ble malt, men kan ikke huske at malerarbeidene pågikk samtidig. Muligens ville hun ha husket det dersom hun hadde blitt tilsølt på huden av ikke tørket kamouflasjemaling.

#### 8.5.4.3 Biologisk plausibilitet for årsakssammenheng

Alle medfødte misdannelser har årsaker, men disse er kjent for bare en mindre andel. Dokumentasjonen som gjelder mulige virkninger av fars eksponering av kjønnsceller før befruktning har vært konsentrert om gentoksiske virkninger i dyreforsøk, for en stor del i rutineforsøk (assays). Dokumentasjonen fra observasjonsstudier hos mennesket gir lite faste holdepunkter for konklusjoner; mulige årsaker til dette diskuteres i kapittel 6.2.3 i vedlegg A. Et flertall av oversiktene som gjelder dyreforsøk og epidemiologiske studier og som er referert i denne rapporten, peker på muligheten av at medfødte misdannelser med uklare eller ukjente årsaksforhold kan skyldes forstyrrelser i epigenetisk regulering. Slike forstyrrelser åpner muligheten for at feil i genuttrykket kan arves fra far uten at det nødvendigvis er en DNA-skade eller annen direkte skade av genmaterialet i den sædcellen som befrukter eggcellen.

Genomisk imprinting er en slik epigenetisk mekanisme. Genomisk imprinting blir omtalt i kapittel 6.2.2.2.6 i vedlegg A. Kunnskapen om genomisk imprinting i løpet av de siste 12-13 årene har ført til en helt ny forståelse av betydningen av det genuttrykket som vi arver fra mor og far, og betydningen av at genene som vi arver fra mor og far normalt uttrykkes forskjellig. Vi vet i dag at genuttrykket vi arver fra far er avgjørende for en normal vekst og utvikling fra befruktningen av. Mer spesifikt går denne kunnskapen på at genuttrykket arvet fra far betyr mye for vekstfremming av to typer vev i embryonalperioden og fosterperioden. Dette gjelder mesodermalt vev og vevene utenom selve fosteret, morkake og fosterhinner, blant annet via reguleringen av vekstfaktorer. Studier opp til nå har vært mest rettet inn på å forstå hva genomisk imprinting er, å forstå de basale mekanismene bak, og på å finne nye gener og domener i genomet med imprinting. Studiene baserer seg mye på studier av genmanipulerte (transgene) mus, samt utviklingen når genomet, kromosomer, kromosomdelere eller gensekvenser bare kommer fra hanner eller fra hunner (uniparental disomi; UPD).

Vi vet at genomisk imprinting er av betydning for enkelte sjeldne medfødte misdannelser og kreftformer i tidlig barnealder hos mennesket. Spørsmålet om genomisk imprinting har betydning for vanligere problemer i utviklingen har vært reist, men svarene er ikke gitt i dag. Ut fra det vi vet om genomisk imprinting kan man stille en rekke spørsmål som kan knyttes opp til KNM Kvikksaken. Spørsmålet om genomisk imprinting spiller noen årsaksrolle for de såkalte multifaktorielle misdannelsesformene, blant annet pes equinovarus, ventrikkelseptumdefekt og hofteladdsluksasjon har vært stilt (Sankaranarayanan *et al* 1994). Dette angår seks av de 13 barna som ble dysmorfologisk utredet. Man kan spørre om forstyrrelser i genomisk imprinting kan forårsake problemer i normal utvikling av morkake eller fosterhinner, med deformiteter som en mulig følge. Dette kan i så fall angå de 4 barna med klumpfot eller hofteladdsluksasjon. Kan forstyrrelser i genomisk imprinting medføre

forstyrrelser i utvikling av organer som springer ut fra mesodermalt vev? I så fall kunne det angå barna med klumpfot og hjertemisdannelser (ventrikkelseptumdefekt), i tillegg til barnet med primær svikt i utviklingen av mesodermalt vev.

Disse spørsmålene baserer seg på en biologisk plausibilitet, men er spekulative fordi kunnskapen om genomisk imprinting er så begrenset i dag. Vi har i dag ingen håndfast dokumentasjon for at genomisk imprinting faktisk spiller en årsaksrolle for relativt vanlige medfødte misdannelser. Det er bare i liten grad dokumentert at eksponering for fremmede agens kan påvirke genomisk imprinting, for eksempel agens som fører til hyper- eller hypometylering av DNA-baser, og agens som kan påvirke kromatinstrukturen. Det er i enda mindre grad kjent hvilke forstyrrelser av den genomiske imprintingen som kan følge av eksponering av mannens stamceller og kjønnsceller under modning, selv om vi vet at disse celletypene gjennomgår flere endringer i metyleringsmønster. Vi vet ikke om mer vanlig forekommende miljøagens kan ha slike virkninger på metyleringsgrad og kromatinstruktur. De brokkene vi har av kunnskap om mulige biologiske virkninger av nontermiske og atermiske RF-felt kan i dag heller ikke knyttes opp til genomisk imprinting. Det har vært reist spørsmål som angår disse kunnskapshullene, men svarene foreligger ikke ennå.

## 8.6 Konklusjon

Basert på vurdering av eksponeringer om bord på KNM Kvikk, på vurdering av helseskadene til de barna som har deltatt i de dysmorfologiske utredningene, og på vurdering av dokumentasjon i litteraturen finner vi ikke direkte holdepunkter for at barnas helseskader skyldes fedrenes eller mødrenes eksponeringer om bord på KNM Kvikk. Basert på de samme tre elementene finner vi på generelt grunnlag at det kan være biologisk plausibelt at de medfødte misdannelsene hos et flertall av barna kan skyldes forstyrrelser i genuttrykket, som kunne arves fra far gjennom genomisk imprinting. Det er imidlertid ikke dokumentert at så er tilfelle, og det er heller ikke dokumentert at slike mekanismer kan forstyrres av RF-eksponering eller andre former for miljøeksponering. I vurderingen er det også lagt en viss vekt på at de sannsynlige eksponeringsdosene på KNM Kvikk ligger på nivåer hvor vi har liten eller ingen dokumentasjon på aktuelle helseeffekter fra epidemiologiske studier.

**Konklusjonen til STAMI blir derfor nonpositiv (ikke-konklusiv); det er ikke direkte dokumentasjon som støtter hypotesen om at barnas helseskader skyldes eksponeringsfaktorer om bord på KNM Kvikk, men vi kan heller ikke avvise hypotesen.**

Ytterligere holdepunkter kan bare skaffes til veie ved å generere ny kunnskap gjennom forskning. Med dette utgangspunktet kan vi ikke anslå sannsynligheten for at noe vi ikke vet i dag, i virkeligheten er tilfelle.

## 9. Behov og muligheter for videre oppfølging

I kapittel 5 er utredningen av KNM Kvikksaken relatert til utredning og oppfølging av reaktive cluster. Det er naturlig å ta stilling til om utredningen bør utvides, og om erfaringene tilsier oppfølging i form av spesiell overvåking og forskning.

I løpet av KNM Kvikksaken har ca. 75 familier med barn som har medfødte misdannelser eller andre sykdomstilstander med tilknytning til fosterperiode, fødsel eller tidlig barnealder kontaktet VSD/Helseavdelingen. Det har kommet fram at mange er bekymrede eller usikre på årsakene til barnas sykdomstilstander, fremtidige konsekvenser o.a. Disse familiene er en av målgruppene for denne rapporten, og det er avtalt med FD at rapporten skal distribueres til disse. En mulighet for å få avklaring for disse familiene, er å ta opp spørsmålet om dysmorfologisk utredning med lege eller annet helsepersonell som følger opp barna. Slike utredninger tilbys på avdelinger for medisinsk genetik på regionsykehusene, og kan gi avklaringer som er viktige for familiene (Aarskog *et al* 2000).

Det er påvist et cluster av klumpfot, pes equinovarus, blant fedre som tjenestegjorde på KNM Kvikk. Med viktige forbehold har vi ikke indikasjoner på at dette gjenspeiler seg generelt i Marinen. STAMI anbefaler at spørsmålet om spesiell overvåking av pes equinovarus vurderes av Medisinsk fødselsregister, med utgangspunkt i KNM Kvikksaken.

KNM Kvikksaken og utredningen av denne synliggjør den fortsatte mangelen på kunnskap om årsaksforhold til vanlig forekommende medfødte misdannelser. Både i toksikologiske og epidemiologiske fagkretser har behovet for nytenkning i forskningen blitt formulert. Vurdert etter et tradisjonelt paradigme er det lite eller ingenting som indikerer at fedrenes eksponeringsforhold om bord på KNM Kvikk er årsak til barnas helseskader. Vurderingen av mulige andre mekanismer, som genomisk imprinting, kan ikke trekkes langt pga. mangel på basale kunnskaper. Basal forskning på dette området kan tenkes å kaste lys over cluster av medfødte misdannelser som til nå er uforklarte. I kapittel 8.4.4.2 har STAMI gjengitt noen spørsmål som har blitt formulert og som er relevante for KNM Kvikksaken: Hva betyr feilregulering av genomisk imprinting for forholdsvis vanlig forekommende perinatale utfall som vekstretardasjon, dysfunksjon av morkake, og mange medfødte misdannelser? Hvilken rolle kan fedres eksponeringer spille? Hvilke verktøy kan være nyttige for å forske på dette området i epidemiologiske studier? Det ligger utenfor denne rapporten å skissere mulige veier, men det er viktig å peke på at slik forskning kan ha en relevans for KNM Kvikksaken.

KNM Kvikksaken har gjennom hele sin flerårige historie demonstrert problemene ved at det ikke er pålitelige referansematerialer å vise til. Medisinsk fødselsregister er et velrenommert kvalitetsregister, men har ikke pålitelige data for en del misdannelsesformer. De viktigste grunnene til dette er lette å identifisere. Flere av misdannelsene til barna i KNM Kvikksaken er slike hvor data i fødselsregisteret er mangelfulle. Behovet for å ha et mer pålitelig sammenligningsgrunnlag har bl.a. vært påpekt av Interessegruppen, Forsvarsdepartementet, Medisinsk fødselsregister og Statens strålevern i forbindelse med KNM Kvikksaken. Det ligger et prosjektforslag fra Statens institutt for folkehelse i Sosial- og helsedepartementet som kan dekke opp det udekte behovet for referanseforekomst som har vært synliggjort i KNM Kvikksaken. Dette forslaget er knyttet opp mot Mor og barnundersøkelsen (Norsk nyfødkohort) som nå pågår. Forslaget går ut på å følge 10 000 nyfødte opp til skolealder, med en standardisert medisinsk undersøkelse ved ett års alder og ved syv års alder. Barn med misdannelser eller mistanke om dette vil undersøkes av en barnelege knyttet til prosjektet, og det vil være et opplegg for mulig vurdering av dysmorfolog og andre spesialister. Prosjektet vil være prospektivt og dermed tidkrevende. Det er anslått et budsjett på 4,5 millioner kroner for første driftsår. Nærmere detaljer og protokoll for prosjektet er så vidt vites ikke utarbeidet. STAMI foreslår at det bevilges penger til prosjektet slik at det kan komme i drift. I lys av

KNM Kvikksaken mener STAMI at Medisinsk fødselsregister bør komme tungt inn i prosjektet, bl.a. for å kunne forholde metoder og resultater i prosjektet opp mot rutineprosjektene for registrering av medfødte misdannelser i Medisinsk fødselsregister. Med bakgrunn i KNM Kvikksaken vil STAMI også foreslå at det vurderes å inkorporere utredning av foreldrenes miljø- og yrkeseksponeringer i prosjektet.

Det har i løpet av KNM Kvikksaken vært reist flere forslag om forskningsprosjekter blant personell i Marinen.

Et av forslagene kan ses på som en forlengelse av den registerundersøkelsen Medisinsk fødselsregister gjennomførte på perinatal helse blant personell med sjøtjeneste i Sjøforsvaret (Medisinsk fødselsregister 1998), og den oppfølgingen som nå er gjennomført blant barn av personell med sjøtjeneste i Marinen og som er rapportert i vedlegg E. Medisinsk fødselsregister har pekt på problemene med bortfall i personellregistrene og med mangelfulle data på detaljer i tjenesteforhold som kunne muliggjort etablering av en eksponeringsmatrise. En slik eksponeringsmatrise ville kunne være et verktøy for å avdekke eventuelle risikofaktorer i tjenesten. Begge disse manglene er fortsatt til stede, men bortfallet ser nå stort sett ut til å være begrenset til utskrevne menige med tjeneste før 1987. Det vil sannsynligvis være mulig å etablere mer komplette lister og skaffe til veie informasjon som danner grunnlag for en eksponeringsmatrise. Noe av data kan sannsynligvis skaffes til veie ad elektronisk vei, for eksempel oversikt over utskrevne menige med tjeneste etter 1987 som fins i registeret FIS/P-Vernedata; muligens vil også ytterligere raffinering av søkekommandoer i FIS/P-SJØ identifisere ytterligere personell med sjøtjeneste (se vedlegg E for mer informasjon). Det er imidlertid lite sannsynlig at en oversikt over menige med tjeneste før 1987, og grunnlagsdata for en eksponeringsmatrise, kan skaffes til veie på annen måte enn tidkrevende manuell søking. Slike manuelle prosedyrer må sannsynligvis revurderes underveis ettersom man får mer kunnskap om tilgjengelig informasjon, koder, tidsmessige endringer i systemene o.a. Dette arbeidet vil sannsynligvis være svært tidkrevende, og det er ikke gitt på forhånd at kvaliteten på data vil være brukbar, enn si god. Et annet ankepunkt er muligheten for at materialet vil være så lite at oppfølging av hypotesene fra KNM Kvikksaken ikke er mulig på en meningsfull måte. Resultatene i vedlegg E kan brukes som eksempel: Det er registrert 23 tilfelle av klumpfot i Marinen. Selv om flere av disse tilfellene skulle skjule seg i et lite skikt av personell som var høyeksponert for RF-felt ville variansen i estimatet på assosiasjon være så stort at konfidensintervallene ville bli vide, og vurderingen av årsakssammenheng ville være belemret med en usikkerhet.

Et annet forslag er å følge menn med tjeneste på MTB prospektivt for å undersøke sædkvalitet og analysere sammenhengen med eksponeringer og forhold om bord. Dersom et slikt prosjekt gikk over så lang tid at man kunne måle sædkvalitet både etter tre måneder eller mer med sjøtjeneste, og etter tre måneder eller mer uten tjeneste, kunne deltakerne brukes som egen kontroll i analysene (deltakerne ville både være eksponerte og ueksponerte i lange nok perioder). Et slikt opplegg måtte ta hensyn til biologien og forsinkelsen som er mellom eksponering og eventuelle effekter av eksponering manifestert i modne sædceller (se kapittel 6.2.2.1 i vedlegg A og kapittel 8.2.3.2). Et ankepunkt er at prosjekter med flere sædprøver erfaringsmessig er belemret med lav deltakelse og stort frafall, frafallet kan i tillegg være selektivt ved å være mer omfattende blant de som har fått påvist normal sædkvalitet i utgangspunktet. Et annet metodisk problem er at sædkvalitet er en funksjon av bl.a. samleiehyppighet. Dette kan man ta høyde for i de fleste sammenhenger ved å justere for det i analysene, men kanskje ikke i en studie hvor det må antas at eksponeringsstatus (om bord eller hjemme) og samleiehyppighet vil være sterkt korrelert. Et viktigere ankepunkt er at uansett resultater i en slik studie vil det være vanskelig å knytte dem opp mot KNM Kvikksaken: Standardmål på sædkvalitet vil være lite informative mht. til mulige eksponeringseffekter hos avkommet. Utfallsparametere i sædprøver utvikles metodisk (se

Lähdetie 1995 og Wyrobek 1993), men uten å kunne knytte dette opp til mer spesifikke hypoteser for skademekanismer ville man lete i blinde. Vi har ikke den kunnskapen som skal til i dag for å vite hva vi skulle lete etter.

STAMI vil ikke foreslå noen av disse to prosjektene. Samtidig har arbeidet med KNM Kvikksaken vist at det er en mangel på epidemiologiske studier hvor gruppene av menn som er tilnærmet like høyt eksponert for RF-felt som på KNM Kvikk, både er store nok og mulige å identifisere (skille fra laveksponerte grupper). STAMI ser ubetinget verdien av å gjennomføre en analytisk epidemiologisk studie på ulike utfall i graviditet og ved fødselen (for eksempel spontanabort, svangerskapsvarighet, fødselsvekt, forhold ved morkake og fosterhinner, klumpfot og andre misdannelser), relatert til fars RF-eksponering i relevante perioder. En av utfordringene i en slik studie ville være å sikre eksponeringsgradienter med deltakelse av ueksponerte/laveksponerte og et tilstrekkelig antall høyeksponerte. Det siste vil være vanskelig å oppnå, spesielt for de mest sjeldne av de nevnte utfallene. Man kunne undersøke muligheten for å oppnå en tilstrekkelig stor andel høyeksponerte ved å se ut over Sjøforsvaret, for eksempel i et internasjonalt prosjekt og/eller inkludere andre yrkeskategorier (Flyvåpenet, fysioterapeuter o.a.). Kunnskapsutviklingen går fort, og man burde organisere prosjektet på en slik måte at eventuelle mekanistiske hypoteser om påvirkning av genomisk imprinting og gen-miljø interaksjon kunne integreres. Dette ville sannsynligvis kreve deltakelse av personer med kompetanse på bl.a. genetisk epidemiologi, molekylær epidemiologi og bruk av biologiske markører i epidemiologiske studier, foruten et spekter av fagpersoner fra ulike disipliner i utgangspunktet. Et slikt prosjekt ville være ressurskrevende og stort, og burde ubetinget kvalitetssikres ved å søke om midler fra etablerte kilder for forskningsfinansiering. Muligheten for et internasjonalt prosjekt kunne kartlegges i WHO's internasjonale EMF-prosjekt (se kapittel 7.3.2 i vedlegg B).

## ***10. English summary***

In 1999, the Norwegian Ministry of Defense gave an assignment to the National Institute of Occupational Health (NIOH) in order to assess an alleged disease cluster. A group of men who had served aboard a Royal Norwegian Navy vessel (KNM Kvikk) had subsequently fathered a number of children with clubfoot and other congenital malformations. Being the Navy's electronic-warfare transmitting vessel, a particular 750W high-frequency transmitter onboard KNM Kvikk became the prime culprit. The most important part of the NIOH assignment was to investigate and assess potential causes of the malformations, and particularly whether radio-frequent fields, or other exposures onboard the vessel, were involved as possible causal agents. NIOH has worked in close contact with the parties involved, and in cooperation with different institutions and expertise in Norway and abroad. The NIOH conclusions are based on exposure assessments, in particular the fathers' exposure to radio-frequent fields and other environmental agents; the results of dysmorphological investigations and cluster assessment of the congenital malformations and developmental conditions among the children; and review of the literature on developmental toxicity and health effects from radio-frequent fields and other relevant agents. The children have a multitude of developmental disorders, but three cases of clubfoot (talipes equinovarus) have been identified, which is clearly in excess of expectation. NIOH does not find direct evidence in support of a causal relation between paternal or maternal exposure and the children's malformations. However, in a biologic sense, there is some plausibility in the hypothesis that malformations with, as yet, unknown etiology might be caused by disturbances in genetic expression, inherited from the father. Adverse outcomes could be inherited by means of disturbances in genomic imprinting that would not necessitate injury to paternal DNA. The current state of knowledge is far too limited to indicate whether such mechanisms are truly engaged, and, if so, whether radio-frequent fields or other environmental exposures have any influence. Hence, the NIOH conclusion is non-positive (non-conclusive); there is no direct documentation in support of a hypothesis of causality, but neither can it be refuted. The whole matter and earlier reporting is discussed and assessed in the current report, and suggestions as to follow-up in research projects are forwarded. The report includes a register-based analysis on prevalences of congenital malformations and other perinatal outcomes among the offspring of personnel who had sea duty in the Navy, compared to the general population.

**Key words:** clubfoot; congenital malformations; ethylene-based glycol ethers; literature review; male-mediated developmental toxicity; occupational exposure; radio-frequent fields

## *11. Litteraturliste*

- Aalen OO. Opphopning av sykdomstilfelle. Noen statistiske betraktninger. Tidsskr Nor Lægeforen 1986;106:761—3.
- Aarskog D, Njølstad PR, Bjerknes R. Klinisk dysmorfologi: En oversikt. *Pediatrisk Endokrinologi* 2000;14:29—37.
- Adey WR. Joint action of environmental nonionizing electromagnetic fields and chemical pollution in cancer promotion. *Environ Health Perspect* 1990;86:297—305.
- Adey WR. Biological effects of electromagnetic fields. *J Cell Biochem* 1993;51:410—6.
- Arbuckle TE, Sever LE. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature. *Crit Rev Toxicol* 1998;28:229—70.
- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42:677—93.
- Barton SC, Ferguson-Smith AC, Fundele R, Surani MA. Influence of paternally imprinted genes on development. *Development* 1991;113:679—87.
- Bellvé AR. Introduction: the male germ cell; origin, migration, proliferation and differentiation. *Sem Cell Dev Biol* 1998;9:379—91.
- Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters: the art of being responsibly responsive. *Am J Epidemiol* 1990;132 Suppl 1:S48—S52.
- Bergsjø P, Irgens LM, Lie RT (red). Special issue: The Norwegian Medical Birth Registry. Thirty years of population-based registration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:433—522.
- Berman E, Carter HB, House D. Tests of mutagenesis and reproduction in male rats exposed to 2450 MHz (CW) microwaves. *Bioelectromagnetics* 1980;1:65—76.
- Bishop JB, Witt KL, Sloane RA. Genetic toxicities of human teratogens. *Mutat Res* 1997;396:9—43.
- Blagitko N, Schulz U, Schinzel AA, Ropers H-H, Kalscheuer VM.  $\gamma$ 2-COP, a novel imprinted gene on chromosome 7q32, defines a new imprinting cluster in the human genome. *Hum Mol Genet* 1999;8:2387—96.
- Blakeslee TJ. Congenital idiopathic talipes equinovarus (clubfoot). Current concepts. *Clin Podiatr Med Surg* 1997;14:9—56.
- Bower C, Norwood F, Knowles S, Chambers H, Haan E, Chan A. Amniotic band syndrome: a population-based study in two Australian states. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7:395—403.
- Branch S, Chernoff N, Brownie C, Francis BM. 5-AZA-2'-deoxycytidine-induced dysmorphogenesis in the rat. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999;19:329—38.
- Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999;59:182—204.
- Brent RL, Beckham DA, Landel CP. Clinical teratology. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:201—11.
- Brinkworth MH, Nieschlag E. Association of cyclophosphamide-induced male-mediated, foetal abnormalities with reduced paternal germ-cell apoptosis. *Mutat Res* 2000;447:149—54.
- Brodeur P. The zapping of America: microwaves, their deadly risk, and the cover-up. New York;Norton;1977: pp. 132—52.
- Brusick D, Albertini R, McRee D, Peterson D, Williams G, Hanawalt P, Preston J. Genotoxicity of radiofrequency radiation. *Environ Molecul Mutagen* 1998;32:1—16.



- Burdeshaw JA, Schaffer S. Factors associated with the incidence of congenital anomalies: a localized investigation. EPA report 600/1-77/016. EPA;1977.
- Caldwell GG. Twenty-two years of cancer cluster investigations at the Centers for Disease Control. Am J Epidemiol 1990;132 Suppl 1:S43—S47.
- Carlo GL, Jenrow RS. Scientific progress – wireless phones and cancer: current state of science. Medscape General Medicine 31. juli 2000. Tilgjengelig på:  
<http://medscape.com/Medscape/GeneralMedicine/journal/2000/v02.n04/mgm0731.carl/mgm07>
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. Teratology 1998;58:251—7.
- Chandley AC. On the parental origin of de novo mutation in man. J Med Genet 1991;28:217—23.
- Charatan F. Research claiming link between electromagnetic fields and cancer deemed fraudulent. Br Med J 1999;319:337.
- Chesney D, Barker S, Miedzybrodzka Z, Haites N, Maffulli N. Epidemiology and genetic theories in the etiology of congenital talipes equinovarus. Bull Hosp Jt Dis 1999;58:59—64.
- Christianson C, Huff D, McPherson E. Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios. Am J Med Genet 1999;86:430—3.
- Chung CS, Myrianthopoulos NC. Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11:1—22.
- Cohen BH, Lilienfeld AM, Kramer AM, Hyman LCC. Parental factors in Down's syndrome: results of the second Baltimore case control study. I: EB Hook & IH Porter (red) Population cytogenetics — Studies in humans. New York; Academic Press:1977, pp. 301—52.
- Cohen MM Jr. Syndromology: an updated conceptual overview. VIII. Deformations and disruptions. Int J Oral Maxillofac Surg 1990;19:33—7.
- Colie CF. Male mediated teratogenesis. Reprod Toxicol 1993;7:3—9.
- Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. Science 1994;266:1508—18.
- Czeizel AE Intödy Z, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? BMJ 1993a;306:499—503.
- Czeizel AE, Vitez M, Kodaj I, Lenz W. Study of isolated apparent amniogenic limb deficiency in Hungary, 1975 – 1984. Am J Med Genet 1993b;46:372—8.
- Czerski P, Manikowska-Czerska E, Leach WM. Effects of 2450 MHz microwave radiation on meiosis and reproduction in male mice. Radiation Protection Practice, 7<sup>th</sup> International IRPA Congress, Sydney, Australia, April 1988. Sydney: Pergamon Press 1988;3:1623—6.
- Daels J. Microwave heating of the uterine wall during parturition. Obstet Gynecol 1973;42:76—9.
- Daels J. Proceedings: microwave heating of the uterine wall during parturition. J Microw Power 1976;11:166—7.
- Danielsson LG. Incidence of congenital clubfoot in Sweden. 128 cases in 138,000 infants 1946-1990 in Malmö. Acta Orthop Scand 1992;63:424—6.
- Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas ÖC, Celik MS. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. Urol Res 1999;27:219—23.
- Davis RL, Mostofi FK. Cluster of testicular cancer in police officers exposed to hand-held radar. Am J Ind Med 1993;24:231—3.

- Dellarco VL. Genetic anomalies in mammalian germ cells and their significance for human reproductive and developmental risk. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:5—11.
- Dellarco VL, Shourbaji AG, Kimmel GL, Rutledge JC, Generoso WM. Fetal anomalies produced from exposure to zygotes or early cleavage embryos to 5-azacytidine. *Teratology* 1992;45:504.
- de Pomerai D, Daniells C, David H, Allan J, Duce I, Mutwakil M, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, Jones D, Candido P. Non-thermal heat shock response to microwaves. *Nature* 2000;405:417—8.
- De Wals P. Investigation of clusters of adverse reproductive outcome, an overview. *Eur J Epidemiol* 1999;15:871—5.
- Dietz FR. On the pathogenesis of clubfoot. *Lancet* 1985;i:388—90.
- Direktoratet for arbeidstilsynet. Endringer i Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære 1984. Veiledning til Arbeidsmiljøloven. Vedlegg til best.nr. 361. Oslo;Direktoratet for arbeidstilsynet:1988.
- Doerksen T, Trasler JM. Developmental exposure of male germ cells to 5-azacytidine results in abnormal preimplantation development in rats. *Biol Reprod* 1996;55:1155—62.
- Dolk H. The role of the assessment of spatial variation and clustering in environmental surveillance of birth defects. *Eur J Epidemiol* 1999;15:839—45.
- Drijver M, Woudenberg F. Cluster management and the role of concerned communities and the media. *Eur J Epidemiol* 1999;15:863—9.
- Dunn PM. Pathogenesis of clubfoot. *Lancet* 1985;i:635—6.
- Ebbehøj N. Vedrørende forekomsten af klumpfod blandt børn af personalet på Flyvestation Værløse. København; Rigshospitalet:1994 (upublisert notat, 3 sider).
- EC (European Commission). Public health and safety at work, non-ionizing radiation: sources, exposure and health effects. I McKinley AF (red): Directorate General V, Employment, Public Relations, and Social Affairs. Luxembourg;European Commission:1996.
- Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986;6:563—82.
- Edwards MJ. Apoptosis, the heat shock response, hyperthermia, birth defects, disease and cancer. Where are the common links? *Cell Stress Chaperones* 1998;3:213—20.
- Edwards MJ, Gray CH, Beatson J. Retardation of brain growth of guinea pigs by hyperthermia: effect of varying intervals between successive exposures. *Teratology* 1984;29:305—12.
- Edwards MJ, Shiota K, Smith MS, Walsh DA. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol* 1995;9:411—25.
- Edwards MJ, Walsh DA, Li Z. Hyperthermia, teratogenesis and the heat shock response in mammalian embryos in culture. *Int J Dev Biol* 1997;41:345—58.
- Eng C, Herman JG, Baylin SB. A bird's eye view of global methylation. *Nature Genet* 2000;24:101—2.
- Erickson JD. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta Birth Defects Case-Control Study. *Teratology* 1991;43:41—51.
- Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implications for human disease. *Am J Pathol* 1999;154:635—47.
- Feil R, Khosla S. Genomic imprinting in mammals: an interplay between chromatin and DNA methylation? *Trends Genet* 1999;15:431—5.
- Ferguson LR, Ford JH. Overlap between mutagens and teratogens. *Mutat Res* 1997;396:1—8.
- Fink JM, Wagner JP, Congleton JJ, Rock JC. Microwave emission from police radar. *Am Ind Hyg Assoc J* 1999;60:770—6.

- Finley WH, Gustavson K-H, Hall TM, Hurst DC, Barganier CM, Wiedmeyer JA. Birth defects surveillance: Jefferson County, Alabama, and Uppsala County, Sweden. *South Med J* 1994;87:440—5.
- Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. State health department response to disease cluster reports: a protocol for investigation. *Am J Epidemiol* 1990;132 Suppl 1:S14—S22.
- Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:691—700.
- Garcia AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods, and results. *Am J Ind Med* 1998;33:232—40.
- Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of a case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 1990a;300:423—9.
- Gardner RL, Barton SC, Surani MAH. Use of triple tissue blastocyst reconstitution to study the development of diploid parthenogenetic primitive ectoderm in combination with fertilization-derived trophoctoderm and primitive endoderm. *Genet Res* 1990b;56:209—22.
- Gardner RL, Squire S, Zaina S, Hills S, Graham CF. Insulin-like growth factor-2 regulation of conceptus composition: effects of the trophoctoderm and inner cell mass genotypes in the mouse. *Biol Reprod* 1999;60:190—5.
- Generoso N, Cain K, Kirshan M, Huff S. Genetic lesions induced by chemicals in spermatozoa and spermatids of mice are repaired in the egg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:435—7.
- Gilbert WM, Brace RA. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol* 1993;17:150—7.
- Glaser ZR, Dodge CH. Biomedical aspects of radio frequency and microwave radiation: a review of selected Soviet, East European, and Western references. 1976. (Upublisert rapport som er gjengitt i databasen NIOSHTIC til National Institute for Occupational Safety and Health, kontrollnummer NIOSH-00115414).
- Goldsmith JR. Epidemiological studies of radio-frequency radiation: current status and areas of concern. *Sci Tot Environ* 1996;180:3—8.
- Goldsmith JR. Epidemiologic evidence relevant to radar (microwave) effects. *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 6:1579—87.
- Goud GN, Usha Rain MU, Reddy PP, Reddy OS, Rao MS, Saxena VK. Genetic effects of microwave radiation in mice. *Mutat Res* 1982;103:39—42.
- Goujard J. Clusters of birth defects: emergency and management. A review of some publications. *Eur J Epidemiol* 1999;15:853—62.
- Graham JM Jr, Edwards MJ, Edwards MJ. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998;58:209—21.
- Graham JM Jr, Jones KL, Brent RL. Contribution of clinical teratologists and geneticists to the evaluation of the etiology of congenital malformations alleged to be caused by environmental agents: ionizing radiation, electromagnetic fields, microwaves, radionuclides, and ultrasound. *Teratology* 1999;59:307—13.
- Greenberg M, Wartenberg D. Understanding mass media coverage of disease clusters. *Am J Epidemiol* 1990;132 Suppl 1:S192—S195.
- Gubéran E, Campana A, Faval P, Gubéran M, Sweetnam PM, Tuyn JWN, Usel M. Gender ratio of offspring and exposure to shortwave radiation among female physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:345—8.
- Ha M-C, Cordier C, Dananche B, Bergeret A, Mandereau L, Bruno F. Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup Hyg* 1996;2:417—21.

Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993;68:495—532.

Hayes RB, Brown LM, Pottern LM, Gomez M, Kardaun JW, Hoover RN, O'Connell KJ, Sutzman RE, Javadpour N. Occupation and risk for testicular cancer: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1990;19:825—31.

Health Council of The Netherlands: Radiofrequency Radiation Committee. Radiofrequency electromagnetic fields (300 Hz – 300 GHz): summary of an advisory report. *Health Phys* 1998;75:51—5.

Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970;25:745—57.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878—81.

Heynick LN, Polson P. Radiofrequency radiation and teratogenesis: a comprehensive review of the literature pertinent to air force operations. [Report AL/OE-TR-1996-0036]. Texas; Air Force Material Command, Brooks Air Force Base: 1996. Tilgjengelig på <http://www.brooks.af.mil/AFRL/HED/hedr/reports/teratology/home.html>

Hjollund NHI, Bonde JPE. Semen analysis of personnel operating military radar equipment. *Reprod Toxicol* 1997;11:897.

Hjollund NHI, Bonde JPE, Kold Jensen T, Brink Henriksen T, Andersson A-M, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Male mediated spontaneous abortion. A follow-up study of spouses to stainless steel welders. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:187—92.

ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection). ICNIRP Statement: Health issues related to the use of hand-held radiotelephones and base transmitters. *Health Phys* 1996;70:587—93.

ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494—522.

IEEE Standards Coordinating Committee 28 on Non-Ionizing Radiation Hazards. Standard for safety levels with respect to human exposure to radio frequency electromagnetic fields, 3 KHz to 300 GHz (ANSI/IEEE C95.1-1991). New York; Institute of Electrical and Electronics Engineers:1992.

IEGMP (Independent Expert Group on Mobile Phones). Mobile phones and health. Chilton; NRPB:2000. <http://www.iegmp.org.uk/IEGMPtxt.htm> .

Imrie AH. Pelvic short wave diathermy given inadvertently in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:91—2.

Indulski JA, Makowiec-Dabrowska T, Zmyslony M, Siedlecka J. [Electromagnetic poles and reproduction]. *Med Pr* 1997;48:585—603.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Environmental Health Criteria 115. Geneva; IPCS, World Health Organization:1990.

IRPA/INIRC (International Radiation Protection Agency/International Non-Ionizing Radiation Committee). Guidelines on limits of exposure to radiofrequency electromagnetic fields in the frequency range from 100 kHz to 300 GHz. *Health Phys* 1988;54:115—23.

Irgens LM. Svangerskapsavbrudd etter prenatal diagnostikk — meldeplikt og meldesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993;113:3124—5.

Irgens LM, Baste V, Wiik P, Halleraker JH, Lie RT. Clubfoot in offspring of servicemen in the Royal Norwegian Navy. *Teratology* 1998;57:34.

Irgens Å, Krüger K, Skorve AH, Irgens LM. Birth defects and paternal occupational exposure. Hypotheses tested in a record linkage based data set. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:465—70.

Jensh RP. Behavioral teratologic studies using microwave radiation: is there an increased risk from exposure to cellular phones and microwave ovens? *Reprod Toxicol* 1997;11:601—11.

- Johanson G. Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Crit Rev Toxicol* 2000;30:307—45.
- Johnson L, Lebovitz RM, Samson WK. Germ cell degeneration in normal and microwave-irradiated rats: potential sperm production rates at different developmental steps in spermatogenesis. *Anat Rec* 1984;209:501—7.
- Jue K, Bestor TH, Trasler JM. Regulated synthesis and localization of DNA methyltransferase during spermatogenesis. *Biol Reprod* 1995;53: 561—9.
- Juutilainen J, de Seze R. Biological effects of amplitude-modulated radiofrequency radiation. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:245—54.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983a;308:424—31.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (second of two parts). *N Engl J Med* 1983b;308:491—7.
- Khillare B, Behari J. Effects of amplitude-modulated radiofrequency radiation on reproductive patterns in rats. *Electro Magneto Biol* 1998;17:43—55.
- Kimmel CA, Generoso WM, Thomas RD, Bakshi KS. A new frontier in understanding the mechanisms of developmental abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;119:159—65.
- King RWP. The electric field induced in the human body when exposed to electromagnetic fields at 1—30 MHz on shipboard. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:747—51.
- Kogevinas M, Sala M. Pesticides and congenital malformations — how many studies will it take to reach a conclusion? *Scand J Work Environ Health* 1998;24:445—7.
- Kolmodin-Hedman B, Hansson Mild K, Jönsson E, Andersson M-C, Eriksson A. Health problems among operators of plastic welding machines and exposure to radiofrequency electromagnetic fields. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:243—7.
- Kowalczyk CI, Saunders RD, Stapleton HR. Sperm count and sperm abnormality in male mice after exposure to 2.45 GHz microwave radiation. *Mutat Res* 1983;122:155—61.
- Kristensen P. Parental exposure, adverse pregnancy and offspring effects — perspectives in developmental epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:541—9.
- Kristensen P, Irgens LM. Clusters of anophthalmia: no link with benomyl in Norway (Letter). *Br Med J* 1994;308:205—6.
- Kristensen P, Eilertsen E, Einarsdóttir E, Haugen AA, Skaug V, Øvrebø S. Fertility in mice after prenatal exposure to benzo[a]pyrene and inorganic lead. *Environ Health Perspect* 1995;103:588—90.
- Krupp JH, Heynick LN, Polson P. Critical review of selected topics on biological effects of radiofrequency radiation. Proceeding; workshop on radiofrequency radiation bioeffects, September 1984. JC Mitchell (red): Brooks Air Force Base, Texas USAF School of Aerospace Medicine 1985:pp. 55—84.
- Källén B, Malmquist G, Moritz U. Delivery outcome among physiotherapists in Sweden: is non-ionizing radiation a fetal hazard? *Arch Environ Health* 1982;37:81—5.
- Lai H, Singh NP. Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1995;16:207—10.
- Lai H, Singh NP. Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol* 1996;69:513—21.
- Lai H, Singh NP. Melatonin and spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1997;18:446—54.

- Lancranjan I, Maicanescu M, Rafaila E, Klepsch I, Popescu HI. Gonadic function in workmen with long-term exposure to microwaves. *Health Phys* 1975;29:381—3.
- Larsen AI. Congenital malformations and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among Danish physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:318—23.
- Larsen AI, Olsen J, Svane O. Gender-specific reproductive outcome and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:324—9.
- Lary JM, Conover DL, Johnson PH, Hornung RW. Dose-response relationship between body temperature and birth defects in radiofrequency-irradiated rats. *Bioelectromagnetics* 1986;7:141—9.
- Lebovitz RM, Johnson L. Testicular function of rats following exposure to microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 1983;4:107—14.
- Lebovitz RM, Johnson L. Acute, whole body microwave exposure and testicular function of rats. *Bioelectromagnetics* 1987;8:37—43.
- LeFebvre L, Viville S, Barton SC, Ishino F, Keverne FB, Surani MA. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene Mest. *Nat Genet* 1998;20:163—9.
- Lewis SE. Life cycle of the mammalian germ cell: implication for spontaneous mutation frequencies. *Teratology* 1999;59:205—9.
- Li E. The mojo of methylation. *Nature Genet* 1999;23:5—6.
- Lie RT, Heuch I, Irgens LM. Maximum likelihood estimation of the proportion of congenital malformations using double registration systems. *Biometrics* 1994;50:433—44.
- Liu YH, Li XM, Zou RP, Li FB. Biopsies of human testes receiving multiple microwave irradiation: an histological and ultramicroscopical study. *J Bioelect* 1991;10:213—30.
- Liutov VV, Zuev VG, Ushakov IB. [The electromagnetic factor in military work: the potential exposure risk]. *Voен Med Zh* 1998;319:69—73.
- Lockey JE, Lemasters GK, Keye WR Jr (red.). *Reproduction: the new frontier in occupational and environmental health research*. New York: Alan R Liss;1984.
- Logue JN, Hamburger S, Silverman PM, Chiacchierini RP. Congenital anomalies and paternal occupational exposure to shortwave, microwave, infrared, and acoustic radiation. *J Occup Med* 1985;27:451—2.
- Lowery MC, Au WW, Adams PM, Whorton EB Jr, Legator MS. Male-mediated behavioural abnormalities. *Mutat Res* 1990;229:213—29.
- Lähdtie J. Occupation- and exposure-related studies on human sperm. *J Occup Environ Medicine* 1995;37:922—30.
- Maes A, Collier M, Slaets D, Verschaeve L. Cytogenetic effects of microwaves from mobile communication frequencies (954 MHz). *Electro Magnetobiol* 1995;14:91—8.
- Maes A, Collier M, Slaets D, Verschaeve L. 954 MHz microwaves enhance the mutagenic properties of mitomycin C. *Environ Mol Mutagen* 1996;28:26—30.
- Maes A, Collier M, Van Gorp U, Vandonkinck S, Verschaeve L. Cytogenetic effects of 935.2 MHz (GSM) microwaves alone and in combination with mitomycin C. *Mutat Res* 1997;393:151—6.
- Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *J Clin Invest* 2000;105:247—52.
- Malyapa RS, Ahearn EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti Roti JL. Measurements of DNA damage after exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. *Radiat Res* 1997a;148:608—17.

- Malyapa RS, Ahearn EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti Roti JL. Measurement of DNA damage after exposure to electromagnetic radiation in the cellular phone communication frequency band (835.62 and 847.74 MHz). *Radiat Res* 1997b;148:618—27.
- Malyapa RS, Ahearn EW, Bi C, Straube WL, LaRegina M, Pickard WF, Roti Roti JL. DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat Res* 1998;149:637—45.
- Mantiply ED, Pohl KR, Poppell SW, Murphy JA. Summary of measured radiofrequency electric and magnetic fields (10 kHz to 30 GHz) in the general and work environment. *Bioelectromagnetics* 1997;18:563—77.
- Marcickiewicz J, Chazan B, Niemiec T, Sokolska G, Troszynski M, Luczak M, Szmigielski S. Microwave radiation enhances teratogenic effect of cytosine arabinoside in mice. *Biol Neonat* 1986;50:75—82.
- Matthes R, Bernhardt J, Repacholi MH (red). Non-thermal effects of RF electromagnetic fields. Proceedings of Munich meeting, November 1996. ICNIRP Publication 3/97:1997.
- Mebus CA, Welsch F. The role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:98—109.
- Mebus CA, Welsch F, Working PK. Attenuation of 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity in the rat by simple physiological compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:110—21.
- Medisinsk Fødselsregister. Fødsler i Norge gjennom 30 år. Bergen; Medisinsk fødselsregister:1997.
- Medisinsk Fødselsregister. Rapport om perinatale helseproblemer hos barn av tjenestegjørende i Sjøforsvaret. Bergen; Medisinsk fødselsregister:1998. (Vedlegg F i: SFK. Mulig sammenheng mellom høyfrekvente elektromagnetiske felt og medfødte misdannelser. Rapport nr.: 633-71331-100-002. SFK/T-TKK-EMC&M. SFK:1998).
- Merritt JH, Kiel JL, Hurt WD. Considerations for human exposure standards for fast-rise-time high-peak-power electromagnetic pulses. *Aviat Space Environ Med* 1995;66:586—9.
- Michal F, Grigor KM, Negro-Vilar A, Skakkebæk NE. Impact of the environment on reproductive health: executive summary. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:159—67.
- Microwave News. Norwegians study possible RF/MW link to birth defects. *Microwave News* 1996; juli/august:12—3.
- Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ, Willett W, Jick SS, Jick H. Maternal heat exposure and neural tube defects. *J Am Med Assoc* 1992;268:882—5.
- Morison IM, Reeve AE. Insulin-like growth factor 2 and overgrowth: molecular biology and clinical implications. *Mol Med Today* 1998;4:110—5.
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991;7:45—9.
- Moulder JE. Cellular phone antennas and human health. <http://www.mcw.edu/gcrc/cop/cell-phone-health-FAQ/toc.html>.
- Murphy SK, Jirtle RL. Imprinted genes as potential genetic and epigenetic toxicology targets. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 1:5—11.
- Mutter GL. Role of imprinting in abnormal human development. *Mutat Res* 1997;396:141—7.
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Adachi H, Yamada T. [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono-alkyl ethers]. *Japan J Ind Health* 1979;21:29—35.
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Yamada T, Adachi H, Nishizawa T, Ozawa N, Nakaichi M, Okuda H, Minami K, Yamazaki K. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 1981;20:335—44.

- Nagao T, Fujikawa K. Modified susceptibility to teratogenesis in the offspring of male mice exposed to mutagens. *Congenital Anomalies* 1998;38:1—8.
- Nakamura H, Seto T, Nagase H, Yoshida M, Dan S, Ogino K. Effects of exposure to microwaves on cellular immunity and placental steroids in pregnant rats. *Occup Environ Med* 1997;54:676—80.
- Narod SA, Douglas GR, Nestmann ER, Blakey DH. Human mutagens: evidence from paternal exposure? *Environ Mol Mutagen* 1988;11:401—15.
- NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). Biological effects and exposure criteria for radiofrequency electromagnetic fields. NCRP Report No 86:1986.
- NCRP. Proceedings of the 1997 annual meeting of the National Council for Radiation Protection (NCRP). The pre- and postconception reproductive effects of exposure to radiation. Crystal City, VI, April 2-3, 1997. *Teratology* 1999;59:181—317.
- Nelson BK, Conover DL, Brightwell WS, Shaw PB, Werren D, Edwards RM, Lary JM. Marked increase in the teratogenicity of the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiofrequency radiation in rats. *Teratology* 1991;43:621—34.
- Nelson BK, Conover DL, Shaw PB, Werren DM, Edwards RM, Hoberman AM. Interactive developmental toxicity of radiofrequency radiation and 2-methoxyethanol in rats. *Teratology* 1994;50:275—93.
- Nelson BK, Conover DL. Experimental interactions of glycol ethers with chemical and physical agents: developmental toxicology. *Occup Hyg* 1996;2:1—6.
- Nelson BK, Conover DL, Shaw PB, Snyder DL, Edwards RM. Interactions of radiofrequency radiation on 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. *J Appl Toxicol* 1997a;17:31—9.
- Nelson BK, Conover DL, Krieg Jr EF, Snyder DL, Edwards RM. Interactions of radiofrequency radiation-induced hyperthermia and 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. *Bioelectromagnetics* 1997b;18:349—59.
- Nelson BK, Conover DL, Krieg Jr EF, Snyder DL, Edwards RM. Effect of environmental temperature on the interactive developmental toxicity of radiofrequency radiation and 2-methoxyethanol in rats. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:413—23.
- Nelson BK, Snyder DL, Shaw PB. Developmental toxicity interactions of salicylic acid and radiofrequency radiation on 2-methoxyethanol in rats. *Reprod Toxicol* 1999;13:137—45.
- Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, Dieterle S, Rosenwaks Z, Witkin SS. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum Reprod Update* 2000;6:149—59.
- Nishita Y, Yoshida I, Sado T, Takagi N. Genomic imprinting and chromosomal localization of the human *MEST* gene. *Genomics* 1996;36:539—42.
- O'Connor ME. Intrauterine effects in animals exposed to radiofrequency and microwave fields. *Teratology* 1999;59:287—91.
- O'Dell SD, Day INM. Molecules in focus: insulin-like growth factor II (IGF II). *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:767—71.
- Olshan AF. Lessons learned from epidemiologic studies of environmental exposure and genetic disease. *Environ Mol Mutagen* 1995;25 Suppl 26:74—80.
- Olshan AF, Faustman EM. Male-mediated developmental toxicity. *Reprod Toxicol* 1993;7:191—202.
- Olshan AF, Teschke K, Baird PA. Paternal occupation and congenital anomalies in offspring. *Am J Ind Med* 1991;20:447—75.
- Oswald J, Engemann S, Lane N, Mayer W, Olek A, Fundele R, Dean W, Reik W, Walter J. Active demethylation of the paternal genome in the mouse zygote. *Curr Biol* 2000;10:475—8.
- Oudiz DJ, Walsh K, Wiley LM. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) exposure of male mice produces a decrease in cell proliferation of preimplantation embryos. *Reprod Toxicol* 1993;7:101—9.



- Ouellet-Hellstrom R, Stuart WF. Miscarriage among female physical therapists who report using radio- and microwave-frequency electromagnetic radiation. *Am J Epidemiol* 1993;138:775—86.
- Pal'tsev IuP. [Present status and tasks of occupational regulations for radiofrequency of electromagnetic fields]. *Med Tr Prom Ekol* 1999;6:2—6.
- Panova ZI, Dobrev B, Israel M. [Menstrual and reproductive function and gynaecological morbidity of women working under conditions of high frequency electromagnetic fields]. *Hig Zdraveopazvane* 1979;22:43—8.
- Peacock PB, Simpson JW, Alford CA, Saunders F. Congenital anomalies in Alabama. *J Med Assoc State Alabama* 1971;41:42—50.
- Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM. Role of modulation on the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity in L929 cells. *Bioelectromagnetics* 1997;18:132—41.
- Pepersack JP. Rayonnement radar et médecine du travail: mise au point. *Cah Med Trav* 1975;12:181—95.
- Petrowicz O, Friedrich G. Nachkriegsuntersuchungen über Gesundheitsrisiken durch exzessive militärische Mikrowellenstrahlung. Was können diese Untersuchungen zur heutigen Risikobeurteilung elektromagnetischer Felder beitragen? *Biomed Tech* 1998;43 Suppl 1:220—2.
- Poynor DH, Lupkiewicz S, Sage SR, Carver VH, Kousseff BG, Lubs HA, Williams CA. Paternal exposure and the question of birth defects. *J Fla Med Assoc* 1997;84:323—6.
- Pryor JL, Hughes C, Foster W, Hales BF, Robaire B. Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:491—503.
- Quataert PK, Armstrong B, Berghold A, Bianchi F, Kelly A, Marchi M, Martuzzi M, Rosano A. Methodological problems and the role of statistics in cluster response studies: a framework. *Eur J Epidemiol* 1999;15:821—31.
- Reik W, Murrell A. Silence across the border. *Nature* 2000;405:408—9.
- Repacholi MH. Radiofrequency field exposure and cancer: What do the laboratory studies suggest? *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 6:1565—8.
- Repacholi MH (red). Low-level exposure to radiofrequency fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 1998;19:1—19.
- Repacholi MH, Cardis E. Criteria for EMF health risk assessment. *Radiat Prot Dosim* 1997;72:305—12.
- Robert E. Intrauterine effects of electromagnetic fields (low frequency, mid-frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999;59:292—8.
- Robertson KD, Jones PA. DNA methylation: past, present and future directions. *Carcinogen* 2000;21:461—7.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. Occupational exposure and defects of the central nervous system in offspring: a review. *Br J Ind Med* 1990;47:580—8.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. Mental retardation and parental occupation: a study on the applicability of job exposure matrices. *Br J Ind Med* 1993;50:945—54.
- Rosenthal DS, Beering SC. Hypogonadism after microwave radiation. *J Am Med Assoc* 1968;205:105—8.
- Rothenberg RB, Steinberg KK, Thacker SB. The public health importance of clusters: a note from the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol* 1990;132 Suppl 1:S3—S5.
- Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiol* 1990; 132 Suppl:S6—S13.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. I: Rothman KJ, Greenland S (red): *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia;Lippincott – Raven:1998, p. 13.
- Roux C, Elefant E, Gaboriaud G, Jaullery C, Gardette J, Dupuis R, Lambert D. Association of microwaves and ionizing radiation: potentiation of teratogenic effects in the rat. *Radiat Res* 1986;108:317—26.

- Rubin A, Erdman II WJ. Microwave exposure of the human female pelvis during early pregnancy and prior to conception — case reports. *Am J Phys Med* 1959;38:219—20.
- Rutledge JC, Generoso WM, Shourbaji A, Cain KT, Gans M, Oliva J. Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens. *Mutat Res* 1992;296:167—77.
- Saavedra D, Arteaga M, Tena M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann NY Acad Sci* 1997;837:126—37.
- Saavedra-Ontiveros D, Arteaga-Martínez M, Serrano-Medina B, Reynoso-Arizmendi F, Prada-Garay N, Cornejo-Roldán LR. Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratógenos. *Salud Publica Mex* 1996;38:3—12.
- Sankaranarayanan K, Yasuda N, Chakraborty R, Tusnady G, Czeizel AE. Ionizing radiation and genetic risks. V. Multifactorial diseases: a review of epidemiological and genetic aspects of congenital abnormalities in man and models on maintenance of quantitative traits in populations. *Mutat Res* 1994;317:1—23.
- Sarge KD, Cullen KE. Regulation of hsp expression during rodent spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:191—7.
- Sarkar S, Ali S, Behari J. Effect of low power microwave on the mouse genome: a direct DNA analysis. *Mutat Res* 1994;320:141—7.
- Saunders RD, Darby SC, Kowalczyk CI. Dominant lethal studies in male mice after exposure to 2.45 GHz microwave radiation. *Mutat Res* 1983;117:345—56.
- Saunders RD, Kowalczyk CI, Beechey CV, Dunford R. Studies of the induction of dominant lethals and translocations in male mice after chronic exposure to microwave radiation. *Int J Rad Biol* 1988;53:983—92.
- Schnitzer PG, Olshan AF, Erickson JD. Paternal occupation and risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995;6:577—83.
- Schrader SM, Langford RE, Turner TW, Breitenstein MJ, Clark JC, Jenkins BL, Lundy DO, Simon SD, Weyandt TB. Reproductive function in relation to duty assignments among military personnel. *Reprod Toxicol* 1998;12:465—8.
- Seringe R. Pied bot varus equin congenital. *Acta Orthop Belg* 1999;65:127—53.
- Sever LE. Congenital malformations related to occupational reproductive hazards. *Occup Med* 1994;9:471—94.
- SFK (Sjøforsvarets Forsyningskommando). Mulig sammenheng mellom høyfrekvente elektromagnetiske felt og medfødte misdannelser. Rapport nr.: 633-71331-100-002. SFK/T-TKK-EMC&M. SFK:1998.
- Shelby MD. Human germ cell mutagens. *Environ Mol Mutagen* 1994;23 Suppl 24:30—40.
- Shelby MD, Bishop JB, Mason JM, Tindall KR. Fertility, reproduction, and genetic disease: studies on the mutagenic effects of environmental agents on mammalian germ cells. *Environ Health Perspect* 1993;100:283—91.
- Shepard TH. Human teratogenicity. *Adv Pediatr* 1986;33:225—68.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. Baltimore; John Hopkins University Press:1995.
- Sigler AT, Lilienfeld AM, Cohen BH, Westlake JE. Radiation exposure in parents of children with mongolism (Down's syndrome). *Bull J Hopkins Hosp* 1965;117:374—99.
- Spandorfer SD, Graham SD, Forouzan I. Pregnancy outcome in active duty seagoing women. *Milit Med* 1996;161:214—6.
- Statistisk Sentralbyrå. Standard for gruppering av sykdommer – skader – dødsårsaker i offentlig norsk statistikk. 2. utgave. Oslo; Statistisk Sentralbyrå:1972.

- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Etude épidémiologique de l'oligoamnios associé aux malformations congénitales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990;19:947—53.
- Surani MA, Allen ND, Barton SC, Fundele R, Howlett SK, Norris ML, Reik W. Developmental consequences of imprinting of parental chromosomes by DNA methylation. *Phil Trans R Soc Lond B* 1990;326:313—27.
- Tas S, Lauwerys R, Lison D. Occupational hazards for male reproductive system. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:261—307.
- Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K. Effects of ultrasound, shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:196—201.
- Tikkanen J, Heinonen OP. Occupational risk factors for congenital heart disease. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:59—64.
- Tofani S, Agnesod G, Ossola P, Ferrini S, Bussi R. Effects of continuous low-level exposure to radiofrequency radiation on intrauterine development in rats. *Health Phys* 1986;51:489—99.
- Trasler JM. Origin and roles of genomic methylation patterns in male germ cells. *Sem Cell Dev Biol* 1998;9:467—74.
- Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures — reproductive risks. *Teratology* 1999;60:161—72.
- Trasler JM, Hales BF, Robaire B. A time course study of chronic paternal cyclophosphamide treatment in rats: effects on pregnancy outcome and the male reproductive and hematologic systems. *Biol Reprod* 1987;37:317—26.
- Törnqvist S. Paternal work in the power industry: effects on children at delivery. *J Occup Environ Health* 1998;40:111—7.
- Varma MM, Traboulay EA. Evaluation of dominant lethal test and DNA studies in measuring mutagenicity caused by non-ionizing radiation, I: Johnson C, Shore ML (red): *Biological Effects of Electromagnetic Waves. Proceedings of the USNC/URSI Annual Meeting, Boulder, Colorado 1975. DHEW Publication 77—8010, vol 1;1977:pp 386—96.*
- Verschaeve L, Maes A. Genetic, carcinogenic and teratogenic effects of radiofrequency fields. *Mutat Res* 1998;410:141—65.
- Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 1993;50:71—8.
- Wachsmann JT. DNA methylation and the association between genetic and epigenetic changes: relation to carcinogenesis. *Mutat Res* 1997;375:1—8.
- Walter JH Jr, Goss LR, Lazzara AT. Amniotic band syndrome. *J Foot Ankle Surg* 1998;37:325—33.
- Warkany J. *Congenital Malformations. 2<sup>nd</sup> Edition. Chicago IL;Chicago Year Book Medical Publisher:1975.*
- Wartenberg D. Should we boost or bust cluster investigations? *Epidemiology* 1995;6:575—6.
- Weinberg CR, Skjærven R, Wilcox AJ. Statistical evidence for shared transient causes of anatomically distinct birth defects. *Stat Med* 1996;15:2029—36.
- Weyandt TB, Schrader SM, Turner TW, Simon SD. Semen analysis of military personnel associated with military duty assignments. *Reprod Toxicol* 1996;10:521—8.
- WHO. *Electromagnetic fields (300 Hz to 300 GHz). Environmental Health Criteria 137. Geneva; World Health Organization:1993.*
- Wilson JG, Fraser FC. *Handbook of Teratology. 1. General Principles and Etiology. New York;Plenum Press:1977.*

Whorton MD. Adverse reproductive outcomes: the occupational health issue of the 1980s (Editorial). *Am J Public Health* 1983;73:15—6.

Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999;286:481—6.

Wyrobek AJ. Methods and concepts in detecting abnormal reproductive outcomes of paternal origin. *Reprod Toxicol* 1993;7 Suppl 1:3—16.

Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3:893—908.

*Vedlegg A*  
*Medfødte misdannelser*

## 6. Medfødte misdannelser

I dette vedlegget gis en mer omfattende gjennomgang av kunnskap om medfødte misdannelser enn i selve rapporten. Hovedpunktene er summarisk gjengitt i rapportens kapittel 6. Dette kapitlet er ikke en fullstendig gjennomgang av dagens kunnskap og hypoteser, men er knyttet opp til KNM Kvikksaken. Som konsekvens blir det fokusert på miljøeksponering og forstyrrelser i fosterutviklingen, og spesielt (men ikke bare) på mulige virkninger av fars eksponering. Det kan ikke sikkert utelukkes at kamuflasjemalinger som ble brukt om bord på KNM Kvik i en periode kan ha inneholdt spesielle løsemidler som kan skade forplantningsevne og fosterutvikling (se kapittel 8.2), så virkningene av disse løsemidlene blir også inkludert. Økt kroppstemperatur (hypertermi) er en mulig konsekvens av RF-eksponering, og virkninger på fosteret av hypertermi blir derfor tatt opp. Diagnostisk avgrensning, forekomst og årsaker til klumpfot blir også drøftet. Mulige termiske eller nontermiske virkninger av RF-eksponering tas opp i kapittel 7.3 og vedlegg B.

### 6.1 Inndeling, forekomst

#### 6.1.1 Avgrensning og inndeling

Medfødte misdannelser (congenital abnormalities/malformations) er ikke noe enhetlig begrep. En vanlig avgrensning er at det er strukturelle defekter, mikroskopiske eller makroskopiske, som oppstår *før* fødselen og som er til stede *ved* fødselen selv om de ikke nødvendigvis oppdages *før etter* fødselen (Czeizel et al 1993a). De patologiske prosessene som ligger til grunn kan være av forskjellig natur: Primære misdannelser, sekundær ødeleggelse av vev/organer som i utgangspunktet er utviklet normalt, deformering av strukturer, og uorganisert vevsvekst (dysplasier). Medfødte misdannelser er et snevrere begrep enn medfødte anomalier (congenital anomalies) som også dekker *funksjonelle* feil uten påvisbar strukturell defekt, samt biokjemisk/molekylære defekter (inborn errors of metabolism).

Vanligvis avgrenses begrepet medfødte misdannelser av klassifikasjonssystemer for diagnose. I Medisinsk fødselsregister i Norge brukes en modifisering av ICD-8 (Statistisk Sentralbyrå 1972). Medisinsk fødselsregister bruker definisjonen på tilstander i hovedgruppen medfødte misdannelser (ICD-8 740 – 759), av og til med tillegg av spesifiserte andre diagnoser (bl.a. svulster ved fødselen, bukbrokk og enkelte medfødte sykdommer i endokrine organer og stoffskiftesykdommer (Medisinsk fødselsregister 1997). I enkelte andre registre kan avgrensningen av medfødte misdannelser være en noen annen, for eksempel regnes lyskebrokk som medfødte misdannelse i det ungarske misdannelsesregisteret (Czeizel et al 1993a). Diagnosekriteriene er enda mer varierte, og ofte løsere, i spesifikke registreringsprosjekter, for eksempel det amerikanske Collaborative Perinatal Project (Chung & Myrianthopoulos 1975).

Det er ikke lett å bli enige om klare avgrensninger og definisjoner av spesifikke medfødte misdannelser, selv om det finnes standard referanseoversikter (Warkany 1975). Klumpfot er et godt eksempel: I dag brukes betegnelsen vanligvis om *pes equinovarus* (ICD-8 754.1, også kalt talipes equinovarus) som har forholdsvis klare diagnostiske kriterier (Blakeslee 1997). Det er forvirrende at klumpfotbetegnelsen av og til brukes om *pes equinovarus* pluss en mer sammensatt gruppe av medfødte fotstillingsfeil (alle diagnoser under kode 754 i ICD-8). Dette er ikke minst et problem i mange epidemiologiske studier. Problemene blir store når man skal gjøre kvantitative sammenligninger (se kapittel 6.1.2) og vurdere årsaksforholdene (se kapittel 6.2.6).

Alvorlige medfødte misdannelser er betegnelsen på kategorier som ofte er dødelige eller som medfører funksjonshemming hvis de ikke kan behandles effektivt (Czeizel et al 1993a). I

Norge er alvorlige medfødte misdannelser avgrenset til bestemte diagnosekoder (inkluderer bl.a. pes equinvarus) (Medisinsk fødselsregister 1997).

### 6.1.2 Forekomst

Heller ikke angivelser på forekomsten av medfødte misdannelser er basert på enhetlige kriterier. Forekomsten angis som prevalens per 100 (%), 1000 eller 10 000. *Nevneren* i prevalensen kan være alle levendefødte, eller alle levendefødte og dødfødte, og den kan omfatte alle fødte etter 28. svangerskapsuke eller også inkludere fødsler/aborter før 28. uke. *Nevneren* kan spille en vesentlig rolle for registrert forekomst, siden misdannelser er vanligere blant dødfødte og svært tidlig fødte. *Telleren* i prevalensen (tallet på misdannelser) kan variere etter hvilke sykdomstilstander som medregnes og hvilke diagnosekriterier som settes. Det vil avhenge av kvalitet på rutiner for tilmelding, videre av om registreringen skjer ved fødselen, eller også over en periode etter fødselen. Det siste kan bety mye for registrering av tilstander som ofte diagnostiseres eller manifesteres etter fødselen (for eksempel hjertemisdannelser og misdannelser i andre indre organer, og medfødt katarakt og andre misdannelser i sanseorganer). Det har også betydning om svangerskap som er avbrutt etter prenatal diagnose av misdannelse registreres og teller med.

Med så mange mulige divergenser i forutsetningene er det naturlig nok noe spillerom når reell prevalens for misdannelser skal vurderes. I litteraturen angis ganske forskjellige estimater, men ofte ligger de på ca. 5 – 8 % av alle levendefødte og dødfødte (Wilson & Fraser 1977, Sankaranarayanan *et al* 1994, Baird *et al* 1988), mens alvorlige misdannelser er anslått til 3% (Kalter & Warkany 1983a, Shepard 1986).

Medisinsk fødselsregister baserer seg på fødeavdelingens fødselsmeldinger for alle levendefødte og dødfødte, samt senaborter med en svangerskapsvarighet på over 16 uker. Svangerskap som er avbrutt etter prenatal diagnose av misdannelse skal registreres. Misdannelser som registreres har blitt diagnostisert og rapportert på fødeklinikken. Registrering av nevntall er i praksis komplett i Norge. Misdannelser som oppdages etter første leveuke registreres ikke, og det er også grunn til å anta at det er en viss underrapportering av selv godt synbare og alvorlige misdannelser (Lie *et al* 1994), videre at svangerskap som er avbrutt etter prenatal diagnose underrapporteres (Irgens 1993). I 1990 registrerte Medisinsk fødselsregister en misdannelsesprevalens på 3,6%, alvorlige misdannelser utgjorde 2,5% (Medisinsk fødselsregister 1997). Selv med de angitte svakhetene er Medisinsk fødselsregister ansett for å være et kvalitetsregister som har en utmerket internasjonal standard mht. overvåking og forskning (Bergsjø *et al* 2000, Kristensen 1999).

Det ungarske misdannelsesregisteret er et annet kvalitetsregister. Her registreres misdannelser blant dødfødte og levendefødte med oppfølging til ett års alder. Prevalensen for medfødte misdannelser var 6,5% i 1977 – 1981. Lyskebrokk (1,1%) var inkludert, og hoftedeaddsluksasjon hadde en (sannsynligvis reell) høy prevalens (1,4%) (Czeizel *et al* 1993a). Prevalensen av misdannelser av sentralnervesystemet var høyere enn i Medisinsk fødselsregister.

Det amerikanske Collaborative Perinatal Project er et eksempel på registrering av medfødte misdannelser i et intensivt prosjekt (Chung & Myrianthopoulos 1975). Registrert prevalens var på hele 15,8%. Her ble misdannelser registrert blant 46 689 dødfødsler og levendefødte som ble fulgt til syv års alder. I alt 383 ulike kategorier av misdannelser ble registrert. Ved siden av den intensive oppfølgingen skal det bemerkes at kriteriene for diagnose var vide: Både lyskebrokk (1,4%), sakralcyster, overtallige brystvorter og nævi (fødselsmerker) ble registrert. Prevalensen for enkelte kategorier var så høy at man kan mistenke løse kriterier for diagnosesetting (for eksempel hadde nær 3% av barna fått diagnostisert fotdeformiteter).

Med et flertydig diagnosebegrep er forekomsten av klumpfot ikke lett å anslå. I Malmö var forekomsten av klumpfot (pes equinovarus) 0,9 per 1000 levendefødte i 1946 – 1990 (Danielsson 1992). I Uppsala (1985 – 1986) var prevalensen av klumpfot (clubfoot) 3,9 per 1000 (Finley *et al* 1994). Forskjellen skyldes sannsynligvis at man i Uppsala klassifiserte visse andre fotdeformiteter som klumpfot. Finley *et al* (1994) registrerte for øvrig også klumpfot i Jefferson County i Alabama i 1986 – 1987, og fant en prevalens (1,3 per 1000) nær Peacocks estimat i 1969 – 1970 (Peacock *et al* 1971), se kapittel 7.3.5.1.2. i vedlegg B.

Data i Medisinsk fødselsregister tyder på at pes equinovarus (ICD-8 754.1) registreres mer fullstendig enn øvrige fotdeformiteter (ICD-8 754.2 – 754.9). Blant 1,81 millioner fødsler 1967 – 1997 ble det registrert 3298 tilfelle av pes equinovarus (1,8 per 1000) og 7301 tilfelle av øvrige fotdeformiteter (4,0 per 1000). I mye større grad enn for pes equinovarus viser øvrige fotdeformiteter markante geografiske variasjoner: Mens prevalensen i Oslo og Akershus var henholdsvis 11,6 og 10,2 per 1000, var den 1,5 i nabofylket Østfold. De geografiske prevalensforskjellene i Norge er like markante som i Alabama (Peacock *et al* 1971), se kapittel 7.3.5.1.2 i vedlegg B. Den mest rimelige forklaringen av betydning er forskjeller i diagnosesetting og registreringskriterier i fødselsmeldingen.

## 6.2 Årsaksforhold

### 6.2.1 Hva vet vi om årsakene til medfødte misdannelser hos mennesket?

En nødvendig avklaring er om misdannelser kan oppstå tilfeldig, uten ”årsak”. Dette hevder Brent *et al* (1993). Et slikt syn står i kontrast til paradigmat om at alle sykdommer har årsaker (Rothman 1990). *Medfødte misdannelser skyldes forstyrrelser i en komplisert utviklingsprosess som er genetisk bestemt og som påvirkes av miljøet. Miljøagens som forstyrrer prosessen og dermed kan være årsak til medfødte misdannelser, kan virke inn ved å fremkalle genetiske eller epigenetiske endringer (endring av gener, hhv. endring av måten gener kommer til uttrykk), eller ved å forandre miljøet som utviklingsprosessen skjer i.*

Debatten om arv eller miljø som årsak til sykdom gjelder også for medfødte misdannelser. Josef Warkany (1975) var en nestor som har bidratt til å dele misdannelser i genetiske og miljøbetingete, men han mente faktisk at misdannelser har sammensatte årsaksforhold hvor både arv og miljø bidrar. Dette er i tråd med Rothmans årsaksmodell som forutsetter at mange årsakskomponenter må samvirke for at sykdom skal oppstå (Rothman & Greenland 1998). Rothman og Greenland (1998) bruker Hogbens klassiske eksempel om *nature and nurture* for å hevde at sykdommer kan oppfattes som arvelige eller genetiske i forskjellige situasjoner: En bestemt genetisk stamme av fjærkre vil få såkalt gul sjanker hvis den fores på gul mais; bonden som har fjærkre av ulike stammer og forer dem på gul mais vil oppfatte sjankeren som arvelig for den ene stammen; bonden som bare har fjærkre av den bestemte stammen og forer dem på gul og hvit mais vil oppfatte sjanker som en miljøbetinget sykdom. I realiteten teller både arv og miljø og slik er det også med misdannelser. Det er viktig å merke seg at ”genetikk” og ”arv” ikke er synonyme begreper. Medfødte misdannelser kan arves genetisk, men også epigenetisk (arv av endret genuttrykk, se kapittel 6.2.2.2.6). Miljøårsaker til medfødte misdannelser kan også virke genetisk eller epigenetisk, i tillegg til at de kan virke gjennom ikke-genetisk forstyrrelse av utviklingsprosessen.

Med disse forbeholdene kan den vanlige inndelingen av misdannelser i genetiske, miljøbetingete, multifaktorielle og de med ukjent årsak drøftes. Vurderingene fra fem publikasjoner fremgår av tabell 6.1.



**Tabell 6.1 Gruppert frekvensfordeling av årsaker til medfødte misdannelser**

Referanse	Gruppe			
	Genetisk <sup>a</sup>	Miljøbetinget <sup>b</sup>	Ukjent	Multifaktoriell <sup>c</sup>
Bishop <i>et al</i> 1997	25%	<5%	>40%	30%?
Brent <i>et al</i> 1993	10-25%	10%	⇐65-75%⇒	
Kalter & Warkany 1983a, 1983b	13,5%	5%	⇐81,5%⇒	
Baird <i>et al</i> 1988 <sup>d</sup>	6%	⇐50%⇒		44%
Czeizel <i>et al</i> 1993a <sup>d</sup>	10%	4%	17%	69%

<sup>a</sup> arvelig genetisk sykdom, nymutasjoner og kromosomfeil

<sup>b</sup> indre miljø og ytre miljø

<sup>c</sup> arvelig komponent, antar ukjente miljøagens i tillegg

<sup>d</sup> som angitt i Sankaranarayanan *et al* 1994

Misdannelser med antatt multifaktorielle årsaker omfatter de fleste (men ikke alle) tilfelle av vanlige misdannelser som leppeganespalte, flere misdannelser av sentralnervesystemet og av ytre kjønnsorganer hos gutter (hypospadi), medfødt pylorusstenose (tranghet i overgangen magesekk – tolvfingertarm), hofteleddsluksasjon og klumpfot (pes equinovarus). Disse varierer over etniske grupper, regioner og årstider, de affiserer oftest gutter og jenter ulikt, det er en familiær overhyppighet hvor risikoen er høyere for tvillingsøsken som er eneggete i forhold til toeggete, men de følger ikke Mendelsk arvegang (Sankaranarayanan *et al* 1994). Om denne gruppen kan bemerkes at de genetiske mekanismene likesom miljøfaktorene stort sett er ukjente. Noen holdepunkter har vi imidlertid. Det er dokumentasjon for at sentralnervøse misdannelser kan forårsakes av kombinert genskade og folsyremangel, og at leppespalte kan være en kombinert effekt av genskade og røyking (se Kristensen 1999 for oversikt). I en analyse av registrerte tilfelle av klumpfot (ICD-8 754) og misdannelse av kjønnsorganer hos gutter (ICD-8 752) i Medisinsk fødselsregister finner Weinberg *et al* (1996) holdepunkter for at samtidig forekomst av de to misdannelsesgruppene i familier kan tyde på at faktorer som varierer over tid (muligens miljøforhold) spiller en rolle. Det kan likevel ikke utelukkes at multifaktorielle misdannelser i visse tilfeller kan virke gjennom epigenetiske mekanismer (Sankaranarayanan *et al* 1994), se kapittel 6.2.2.2.6.

Tabell 6.1. tilsier, grovt sammenfattet, at kjente genetiske faktorer eller kjent påvirkning av indre eller ytre miljøfaktorer er avgjørende for mindre enn en fjerdedel av alle misdannelser (hvor genetiske faktorer synes tallmessig viktigere enn miljøfaktorer). For de resterende tre fjerdedeler er årsaksforholdene ukjent, men vi vet at for flere typer av disse er det en familiær overhyppighet som ikke kan forklares med klassiske Mendelske lover for genetisk arvegang.

Hvilke er de anerkjente miljøårsakene til misdannelser hos mennesket? Shepard (1995) har i sin katalog listet opp over 2500 agens hvorav ca. 1200 er fosterskadelige i dyreforsøk, og hvor han vurderer at 40 agens er dokumentert fosterskadelige for mennesket. Disse 40 agens omfatter

- ioniserende stråling,
- infeksjoner hos fosteret overført i graviditeten (bl.a. seks virus hvorav røde hunder er best kjent, toksoplasmose og syfilis),
- ubalanse eller forstyrrelser i stoffskiftet hos mor i svangerskapet (bl.a. folsyremangel, diabetes og enkelte andre hormonelle forstyrrelser),
- alkoholmisbruk,
- hypertermi,
- miljøagens som organisk kvikksølv,
- en rekke medikamenter som er hormonaktive, cellegifter, eller medikamenter med andre virkninger (thalidomid best kjent).

Shepard (1995) har også en oversikt over *mulige* fosterskadelige agens. Blant disse hører ”rotbløyte” med alkohol (binge drinking), sigarettøyking (gjelder misdannelser og ikke de godt dokumenterte effektene på vekst og overlevelse), samt eksponering for bly. Listen over erkjente agens er basert på strenge kriterier (de mest relevante for eksponering fra yrke og ytre miljø er krav til sammenheng funnet i minst to epidemiologiske undersøkelser av høy kvalitet). Det finnes også andre lister over erkjente fosterskadelige agens basert på lignende kriterier, nevnes kan Brent *et al* (1993) som lister opp 38 agens, blant annet mekaniske forhold i svangerskapet som årsak til deformasjoner.

Et viktig poeng er at miljøårsaker til misdannelser hos mennesket som baseres på forholdsvis strikte krav til dokumentasjon, i alle tilfelle gjelder påvirkning av embryo eller foster under graviditeten, og spesielt i embryonalfasen under dannelsen av organene (organogenesen). Ikke i *noen* tilfelle er det allment aksept på at misdannelser hos mennesket kan skyldes miljøeksponering av mors eller fars kjønnsceller før befruktningen, eller eksponering av zygoten like etter befruktning men før implantasjon (se kapittel 6.2.2.2).

## **6.2.2 Biologisk basis og mulige mekanismer for utvikling av medfødte misdannelser**

### **6.2.2.1 Biologisk basis (reproduksjonsbiologi)**

For å forstå mulige mekanismer for medfødte misdannelser er det nødvendig å ta utgangspunkt i den normale utviklingen av kjønnscellerekken (gametogenesen som omfatter spermatogenesen hos hannkjønn og oogenesen hos hunnkjønn) (Brent 1999).

Utvikling av mannens kjønnsceller fram til spermier med kapasitet til å befrukte eggceller (spermatogenesen) er en komplisert og enestående prosess. Oversiktsartikler som beskriver normale prosesser i spermatogenesen gis av bl.a. Pryor *et al* (2000), Chandley (1991), Friedler (1996), Lewis (1999), Lähdetie (1995), og Trasler & Doerksen (1999). Kimceller dannes som en liten celleklon som øker raskt i det tidligste embryonale stadiet og migrerer til gonadene (testikkelanleggene). Senere, inntil puberteten skjer lite: Kimcellene forblir udifferensierte. Spermatogenesen er en strengt regulert prosess som starter med stamceller (spermatogonier) og ender 64 dager senere med bevegelige spermier som etter nok 10 dagers passasje gjennom bitestiklene blir fullt funksjonelle. Denne prosessen starter i puberteten og pågår resten av livet. Daglig produserer mannen 100 millioner spermier, og testiklene er det organet i menneskekroppen som har høyest mitoseaktivitet (celledeling) i voksen alder. Spermatogenesen kan deles i tre stadier, mitotisk multiplikasjon, reduksjonsdeling (meiose) og utvikling til spermier (spermiogenese). Spermatogonier deler seg mitotisk i flere utviklingsstadier og med høy intensitet. Enderesultatet av de mitotiske celledelingene er spermatocytene som går inn i reduksjonsdeling (meiose) i en cellesyklus som tar tid (23 dager) over flere stadier. I de ulike fasene av meiosestadiet er det en høy aktivitet av rekombinasjon av DNA, hvor homologe kromosomer utbytter deler, resultatet over to reduksjonsdelinger er at én spermatocyt gir opphav til fire spermatider som er haploide (har bare ett sett av kromosomer, dvs. 23 hvorav enten et X-kromosom, som ved befruktning gir jente, eller et Y-kromosom som ved befruktning gir gutt). Under spermiogenesen endrer spermatidene form, de får en hale og et hode hvor kjernechromatinet som inneholder arvematerialet kondenseres. Enderesultatet blir funksjonelle spermier som etter ejakulasjon gjennomgår nye forandringer (kapasitering) for å kunne befrukte eggcellen. Spermatogenesen er ikke bare preget av vekst og deling; det er normalt at en betydelig andel av cellene både i fasen med mitose og meiose gjennomgår programmert celledød (apoptose). De mest sårbare fasene for skader av arvematerialet i spermatogenesen er etter puberteten, og spesielt for spermatogonier som gjennomgår rask mitotisk deling, og spermatocytene/tidlige spermatider som er involvert i meiose.

I motsetning er kjønnselleutviklingen (oogenesen) i første halvdel av fosterlivet preget av vekst, utvikling og modning hos pikefostre (Pryor *et al* 2000, Chandley 1991, Lewis 1999). Kimcellene, oogoniene, utgjør en liten kloner under migrasjonen til gonadene, men deler seg raskt og antallet er anslått til 600 000 i annen svangerskapsmåned og syv millioner i femte måned. Etter intens mitotisk celledeling til 5. måned i fosterlivet utvikles oogoniene til oocytter som går inn i en tidlig fase av første reduksjonsdeling (meiose) hvor de forblir inntil puberteten. Fra dette stadiet er hun ute av stand til å produsere nye kjønnseller. En stor andel av oocytterne går til grunne i den siste delen av fosterlivet og etter fødselen, og det er beregnet at antallet oocytter er 2 millioner ved fødselen og en ½ million ved puberteten. Av disse vil i alt ca. 400, over mer enn 30 år, utføre sin egentlige funksjon ved raskt (over 36 timer) å fullføre første reduksjonsdeling, gå inn i annen reduksjonsdeling og utvikle follikler i forbindelse med egglosning. Annen reduksjonsdeling fullføres ved selve befruktningen. De utsatte periodene i oogenesen er dermed i kvinnens egen fosterperiode, samt i en kort periode rundt egglosning og befruktning.

Ved befruktningen får konseptet 23 kromosomer fra mor og 23 kromosomer fra far. Hvert kromosom består av en DNA-tråd (kromatide) med gener, hvilket innebærer at genene på en av de to parvise DNA-trådene arves fra mor mens genene på den andre DNA-tråden arves fra far. Utviklingen etter befruktningen er en presist timet sekvens av celleproliferasjon, differensiering og migrasjon (Pryor *et al* 2000, Rutledge *et al* 1992, Kimmel *et al* 1993). Ved befruktningen dannes zygoten. Fars og mors arvemateriale vil til å begynne med være atskilt, og det er mor som bidrar med RNA, proteiner m.m. Fra tocellestadiet utvikles zygoten til en blastocyst av lite differensierte celler. Differensieringen starter før implantasjonen i livmorslimhinnen, og det dannes to ekstraembryonale cellelinjer (utvikles til placenta og øvrig ekstraembryonalt vev, og den udifferensierte primitive ektoderm som utvikles til selve embryoet. På dette tidspunktet (ca. 2 uker hos menneske) begynner embryonalperioden. Etter implantasjonen vil de embryonale cellene gjennomgå koordinert migrasjon, differensiering og segmentering. Organdannelsen (organogenesen) vil starte opp rundt uke 4 og vil vesentlig være avsluttet ved uke 8 hos mennesket. I uke 9 starter fosterperioden, hvor fosteret i løpet av 31 uker øker vekten fra 8 gram til 3,5 kg. Fosterutviklingen vil ikke bare være preget av koordinert vekst og differensiering. Det er en del av normal utvikling at celler som har gjennomført sin oppgave dør gjennom apoptose.

Implantasjon, vekst og fosterutvikling vil forutsette at ekstraembryonalt vev, spesielt placenta, utvikles normalt. Placenta har kompliserte funksjoner å ivareta, bl.a. for de fundamentale endringene som skjer immunologisk og hormonelt i svangerskapet (Cross *et al* 1994).

### 6.2.2.2 Mekanismer for miljøeksponering og skader i fosterutviklingen

#### 6.2.2.2.1 Generelt

I oversikten som følger vil en del av kunnskapen om mekanismer for miljøeksponering og skader i fosterutviklingen gjennomgås. Dokumentasjonen hos mennesket er lite konsistent, og dyrestudier blir derfor vektlagt. Direkte toksisk påvirkning av fosteret under svangerskapet kan forårsake misdannelser. For at eksponering av *kjønnseller* skal føre til misdannelser må skadene på kjønnsellene overføres til fosteret, dette forutsetter en direkte skade av DNA (genskade) eller en skade som medvirker at uttrykket av DNA blir endret (epigenetisk skade). Konsekvensene av slik genetisk eller epigenetisk skade kan være forskjellig for menn og for kvinner, også stadiet av kjønnseller som skades har betydning. Det er også holdepunkter for at skader av zygoten, dvs. på tidspunktet for befruktning eller like etterpå, kan føre til misdannelser.

Et viktig prinsipp som man antar gjelder for medfødte misdannelser er at enhver misdannelse kan oppstå via ulike skademekanismer (patogenetiske mekanismer). Man går også ut fra at

alle former for patogenetiske mekanismer kan forårsakes av mer enn ett skadeagens (De Wals 1999). Et eksempel som kan belyse dette er ryggmargsbrokk og andre følger av manglende lukning av nevrallrøret i embryonalperioden. Manglende lukning av nevrallrøret under organdannelsen kan forårsake ryggmargsbrokk (spina bifida). Dette forekommer også som en sjelden arvelig sykdom, men kan i tillegg skyldes mangel på folsyre, eventuelt i kombinasjon med en genetisk svikt i produksjon av enzymer som folsyre er involvert i for å danne DNA. Ryggmargsbrokk kan også forårsakes av mors eksponering for visse medikamenter mot epilepsi, dessuten kan nevrallrøret skades sekundært ved sjeldne tilstander i fosterhinnene.

For å bruke dyrestudier som utgangspunkt for å ekstrapolere eksponeringsvirkninger til mennesket må forskjeller og likheter på forsøksdyr og menneske vurderes. Det er vesentlige prinsipielle likheter mellom utvikling hos smånagere og mennesket, med to viktige kvantitative forskjeller. Alle dyrearter og mennesket kan sies å overflodsprodusere i gametogenesen, men menneskets spermatogenese er av langt dårligere kvalitet enn hos dyr. Det er langt lavere spermiekonsentrasjon og en større andel unormale spermier. Det unormale er også i større grad "normalt" hos mennesket med hensyn til befruktning og forplantning; man regner med at kanskje 50% av alle befruktninger normalt går til grunne før implantasjonen og ca. 20% ved selve implantasjonen. Så "dårlig" står det ikke til i dyreverdenen. En annen viktig forskjell er at flere prosesser går raskere hos små forsøksdyr enn hos mennesket, og dyr kan derfor tenkes å være mer utsatt for skade; selve organdannelsen (organogenesen) tar bare en uke hos mus og fire uker hos mennesket.

#### 6.2.2.2 Effekter ved eksponering i embryonal/fosterperioden (transplacental teratogenese)

Toksikologisk teratologi (læren om innvirkning av toksiske agens på medfødte misdannelser) har tradisjonelt blitt oppfattet synonymt med direkte skade av embryoet/fosteret i mors liv, og spesielt under dannelsen av organsystemene (organogenesen). Det kreves en bestemt doseterskel for at skader skal manifesteres, og skadene blir hyppigere og alvorligere jo høyere dosen er (dose – respons, dose – effekt). Ulike agens viser en viss spesifisitet for ulike skadetyper, men det er ikke full spesifisitet; en bestemt skade har ingen "merkelapp" til et bestemt agens. Et viktig prinsipp er at sensitiviteten for, og mønsteret ved misdannelsene er avhengig av tidspunktet for eksponering: Ulike organsystemer er spesielt følsomme for skade i de perioder hvor vekst og differensiering av organet er intens. Et eksempel på dette er thalidomidskader som gir skade i ulike organsystemer avhengig av tidspunkt for eksponering: Dag 22-24 av fosterutviklingen gir misdannelser av øret, dag 24-29 av armer, dag 27-31 av ben osv. Dette mønsteret gjelder ikke generelt. Virkning av ioniserende stråling er et eksempel: Det mest følsomme organet for skade er hjernen, og avhengig av dose og tidspunkt kan eksponering gi skader av ulik grad, og retardert vekst av hjernevev (mikrocefali) kan forårsakes i hele vekstperioden av hjernen, dvs. hele fosterperioden og til og med etter fødselen (Brent *et al* 1993, Brent 1999).

De fleste kjemiske stoffene som har godt dokumenterte skadevirkninger er mistenkte eller dokumenterte mutagener, med thalidomid som viktigste unntak (Ferguson & Ford 1997, Bishop *et al* 1997). Dette betyr ikke at mekanismen for skade må ramme DNA direkte. Flere teratogene stoffer metaboliseres til reaktive stoffer som kan danne oksygenradikaler som ikke bare kan skade DNA, men også proteiner og fettstoffer som er nødvendige i fosterutviklingen. Ulike stoffer ser ut til å kunne hindre celledeling, hemme enzymer for DNA-reparasjon, endre genfunksjoner (genekspresjon), og hemme ernæring eller oksygentransport i celler. Gjennom slike mekanismer ser det ut til at teratogene stoffer stimulerer programmert celledød via ulike former for genetisk styring eller direkte toksisk påvirkning.

### 6.2.2.2.3 Gentoksisk skade hos hanndyr

Gjennom rutinemessige toksikologiske tester undersøkes genskader (kromosomskader, ny mutasjon) av hanndyrs kjønnsceller og hvordan dette uttrykkes etter befruktning. Det er også publisert tallrike mekanistiske studier som gir nærmere indikasjoner av hvorledes skadene opptrer, hvilke stadier av spermatogenesisen som affiseres osv. Det finnes mange oversikter som tar opp ulike deler av dette temaet (Bellvé 1998, Brent 1999, Chandley 1991, Colie 1993, Dellarco 1993, Friedler 1996, Lewis 1999, Lowery *et al* 1990, Lähdetie 1995, Nagao & Fujikawa 1998, Olshan & Faustman 1993, Shelby 1994, Shelby *et al* 1993, Trasler & Doerksen 1999).

Skader som manifesteres etter befruktning (manglende implantasjon av konseptet, embryonal død, fosterdød, misdannelser, arvelige sykdommer, kreft hos avkommet) atskiller seg toksikologisk fra skader etter direkte påvirkning av embryoet. Manifestasjonen av skade følger en "alt-eller-intet"-lov, avhengig av om den befruktende sædcellen er skadet eller ikke (stokastisk effekt). Skaden etter befruktningen følger ikke noen dose-effekt-kurve; den blir ikke alvorligere ved høyere eksponering av far. Skadene følger derimot en dose-respons-kurve; hyppigheten av skader blir større ved økende eksponeringsdose (fordi flere sædceller skades, og sannsynligheten for overføring er høyere) (Brent 1999).

Genskade kan opptre i alle stadier av kjønnscellerekken, fra kimceller i fars egen embryonalperiode til modne spermier i voksen alder. Spermatogenesisen har en langt høyere aktivitet enn oogenesisen i hele voksenlivet, og aktivitet av arvematerialet er særlig intens for stamcellene og spermatogonier (mitose), og av spermatocytter/spermatider som gjennomgår meiose (se kapittel 6.2.2.1). Det er i disse stadiene kjønnscellene er mest mottakelige for genskade. DNA i modne spermier er mer inaktive og beskyttet ved at de er kondensert. Det er viktige forskjeller på genskade av stamceller og i meiosestadiet. Stamcellene ser ut til å være mer utsatt for punktmutasjoner, mens spermatider oftere viser større kromosomskader med delesjon, inversjon eller translokasjon av deler av kromatinet. Dette henger sammen med den ulike formen for aktivitet som pågår i arvematerialet i de to stadiene. Sparsomheten av observerte kromosomskader i stamceller kan også skyldes at celler med så store skader går til grunne og derfor ikke får muligheten til å befrukte eggcellen. Skader i ulike stadier vil manifesteres i modne spermier i ejakulatet (sædprøver) etter en latensperiode, fordi de skadde cellene trenger tid på å ferdigutvikles. Hos mennesket vil spermier fra skadde stamceller være klare til befruktning etter ca. 11 uker, mens spermier fra skadde spermatider er ferdig utviklet etter 3-5 uker. En vesentlig forskjell på genskade av stamceller og spermatider er at en genskadd stamcelle kan fortsette å produsere nye kjønnsceller med mutasjonsskader. En skade av et mutagent agens kan på denne måten få følger resten av livet. Dette kan være noe av forklaringen på at noen misdannelsesformer opptrer hyppigere hos eldre fedre. I motsetning vil en genskadd spermatide bare få konsekvenser dersom det er den som befrukter eggcellen etter noen få uker.

Fars tidlige embryonalperiode med multiplikasjon av kimceller er også en potensielt følsom periode, og det er eksempel på kjemiske mutagener som gir genskade som er overførbar til neste generasjon, selv om mutasjonsfrekvensen er lav.

Det fins mange eksempler fra dyreforsøk på at ioniserende stråling og gentoksiske kjemikalier har evnen til å framkalle genskade av stamceller eller spermatider og påføre neste generasjon genetisk skade. Ganske mange skadelige agens vil imidlertid, på tross av omfattende skade på kjønnscellene, bare framkalle moderat skadefrekvens i neste generasjon. En viktig forklaring på dette er sannsynligvis at de fleste mutagene agens også framkaller celledød i kjønnscellerekken, eller skader sædcellene funksjonelt slik at det ikke er de som vinner konkurransen om å befrukte (Brent 1999).

Det finnes imidlertid eksempler på at en slik bortseleksjon av genskadede kjønnsceller ikke alltid er tilfelle. Cyklofosamid er en mutagen cellegift som brukes som modellstoff i dyreforsøk i studiet av skader hos avkom av eksponerte hanndyr (Friedler 1996, Olshan & Faustman 1993, Trasler & Doerksen 1999). Cyklofosamid vil i høye engangsdoser føre til en hemning av spermatogenesisen og nedsatt fertilitet. Ved lavere doser gitt over lengre tid skades ikke konvensjonell sædkvalitet, men en rekke skader blir overført til neste generasjon: Tidlig fosterdød, veksthemning i fosterperioden, misdannelser og atferdsendringer etter fødselen. Forsøk tyder også på togenerasjonseffekter med skader som overføres enda en generasjon. Det er antatt at de ulike effektene enten skyldes mutasjon av stamceller/spermatogonier eller kromosomskader av celler i meiosefasen. Trasler *et al* (1987) har i store materialer funnet at prevalensen av misdannelser blant avkom av eksponerte rotter var 1,1% (kontroller; 0,4%). Brinkworth og Nieschlag (2000) har påvist at doser som ikke skader produksjonen av spermier fører til en nedsatt programmert celledød (apoptose) i stamceller/spermatogonier. Høyere doser øker apoptosefrekvensen. Det er interessant at dosen som reduserte normal apoptose sterkest i stamceller også ga en markant økning av misdannelser hos avkommet. Forsøket kan tolkes som at eksponeringsindusert reduksjon av apoptose fører til at genskadede kjønnsceller, som skulle gått til grunne, ikke gjør det og får muligheten for å befrukte en eggcelle.

Enkelte studier tyder på interessante samspilleffekter mellom mor og far. Generoso *et al* (1979) fant at genskade sent i spermatogenesisen (hvor DNA-reparasjon ikke foregår) kunne repareres av mors reparasjonsenzymmer i forbindelse med befruktningen, og at reparasjonen varierte med mors genotype. Nagao og Fujikawa (1998) har påvist i studier av eksponerte hannmus for modellmutagener at eksponering av stamceller fører til økt forekomst av misdannelser som morfologisk er ganske lik misdannelser som opptrer spontant. Når også mor ble eksponert for samme agens i drektighetsperioden var det en synergistisk effekt med et økende antall misdannelser.

#### 6.2.2.2.4 Gentoksisk skade hos hunndyr

Generelt gjelder de samme toksikologiske prinsippene for genskade av kjønnscellene hos hunndyr som hos hanndyr (Chandley 1991, Lewis 1999, Shelby *et al* 1993, Dellarco 1993). Eksperimentelle studier er teknisk vanskeligere å gjennomføre enn på hanndyr, og kunnskapen om virkninger av gentoksisk skade under oogenesisen på neste generasjon er mer begrenset. Hunkjønnet har utsatte perioder under store deler av fosterlivet, og i perioden rundt egggløsning og befruktning (se kapittel 6.2.2.1). Det er klart at kjemisk skade av oogoniene i fosterlivet kan føre til ufruktbarhet når avkommet når kjønnsmoden alder (Kristensen *et al* 1995), men det er ikke sikker dokumentasjon på at skader kan overføres en generasjon videre. Det er allment antatt at eggcellerekken er mindre utsatt enn hanndyrs kjønnsceller pga. de biologiske forskjellene. Det er imidlertid enkelte cellegifter som ser ut til å ha en spesifikk genskadelig virkning på eggceller, som kan medføre at avkommet dør etter implantasjonen.

#### 6.2.2.2.5 Effekter ved eksponering av zygoten

Omtrent halvparten av alle befruktninger hos mennesket ender med at zygoten ikke implanteres i livmoren, eller at det skjer en avstøtning før graviditeten erkjennes. Det har vært allment antatt at potensielt skadelig eksponering på zygotestadiet og tocellestadiet enten fører til at zygoten går til grunne, eller at det greier seg videre uten skadefølger. Dette er et syn som ikke ser ut til stemme (Dellarco 1993, Kimmel *et al* 1993, Lewis 1999, Rutledge *et al* 1992). I en systematisk serie av forsøk ble musezygoter eksponert for modellmutagener i perioden for befruktningen, under prenukleært stadium (før den første celledelingen), og på tocellestadiet (Rutledge *et al* 1992). Resultatene viste, i varierende grad, at eksponeringen førte til manglende fosterutvikling, tidlig eller sen fosterdød, eller til misdannelser. Mutagene stoffer med størst tendens til å produsere misdannelser førte til et gjennomsnitt på omtrent ett

misdannet foster per kull, og for enkelte stoffers vedkommende var det liten tendens til fosterdød. Enkelte av stoffene viste en spesifikk skadeeffekt før DNA-syntesen i zygoten ble aktivert. Misdannelsene som ble produsert hadde visse morfologiske likhetstrekk med vanlige misdannelser hos mennesket uten kjent årsak og forfatterne spekulerer på om eksponering i zygotestadiet kan være av betydning for mennesket også.

#### 6.2.2.2.6 Epigenetiske effekter, genomisk imprinting

Forfatterne av nesten alle de her refererte oversiktene over skader av fosterutviklingen som initieres i foreldres kjønnsceller, av zygoten, eller direkte i fosterlivet, vektlegger muligheten for, og finner indikasjoner på at epigenetiske skademekanismer kan være viktigere enn vi kan dokumentere i dag.

*Epigenetikk er studiet av arvelige forandringer i det genetiske uttrykket som foregår uten endring av DNA-sekvensen* (Wolffe & Matzke 1999). Epigenetikk handler om regulering av uttrykket av gener og omfatter transkripsjon (RNA-syntese) og posttranskripsjon (bl.a. translasjon, proteindannelse). Et sentralt element i epigenetisk genregulering er undertrykking (represjon) av genuttrykk. Fra et utviklingsperspektiv kan epigenetisk kontroll være en hensiktsmessig mekanisme for å stenge av gener som ikke trengs der og da i cellen, enten det gjelder før eller etter fødselen. Slik kontroll er også hensiktsmessig for bakterier, planter og dyr for å nedkjempe parasitter, bakteriofager og fremmed RNA i virus. I reproduksjon og embryo/fosterutvikling har ulik epigenetisk regulering av mors og fars gener (genomisk imprinting) fundamental betydning for normal utvikling.

Uttrykket genomisk imprinting er hentet fra *genom* (det samlede genetiske apparatet) og *preging* (dyrs tilknytning til det første vesenet det oppfatter etter fødselen). Det er et raskt voksende område av biologi og medisin, og det kommer hyppig oppdaterte oversikter (se for eksempel Falls *et al* 1999 og Murphy & Jirtle 2000). Man kan også oppdateres ved å følge med på egen hjemmeside (<http://geneimprint.com>).

Genomisk imprinting er en epigenetisk reguleringsmekanisme som resulterer i monoallelig uttrykk, dvs. at et gen som er aktivt (uttrykkes) på den ene DNA-tråden (kromatiden), samtidig er undertrykt (imprintet) på den andre DNA-tråden (allel er et genområde, vanlige somatiske celler har to av samme allel, en på hver DNA-tråd). Imprintingen overføres på en stabil måte ved vanlig mitotisk (somatisk) deling av celler. Den skiller seg fra klassiske Mendelske prinsipper for arvegang fordi de to foreldreallelene blir ulikt uttrykt selv om begge foreldre bidrar med like mye genetisk materiale til avkommet. Det er ikke tilfeldig hvilket av de to allelene som uttrykkes, det er betinget av hvilken av foreldrene allelet stammer fra. På den måten er imprinting et fenomen hvor genuttrykket i et allel i én generasjon er betinget av om allelet tilhørte en kvinne eller mann i forrige generasjon (mor eller far). Vi kan si at vi har et molekylært "minne" om foreldreopphavet til noen av genene våre. Imprintede gener er normalt involvert i embryoets og fosterets vekst og utvikling, og er del av en intrikat prosess som er vanskelig å forstå fordi imprinting reguleres forskjellig og varierer blant arter, individer, vev, celler og stadier av fosterutviklingen. Man ble klar over imprinting hos pattedyr på 1980-tallet når forsøk med transplantasjon av cellekjerner viste at fosteranlegg med genetisk materiale bare fra hunndyr eller bare fra hanndyr ikke utviklet seg normalt; både mors og fars arvemateriale er nødvendige for normal utvikling.

Etter hvert har man blitt mer klar over bestemte karakteristika ved imprinting. Gener som er imprintede er ikke tilfeldig fordelt over genomet, men fins ansamlet i bestemte domener. I enkelte imprintingdomener har man funnet mange gener med motsatt imprintingsmønster, hvor gener som er uttrykt i morsallelet (allelet arvet fra mor) regulerer aktiviteten til gener som uttrykkes i farsallelet. Denne kompliserte balansen foregår også den andre veien, og man har også funnet egne reguleringssentre for imprinting. Regulering i slike imprintede områder

spiller en viktig rolle for epigenetiske prosesser. Man antar at et viktig element for å få til nedregulering (imprinting) av gener er ved metylering av DNA-basen cytosin som er i basepar med guanidin i DNA (CpG dinukleotid). Denne metyleringen skjer altså forskjellig i de to allelene, idet det skiller mellom alleler fra mor og far. Metyleringen vil ikke forandre på selve DNA-sekvensen, men ”dekke til” og inaktivere DNA-områder i det ene av de to allelene. Ved siden av CpG metylering er også bestemte proteinbindinger i imprintingdomener viktige, fordi de påvirker arkitekturen på kromatinet (kromatinstrukturen) og dermed hvor tilgjengelig genet er for å uttrykkes (Feil & Khosla 1999, Li 1999).

I dag kjenner man til over 30 imprintede gener, og tallet vokser raskt. Det vesentlige av den basale forskningen foregår i museforsøk. Det er derfor gunstig at imprintingfenomenet ser ut til å ha sterke paralleller mellom mus og menneske. Imprinting hvor ett av to alleler er inaktivert er i biologisk forstand en risikabel mekanisme; det innebærer at recessive mutasjoner i et imprintet genområde kan komme til uttrykk i enkel dose fordi det normale allelet kan være imprintet og inaktivert. Det er flere teorier om den biologiske hensikten med genomisk imprinting blant pattedyr. En teori som kan være en trøst for menn er at imprinting forhindrer partenogenese (fosterutvikling av genetisk materiale kun fra kvinner). En plausibel hensikt er at imprinting utviklingsmessig er en dragkamp mellom kjønnene (parental tug-of-war, Moore & Haig 1991, Haig 1993). Imprintingmønsteret som vi arver fra far sikter inn på å få mektig og stort avkom; genene for vekstfaktorer som sikrer dette er uttrykt, likeså gener som fører til en sterk og invasiv morkake som sikrer fosteret næring. Gener som nedregulerer disse faktorene er imprintede. Imprintingmønsteret fra far kan betraktes som en risiko for morens helse. Imprintingmønsteret som vi arver fra mor virker omvendt; gener som sikrer en avpasset fostervekst som tar hensyn til mors interesser er uttrykt, og gener for vekstfaktorer og placentas invasivitet er nedregulert ved hjelp av imprinting. På denne måten tar hunnen hensyn til egen helse, og åpner for at det fosteret hun bærer ikke trenger være det eneste, hun kan få avkom senere (eventuelt med andre hanner). Studier av eggleggende pattedyr og monogame og polygame dyrestammer indikerer at teorien kan ha mye for seg.

Kjønnsceller i ulike stadier av gametogenesisen og zygoten (det tidligste stadiet av konseptet etter befruktning) gjennomgår en helt spesiell regulering og endring av genomisk imprinting i forhold til andre celler og vev (Jue *et al* 1995, Oswald *et al* 2000, Trasler 1998). Når kimcellene, urkjønnscellene, dannes tre uker etter befruktning mister de all imprinting. Imprintingen reetableres i løpet av gametogenesisen. Slik må det være for at imprintingen av gener fra mor og far skal skje riktig, fordi foreldrenes gener som overføres ikke nødvendigvis er imprintet på samme måte som de skal hos avkommet (for eksempel vil et imprintet gen fra fars mor være morsimprintet hos faren; dersom dette overføres til farens barn skal det bli farsimprintet). Endringer i metylering skjer i kompliserte sekvenser og på forskjellig måte i spermatogenesisen, oogenesisen og i zygotestadiet.

Det var tidlig klart at imprintingprosessen spiller en fundamental rolle for reproduksjon og fosterutvikling (Surani *et al* 1990). Det er eksempler på sjeldne arvelige sykdommer hos mennesket som skyldes mutasjoner i imprintede domener, og som gir seg høyst forskjellige uttrykk alt ettersom mutasjonen arves fra far eller mor. Imprinting innvirker også på normal vekst før fødselen (Mutter 1997). Befruktninger hvor genomet kun stammer fra hannen (androgenetisk) viser en sterk vekst av ekstraembryonalt vev men uten noe foster. Når genomet er maternalt (partenogenetisk) mangler placenta og annet ekstraembryonalt vev, og fosteret som utvikles går tidlig til grunne. Virkningene av slik uniparental disomi (UPD) er vist i dyreforsøk ved transplantasjon av cellekjerner, men kan også forekomme spontant hos mennesket ved androgenetiske mola og partenogenetiske dermoidcyster (ca. 1 ‰ av alle graviditeter).



Forsøk med UPD er raffinert i dyreforsøk hvor man har fulgt vekst og utvikling i fosteranlegg som er manipulert ved at ulike deler av tidlige fosteranlegg (blastocyst) er sammensatt av elementer fra hanndyr, hunndyr, eller representerer deler av normale fosteranlegg (Barton *et al* 1991, Gardner *et al* 1990b). Partenogenetiske embryoanlegg implantert inn i normalfertiliserte ekstraembryonale anlegg er vekstretarderte og går til grunne i fosterstadiet, de blir dessuten deformerte ved at de infiltreres inn i fosterhinnene (Gardner *et al* 1990b). Når embryoceller fra indre celledag av androgenetiske museblastocyster transplanteres inn i normalfertiliserte blastocyster blir resultatet en sterk vekst av embryoet, opp til 50% over det normale, og de androgenetiske cellene er særlig konsentrert i mesodermalt vev (hjerne og skjelettmuskler) mens mengden i hjernen er lav (Barton *et al* 1991). Resultatene støtter hypotesen om at hannens gener fremmer vekst av fosteret og at mors gener bidrar til å balansere en for sterk vekst.

Forsøkene med UPD kan ha sammenheng med imprintede gener som uttrykker vekstfaktorer. Vekstfaktoren IGF2 er lokalisert til det best undersøkte imprintingdomenet på kromosom 11, posisjon 11p15.5 (Morison & Reeve 1998, O'Dell & Day 1998, Reik & Murrell 2000). Genet for IGF2 uttrykkes av allelet arvet fra far og er imprintet i allelet fra mor. Genet H19 i nærheten uttrykker RNA som nedregulerer IGF2; dette uttrykkes av allelet fra mor og er imprintet i allelet fra far. IGF2 er også regulert av andre imprintede gener og et kontrollcenter i området. Forstyrrelser i reguleringen (det kan være en følge av mutasjon, svikt i metyleringen eller translokasjon av allelområdet) som fører til for sterkt uttrykk av IGF2 kan være medvirkende årsak til den sjeldne, medfødte misdannelsen Beckwith-Wiedemann syndrom som bl.a. er preget av eksessiv vekst i fosterperioden og etter fødselen og misdannelser (Maher & Reik 2000). Virkningen av svikt i den samme vekstfaktoren (*Igf2*) på fosterutvikling hos mus har vært undersøkt i studier av *Igf2* "knockout" mus som mangler evnen til å produsere *Igf2* fordi allelet fra hannen er mutert (Gardner *et al* 1999). Fostrene kunne overleve, men var vekstretardert (totalt DNA-innhold redusert med 15%). Det var en mer markant svikt i de ekstraembryonale vevene og en sterk reduksjon av mengden fostervann. Dette er i samsvar med forsøk hvor mus som uttrykker for store mengder *Igf2* er ødematøse og med doblet mengde fostervann.

Det er identifisert flere imprintede gener hvor farsallelet uttrykkes og morsallelet er inaktivert, og hvor farsallelet særlig uttrykkes i skjelettmuskulatur og annet mesodermalt vev (Nishita *et al* 1996, Blagitko *et al* 1999). Det er vist at fostre som gjennom mutasjon ikke uttrykker et slikt gen (*Mest*) blir vekstretarderte både før og etter fødselen (LeFebvre *et al* 1998).

Videre forskning på mekanismer for, og forstyrrelser av, genomisk imprinting kan komme til å øke kunnskapen vår om fosterutvikling og medfødte misdannelser (Mutter 1997). Til nå har imprintingforskningen vært opptatt av å få en basal forståelse av den biologiske prosessen og å finne nye imprintede gener, bl.a. ved hjelp av effektive scanningmetoder (Eng *et al* 2000). Etter hvert vil det være viktig å utvide forskningen i mer anvendt retning. Det er av stor betydning å få avklart om forstyrrelser i imprintingkontroll spiller en rolle for forekomsten av vanlige forstyrrelser i utviklingen før fødselen, for eksempel for vekstforstyrrelser, overlevelse og vanligere medfødte misdannelser. Imprinting er en dynamisk prosess, ikke minst i kjønnceller og i fosterlivet (Jue *et al* 1995, Oswald *et al* 2000, Trasler 1998), og det er mulig at reguleringen kan svikte. Virkningen av imprinting for regulering av fosterets vekst både direkte og indirekte gjennom regulering av placenta og fosterhinner er et forskningsområde som har startet. Økning av innsatsen for å finne miljøagens som påvirker imprintingprosessen, og å ta høyde for imprintingmekanismer i epidemiologiske studier har vært etterlyst (Murphy & Jirtle 2000). Imprinting er en epigenetisk prosess som kan forstyrres både av agens som er gentoksiske og mutagene, for eksempel ved mutasjon av et imprintet gen eller ved kromosomaberrasjon, men i prinsippet kan slike forstyrrelser også fremkalles av agens uten at gentoksiske virkninger er involvert. De nærmeste kandidatene på miljøagens vil

være stoffer som påvirker aktiviteten i metyleringsenzymet DNA metyltransferase, samt enzymet histon deacetylase som påvirker kromatinstrukturen i imprintede områder. Vi vet om flere kjemiske stoffer som påvirker DNA metyltransferase (Robertson & Jones 2000, Wachsmann 1997). Det best undersøkte av disse, 5-azacytidin, forårsaker skader av zygoten eller misdannelser ved eksponering av kjønnseller hos hannrotter (Doerksen & Trasler 1996), zygoten (Dellarco *et al* 1992) eller embryoet (Branch *et al* 1999).

### 6.2.3 Forårsaker fars miljøpåvirkninger medfødte misdannelser hos mennesket?

Systematisert forskning på virkninger av fars eksponering for kjemiske og fysiske agens på fosterutvikling og avkommets helse (postkonsepsjonsskade) begynte først tidlig på 1970-tallet, men har vært et anekdotisk tema opp gjennom historien (se Friedler 1996). Tidlig på 1980-tallet hersket optimismen, nå skulle miljøårsakene til abort, fosterdød, veksthemminger i svangerskapet, medfødte misdannelser og kreft i barnealderen avdekkes slik at de kunne forebygges (Lockey *et al* 1984, Whorton 1983). I løpet av de siste 15 årene har det vokst fram en omfattende epidemiologisk forskning, og i dag inngår til og med rådgivning om virkning av skadelige agens ikke bare til gravide men også til (potensielle) fedre (Poynor *et al* 1997). Det finnes et flertall oversikter som oppsummerer kunnskapsstatus på fars eksponering som årsak til medfødte misdannelser og andre effekter hos avkommet (Colie 1993, Friedler 1996, Narod *et al* 1988, Olshan 1995, Olshan & Faustman 1993, Roeleveld *et al* 1990, Sever 1994, Tas *et al* 1996, Trasler & Doerksen 1999, Wyrobek 1993). Sever (1994) gir i sin oversikt en grundig gjennomgang av studier publisert til da, mens Tas *et al* (1996) går mer systematisk gjennom kunnskapsgrunnet for ulike typer eksponering. I tillegg til disse oversiktene finnes det store registerstudier hvor sammenhenger mellom mange grupper av farsyrker og mange grupper av misdannelser analyseres. Nevnes kan to av de største, Olshan *et al* (1991), og en norsk registerstudie basert på kobling av data fra folketellinger og data i Medisinsk fødselsregister (Irgens *et al* 2000). Kunnskapsstatus kan sammenfattes:

- Det finnes mulige, til og med plausible genetiske og epigenetiske mekanismer for at fars eksponering kan gi skade på avkommet (se kapittel 6.2.2.2).
- Postkonsepsjonsskader kan demonstreres i dyreforsøk (se kapittel 6.2.2.2).
- I studier av sædceller hos menn som har vært eksponert for gentoksiske agens har det vært påvist økt frekvens av kromosomskader.
- Likevel er det ikke dokumentert overbevisende at fars miljøeksponering kan føre til skader i fosterutviklingen.

Det er funnet sammenhenger mellom eksponering og skade i flere enkeltstudier, men med ett unntak (Friedler 1996) er det ingen av oversiktene som finner konsistent dokumentasjon for at fedres miljøeksponering forårsaker postkonsepsjonseffekter

To eksempler kan være illustrerende. *Ioniserende stråling og cellegifter* fører bevislig til gentoksiske skader i somatiske celler og kjønnseller. I oppfølging av eksponerte menn og barna deres, for eksempel etter Hiroshima-bomben og blant menn som er kreftbehandlet med cellegifter, er det ikke funnet overbevisende holdepunkter for skadeeffekter hos barna (derimot får mennene selv en overrisiko for senere kreft) (Brent 1999, Colie 1993, Narod *et al* 1988, Olshan 1995, Olshan & Faustman 1993). Heller ikke den britiske studien av leukemi hos barn med fedre på atomkraftverket i Sellafield (Gardner *et al* 1990a) gir faste holdepunkter for årsakssammenheng (Olshan 1995, Trasler & Doerksen 1995). Et annet eksempel er *plantevernmidler* som ble prioritert som forskningsområde av WHO på tidlig 1990-tall (Michal *et al* 1993). Effekter av fars eksponering for plantevernmidler har vært intenst undersøkt mht. fosterdød (Arbuckle & Sever 1998), misdannelser (Garcia 1998) og kreft i barnealder (Zahm & Ward 1998) uten at årsakssammenheng er overbevisende dokumentert (Kogevinas & Sala 1998). Konklusjonene av disse eksemplene er ikke at vi kan avvise årsakssammenheng, men resultatene tyder enten på at det ikke er slike effekter med de

dosenivåene som er studert (ioniserende stråling), eller at det er for mye sprik i resultatene fra ulike studier til å konkludere (plantevernmidler).

Det kan også være andre årsaker til at vi ikke finner effekter av fars eksponering. Det er betydelige metodiske utfordringer i slike epidemiologiske studier (Kristensen 1999). Eksponeringsestimering skal ikke bare være av god kvalitet mht. dose; den potensielt skadelige eksponeringen vil pågå over en kort periode av spermatogenesen som bør tidfestes rimelig eksakt. For misdannelser er det problemer i tillegg: Det er sjeldne tilstander som krever store populasjoner av eksponerte for å være forskbare, og det er vanskelig å stadfeste hvilke misdannelser eller grupper av misdannelser hvor felles årsaker er plausible (Brent *et al* 1993). Ofte er opplegget for studier preget av at utgangshypotesene er for løst funderte. Det finnes eksempler på studier som har ivaretatt slike kvaliteter til metoden, for eksempel en nylig publisert studie som tyder på at fars eksponering for seksverdig krom forårsaker spontanabort hos ektefellene (Hjollund *et al* 2000). Det kan også være at teorien om at sædceller med skade på arvematerialet selekteres vekk eller ikke er funksjonelt sterke nok til å nå opp i konkurransen om å befrukte (Brent 1999, se også kapittel 6.2.2.2.3) har noe for seg, og virker så sterkt på mennesket at skade ikke skjer. Endelig kan det være at vi ikke leter de rette stedene, og spesielt skade av epigenetiske mekanismer (se kapittel 6.2.2.2.6) er et forskningsområde som bør opptrappes (Murphy & Jirtle 2000, Trasler & Doerksen 1995). Epigenetiske mekanismer kan skades ved mutasjon, men også ved mekanismer som ikke er gentoksiske, for eksempel hyper- eller hypometylering av CpG i DNA (Doerksen & Trasler 1996, Murphy & Jirtle 2000). Det er også nye perspektiver i studiet av gen – miljø interaksjon som gir grunn til optimisme (Kristensen 1999).

#### **6.2.4 Skader på reproduksjon og fosterutvikling av enkelte løsemidler i glykoletergruppen**

To løsemidler i gruppen etylenbaserte glykoletere (også kalt cellosolver) var svært populære bestanddeler i et vidt spekter av produkter fordi de har egenskaper som er spesielt verdifulle for å få teknisk gode egenskaper. De ble brukt i malinger, lakker, trykkfarger, produkter til overflatebehandling i elektronisk industri, som frostvæske i jetbensin m.v. På begynnelsen av 1980-tallet ble det slått alarm fordi stoffene i dyreforsøk skadet sædcelleproduksjonen og forårsaket misdannelser hos avkommet av drektige hunner. I forhold til mange andre eksempler med toksiske industrikjemikalier ble de skadelige glykoleterne forholdsvis effektivt erstattet med andre glykoletere uten disse skadevirkningene utover 1980-tallet. Grenseverdiene ble redusert dramatisk i mange land, og stoffene ble merkeklassifisert som skadelige for reproduksjon og fosterskadelige. Nærmere detaljer finnes i Johanson (2000) og et kriteriedokument utgitt av WHO (IPCS 1990).

Skader på sædcelleproduksjon i dyreforsøk ble ifølge Mebus *et al* (1989) allerede påvist i 1938. Det var imidlertid studiene til Nagano *et al* på sædcelleproduksjon hos mus (1979) og skader i fosterutviklingen ved eksponering av drektige mus (1981) som førte til handling. Etter hvert viste det seg at de skadelige stoffene var 2-metoksietanol (CAS-nummer 109-86-4; 2-ME) og 2-etoksietanol (CAS-nummer 110-80-5; 2-EE), samt acetatene til disse to: 2-metoksietylacetat (CAS-nummer 110-49-6; 2-MEA) og 2-etoksietylacetat (CAS-nummer 111-15-9; 2-EEA). Stoffene må metaboliseres i kroppen via alkohol- og aldehyddehydrogenase til de respektive alkoksiacetaldehyder og alkoksieddiksyre for å være toksiske. Begge de to glykoleterne og glykoleteracetatene metaboliseres effektivt på denne måten, 2-ME og 2-MEA noe raskere enn 2-EE og 2-EEA, men det antas at de toksikologiske virkningsmekanismene er identiske for de fire stoffene (IPCS 1990).

Effekten på hanndyr omfatter vektreduksjon og mikroskopiske endringer i testiklene og redusert spermieproduksjon, disse forandringene er reversible. I høyere doser opptrer atrofi av testiklene og totalt opphør av spermieproduksjon. Skadene i spermatogenesen rammer

spermatocytter og spermatider som er inne i meiosen (reduksjonsdelingen), og skadene manifesteres i ejakulat etter 3-5 uker (Johanson 2000).

I ett dyreforsøk ble mus med spermier som var eksponert for 2-ME i tidlig meiosefase parret med ueksponte hanner. Virkningene på embryoene før implantasjonsstadiet ble undersøkt *in vitro* ved at eksponerte og ueksponte embryoer ble plassert side ved side. Eksperimenter har vist at i en slik situasjon vil embryoer med eksponerte fedre ha retardert vekst i forhold til de ueksponte embryoene. En slik eksponeringseffekt ble da også observert, og forfatterne antyder at skader i spermatidestadiet blir overført til fostrene uten mutasjon (Oudiz *et al* 1993).

Eksponerte hanner får redusert fertilitet, og eksponering av drektige hanner fører til embryonal/fosterdød mens avkommet har økt dødelighet og får misdannelser. Høyere doser fører til total fosterdød. Effektene hos avkommet er avhengig av tidspunkt for eksponering. Den mest sensitive perioden hos mus er rundt dag 10 av drektighetsperioden. Andelen døde fostre og misdannelser avtar ved senere eksponering. Eksponering på dag 8-9 kan føre til hjernemisdannelser (eksencefali, åpent nevrallrør) mens eksponering rundt dag 11 fører til misdannelser i ekstremitetene (potene) (Johanson 2000). Det vises også til samvirkeeffektene av RF-eksponering og 2-ME-eksponering (Nelson *et al* 1991, 1994, 1996, 1997a, 1997b, 1998, 1999) som er referert i kapittel 7.3.4.2.

2-ME, 2-MEA, 2-EE, 2-EEA og enkelte av stoffskifteproduktene deres har vært intenst undersøkt med tanke på gentoksisk og mutagent potensiale. Konklusjonen av forsøk med de best undersøkte, 2-ME og dets metabolitter, tyder på en svak gentoksisitet, med unntak av aldehydet (metoksiacetaldehyd) som gir sterkere reaksjoner i flere testsystemer. Det skal imidlertid meget høye doser til for å framkalle effekter, dessuten er metoksiacetaldehyd svært kortlivet (ikke påvist) *in vivo* (Johanson 2000).

Flere mekanismer har vært foreslått for stoffenes toksiske egenskaper. Det er forsøk som antyder at disse glykoleterne forstyrrer syntesen av DNA og RNA og på den måten påvirker normal celleproliferasjon. Forsøkene antyder også at denne mekanismen er felles for teratogene effekter og effekter på spermatogenesen. Forsøk med samtidig eksponering for 2-ME og en rekke kjemiske forbindelser, med det til felles at de avgir én metylgruppe i enzymatiske reaksjoner som involveres i dannelsen av basene purin og pyrimidin som er nødvendige byggelementer i DNA og RNA, viser at kombinert eksponering reduserer skadevirkningene av 2-ME betraktelig; dette gjelder både misdannelser i potene induert på dag 11 (Mebus & Welsch 1989) og skadene på spermatocytter i meiosefasen (Mebus *et al* 1989). Stoffet som reduserte skadeeffektene sterkest (format) metaboliseres fortrinnsvis via 1-karbon veier som involverer tetrahydrofolsyre (Mebus *et al* 1989).

De skadelige effektene i dyreforsøk som har vært referert forekommer ved moderate doser som realistisk sett kan forekomme i arbeidslivet. Disse glykoleterne er moderat flyktige, men har en uttalt evne til å absorberes gjennom intakt hud. Det har derfor vært bekymring for at stoffene også kan medføre skader hos mennesket. Resultatene av humanstudier gir indikasjoner på at så er tilfelle. Det har vært enkelte studier av menn og kvinner som har vært eksponert for disse glykoleterne som malere og i elektronisk industri, og som antyder effekter, henholdsvis redusert sæd kvalitet og spontanabort. Spesielt spontanabort i elektronisk industri går igjen i flere studier av god kvalitet, men disse gruppene er også eksponert for andre løsemidler så vel som andre agens (bl.a. radiofrekvente felt), og åpner derfor for andre mulige forklaringer (Johanson 2000).

I en belgisk casekontroll studie ble urinen til mannlige pasienter som oppsøkte en fertilitetsklinikk analysert på stoffskifteproduktene 2-metoksyeddiksyre (2-MAA) og 2-

etoksieddiksyre (2-EAA) fra henholdsvis 2-ME og 2-EE. Man sammenliknet 1019 pasienter som ved undersøkelsen hadde redusert spermiekvalitet, og 475 pasienter som hadde normal sædkvalitet. Urinprøveresultatene viste en sterk og statistisk signifikant sammenheng med sædkvalitet, idet 39 med dårlig sædkvalitet og bare seks med normal sædkvalitet hadde 2-EAA i urinen (odds ratio 3,11;  $p = 0,004$ ). Det var en særlig sterk tendens til positive 2-EAA prøver blant de som arbeidet som malere eller i malingsindustrien (6 av 18 prøver var positive på 2-EAA). Det var ikke sammenheng mellom mengde 2-EAA i urin og sædkvalitet, hvilket kanskje heller ikke kunne forventes med tanke på tidsrelasjonen mellom sædprøver og urinprøver (Veulemans *et al* 1993).

I en meksikansk studie rapporteres at i byen Matamoros ble det mellom 1971 og 1977 født 44 barn med multiple anomalier som inkluderte bl.a. mental retardasjon og spesielle ansiktstrekk (Saavedra-Ontiveros *et al* 1996, Saavedra *et al* 1997). Mødrene til alle barna hadde arbeidet på en fabrikk hvor det ble produsert radio- og fjernsynskomponenter. Fabrikken hadde blitt etablert i 1970 og stengte i 1977. Mødrene hadde vært eksponert for 2-ME og etylenglykol ved at de hadde hendene i åpne fat med løsemidlene, det var ikke mekanisk ventilasjon og hansker eller annet verneutstyr ble heller ikke brukt. Det ble også referert episoder med akutte intoksikasjoner. Fra 1992 ble ca. halvparten av ungdommene undersøkt på en klinikk for medisinsk genetikk, og sammenhenger mellom eksponering og de fenotypiske særtrekkene som ble funnet, ble sammenlignet med eksponeringsammenhenger hos ungdommer med andre misdannelser. Assosiasjoner ble ikke referert kvantitativt, og ut fra designet og metodene kan dette nærmest ses på som en beskrivende studie som likevel kan ha overbevisningskraft mht. reell sammenheng mellom mødrenes eksponering i svangerskapet og barnas misdannelser.

I en foreløpig rapport fra en europeisk samarbeidsstudie ble glykoletereksponering hos mødre av 991 barn med misdannelser sammenliknet med mødre til 1144 barn fra populasjonsbasen (Ha *et al* 1996). Mødres eksponering ble basert på intervjuer som ble kodet av yrkeshygieniker. Man fant forholdsvis sterke eksponeringsassosiasjoner for leppeganespalte, misdannelser i sentralnervesystemet og muskelskjelettmisdannelser. Enkelte ting tyder på at resultatene ikke er riktige men kan skyldes feilangivelser i intervjuene: Forekomsten av eksponering i befolkningen var usannsynlig høy (20%), videre var det bare mor til ett barn med misdannelse som var klassifisert som eksponert for glykoletere i gruppen 2-ME, 2-EE og deres acetater.

### **6.2.5 Økt kroppstemperatur (hypertermi)**

Det er vel kjent at hypertermi kan hemme produksjonen av sædceller. Menn som er utsatt for feber, badstue, arbeidstakere utsatt for strålingsvarme i glassindustri og sveising, og yrkessjåfører, har alle fått påvist økt risiko for nedsatte spermiekonsentrasjoner (for oversikt, se Lähdtie 1995). Det er imidlertid ingen indikasjoner på at skadene omfatter mer enn et redusert antall spermier, og er dermed ikke relevant mht. skader i fosterutviklingen. Det er derimot virkninger av hypertermi under graviditet.

Det er solid dokumentasjon i dyreforsøk for at hypertermi i drektighetsperioden kan være årsak til medfødte misdannelser. Oversikter er gitt av Edwards (1986) og Edwards *et al* (1995). Misdannelser er påvist hos alle undersøkte dyrearter: Marsvin, mus, rotte, hamster, kanin, sau, gris og ape. I alle dyrearter er sentralnervesystemet det mest sensitive organet for skade. Marsvin som blir eksponert i embryonalperioden kan få defekter i nevrallrøret; senere eksponering gir manglende vekst i hjernens nerveceller (nevroner) eller støttecelle (gliaceller) som medfører redusert hjernevekt (mikrocefali) og læringssvikt etter fødselen. De kan også få andre misdannelser, bl.a. i ansiktet, manglende kjeveutvikling, grå stær (katarakt) og andre misdannelser av øyet, muskelskjelettapparatet med feilstillinger av ledd og skjevheter,

klumpfot sekundært til nerveskader i ryggmargen, manglende utvikling av potene, bukveggbrokk og hjertemisdannelser. Hypertermi kan også føre til fosterdød og generell veksthemning i fosterperioden.

Det er spesielle eksponeringstidspunkter hvor mottakeligheten er større for de ulike misdannelsene. Disse kritiske periodene svarer til 3-4 ukers graviditet hos mennesket for de fleste skadene, men for mikrocefali og katarakt er det forlengete kritiske perioder helt ut til stadiet som tilsvarer svangerskapsuke 18 hos mennesket. Skadene er kritisk avhengige av dosen (intensitet, varighet) av hypertermi. I alle undersøkte dyrearter er det doseterskler, og under disse opptrer ikke misdannelser. Dosen er avhengig av hvor mye temperaturen er over dyrets normale kroppstemperatur, og hvor lenge hypertermien varer. For å fremkalle den mest sensitive skaden (mikrocefali) hos marsvin kreves en temperatur på  $2^0 - 2,5^0$  C over normal kroppstemperatur i 60 minutter. Ved høyere temperatur vil eksponering av kortere varighet gi skade; tilstrekkelig tid faller logaritmisk med økende temperatur. Jo høyere eksponeringen er over terskelen, jo alvorligere vil mikrocefalien bli. Det er enkelte indikasjoner på at hypertermi samtidig med eksponering for enkelte kjemiske stoffer, bl.a. alkohol, vitamin A og bly, gir en synergistisk virkning.

Mekanismen for hypertermiskader i embryonalperioden har vært grunnlag for omfattende studier (Edwards 1998). Det ser ut til at programmert celledød (apoptose) og varmesjokkproteiner (heat shock proteins; HSP) spiller en fundamental rolle. HSP opptrer normalt i celler, og har funksjon som en chaperon (et "forkle") for å ta seg av nysyntetiserte proteiner. De dekker til hydrofobe områder på nye proteiner, dette er områder som er utsatt for å binde seg til andre stoffer; de transporterer de nye proteinene på sin rette plass; og de bidrar til at nydannede proteiner folder seg i rette former. Ved hypertermi eller skadelig kjemisk eksponering vil HSP ha som funksjon å dekke til denaturerte områder på skadde proteiner, og å reparere disse eller hjelpe til med nedbrytning av proteiner som er for hardt skadd (varmesjokkrespons). På denne måten vil en celle som går til grunne pga. hypertermi dø programmert, uten betennelsesreaksjon. I embryonalperioden er normal dannelse av chaperonproteiner særlig intens i perioder hvor organdannelsen induseres, sannsynligvis for å ta seg av mengden av nye proteiner som dannes. Edwards setter fram hypotesen om at hypertermi på dette tidspunktet vil omstille genetisk programmering fra syntese av vanlige proteiner til HSP-syntese, og selv om HSP har en nyttevirkning kan det skje på bekostning av organdannelsen og dermed fremkalle misdannelser. Poenget med at HSP-syntese induseres genetisk av hypertermi kan for øvrig bety at en uskadelig dose hypertermi vil danne HSP som kan beskytte mot en skadelig dose hypertermi 1-8 timer senere (Edwards *et al* 1984, 1997). Dette vil kunne bety at en plutselig innsettende hypertermi er mer skadelig enn hypertermi som setter inn gradvis. Ved siden av varmesjokkrespons har det også vært fremmet teorier om at enkelte av skademanifestasjonene etter hypertermi skyldes åreskader og forstyrret blodforsyning (Edwards 1986, Graham *et al* 1998).

Mye tyder på at hypertermi i svangerskapet kan forårsake fosterdød, vekstforstyrrelser og misdannelser hos mennesket også (Edwards *et al* 1995, Graham *et al* 1998). Det gjelder spesielt misdannelser av hjernen og andre deler av sentralnervesystemet, inkludert nevrogene deformasjoner av ledd og ekstremiteter (bl.a. klumpfot som følge av skade av ryggmargen) (Graham *et al* 1998). Det er ikke full enighet om at hypertermi er teratogent for mennesket (se Edwards *et al* 1995), men som nevnt i kapittel 6.2.1. anser Shepard (1995), på grunnlag av strenge kriterier, hypertermi som et humaneratogen. Et av problemene med å vurdere dette hos mennesket er at den vanligste årsaken til eksponering er feber, og det er vanskelig å skille mellom hva som kan være følgen av hypertermi og hva som er følge av infeksjonen som forårsaker feberen eller medikamenter som tas ved feber og infeksjon. Det har heller ikke vært observert opphopning av hjernemisdannelser etter store infeksjonsepidemier.

Det finnes flere studier av virkninger av badstue og karbad med noe forskjellige resultater (omtalt i Edwards *et al* 1995). I to prospektive epidemiologiske studier er det funnet assosiasjon mellom hypertermi tidlig i svangerskapet og misdannelser. Milunsky *et al* (1992) undersøkte utfallet av graviditeten på 23 491 gravide kvinner som ble intervjuet om bl.a. bruk av badstue, karbad og elektrisk varmeteppe, og feber. Etter fødselen ble nevralforsdefekter (spina bifida, anencefali, hjernebrokk) registrert i nytt intervju med kvinnenens lege (76,5%) eller mor (23,5%). Det ble funnet sterke sammenhenger mellom eksponering og misdannelse for bruk av karbad og badstue, og noe svakere sammenheng for feber. Chambers *et al* (1998) registrerte utfallet av fødselen hos gravide som hadde oppsøkt en rådgivningstjeneste (California Teratogen Information Service) mellom 1979 og 1996. Blant de 64 gravide som hadde hatt høy feber i første trimester av svangerskapet (minst 38,9<sup>0</sup> C i minst ett døgn) fikk to påvist alvorlig hjernemisdannelse (anencefali) ved fosterdiagnostikk, hvorpå de to svangerskapene ble avbrutt. Ingen av mødre med lav feber eller uten feber fikk barn med tilsvarende misdannelse.

Feber har også vært undersøkt i flere eksplorative casekontroll studier hvor mødre med og uten misdannelser av ulike typer blir spurt etterpå om ulike former for eksponering i svangerskapet. I en omfattende undersøkelse av denne arten fant Erickson (1991) at av i alt 50 observerte sammenhenger som var sterkt signifikante ( $p < 0,001$ ), gjaldt 27 rapportert influensa eller feber; som var assosiert med flere grupper misdannelser, bl.a. av hjerne og hjerte.

### **6.2.6 Årsaker til klumpfot (*pes equinovarus*, *talipes equinovarus*)**

Vanskelighetene med å avgrense klumpfotdiagnosen (kapittel 6.1.1) bidrar heller ikke til avklaring av årsaksforholdene (etiologien) (Blakeslee 1997). Ofte inndeler man *pes equinovarus* inn i de *idiopatiske* (uten kjent årsak) og de *sekundære* som skyldes en til grunnliggende tilstand (Blakeslee 1997).

Sekundær *pes equinovarus* kan ha mange ulike årsaker, og de følgende referansene gir oversikt eller beskriver slike årsaker (Blakeslee 1997, Bower *et al* 1993, Christianson *et al* 1999, Cohen 1990, Czeizel *et al* 1993b, Stoll *et al* 1990, Walter *et al* 1998). Klumpfot kan komme sekundært til nevrologiske misdannelser av ryggmargen (for eksempel tilstander forårsaket av hypertermi beskrevet i kapittel 6.2.5). Det kan ha en muskulær årsak, for eksempel ved senefester i feilstilling, videre kan årsaken ligge i mangel på fotrotsbein eller andre beinmisdannelser, eller misdannelser som rammer leddbrusk. Klumpfot kan også ha sin årsak i ytre mekaniske forhold av ulik natur: Forhold ved fosterhinnene som amnionbåndsyndrom, oligohydramnion (for lite fostervann), ruptur av amnion, misdannelser av mors uterus og svulster, også disproporsjon mellom liten mor og stort foster er angitt som sekundær årsak. Når diagnosen er sekundær klumpfot vil man ha en forklaring på utviklingsforløpet (patogenesen), men når man ikke kjenner årsaken til de tilstandene som ligger til grunn for klumpfot, har man heller ikke her noen årsaksforklaring. Det gjelder bl.a. oligohydramnion, som er angitt som en relativt vanlig årsak til sekundær klumpfot, og hvor den til grunnliggende årsaken oftest er ukjent (Gilbert & Brace 1993).

Bruken av begrepet idiopatisk klumpfot er heller ikke enkel. Blakeslee (1997) angir at idiopatisk klumpfot ikke sjelden viser seg å være sekundær til en tilstand som diagnostiseres sent, dessuten er det mye som tyder på at idiopatisk klumpfot kan være heterogene tilstander med flere årsaker. Det er dessuten ikke enighet om patogenesen for den idiopatiske klumpfot er knyttet opp til ytre forhold i fosterlivet hvor foten formes i en feilstilling (Dunn 1985) eller om patogenesen har med indre krefter å gjøre (Dietz 1985). Slike indre forhold er antatt å virke tidlig i fosterlivet, i løpet av annen eller tredje måned i fosterlivet, og det er teorier på at de kan være knyttet til dannelsen av nerver, muskler, årer eller beinstruktur (Blakeslee 1997,

Seringe 1999). Dersom idiopatisk klumpfot ikke er en enhetlig tilstand kan det være at flere av disse forklaringene har noe for seg.

Epidemiologiske undersøkelser viser at klumpfot varierer over etniske grupper, regioner og årstider og affiserer gutter dobbelt så hyppig som jenter, det er dessuten en familiær opphopning, men sykdommen følger ikke Mendelsk arvegang (Sankaranarayanan *et al* 1994). Det setter fokus på om klumpfot er en genetisk og/eller miljøbettinget sykdom. Det har vært forsøk på å forklare klumpfot som en genetisk sykdom (Chesney *et al* 1999), mens andre regner klumpfot som en multifaktoriell sykdom hvor genetiske forhold og miljøforhold begge spiller en rolle (Blakeslee 1997, Sankaranarayanan *et al* 1994). I en genetisk epidemiologisk analyse av 5 655 tilfelle av klumpfot i British Columbia, Canada (Baird *et al* 1988), angir Sankaranarayanan *et al* (1994) at 90% kunne klassifiseres som multifaktorielle, mens nesten alle de resterende ble klassifisert som ikke-genetiske eller med ukjent årsak. En multifaktoriell årsaksmodell er ikke uvanlig å ty til for sykdommer med lignende epidemiologiske mønstre, men mange viktige brikker mangler i modellen, bl.a. hvilke miljøforhold som spiller inn, og på hvilken måte de samvirker med de genetiske komponentene i modellen.



## *Vedlegg B*

### *Helseeffekter av radiofrekvente felt*

## 7.3 Helseeffekter av RF-felt

I dette vedlegget gis en mer omfattende gjennomgang enn i selve rapporten av kunnskap om helseeffekter av RF-felt. Hovedpunktene er summarisk gjengitt i rapportens kapittel 7.3. Dette er ikke en fullstendig gjennomgang av kunnskap og hypoteser om dette området, men er knyttet opp til KNM Kvikksaken. Fokus vil være på eksponeringseffekter av RF-felt i frekvensområder som var aktuelle på KNM Kvikk (2 MHz – 10 GHz). Den rikholdige litteraturen på mer lavfrekvente EMF (ekstremt lavfrekvente felt, ELF) blir derfor ikke tatt opp. Den mest plausible forklaring på at noen form for eksponering av far skal kunne føre til skader som manifesteres hos fosteret, er direkte skade av arvematerialet (DNA) i fars kjønnsceller, eller indirekte (epigenetiske) forandringer som fører til endret uttrykk av arvematerialet. Kunnskapen om slike effekter av RF-eksponering blir vurdert. Mødre i enkelte av familiene har oppholdt seg om bord på KNM Kvikk i svangerskapet, og gjennomgangen inkluderer derfor også mulige RF-virkninger på fosteret under graviditet. Det kunne hatt en viss relevans å inkludere temaet kreft hos RF-eksponerte, men dette har ikke blitt gjort.

Styrkenivåer av RF-felt vil ofte angis som termiske, atermiske og nontermiske. Det vises til kapittel 7.1. hvor disse begrepene forklares. Ofte brukes begrepet lavnivå eksponering ("low level") om nontermiske nivåer (Repacholi 1998).

### 7.3.1 Krav til forskningsmetoder

Ved all vurdering av årsaksforhold mellom miljøagens og helseutfall (risikovurdering) settes det kvalitetskrav til forskningen som utgjør kunnskapsbasis. Dette gjelder også helseeffekter av RF-felt. Dette er en viktig kvalitetskontroll for å unngå vanlige feil og svakheter i metoder, analyse og konklusjoner. For laboratoriestudier, vanligvis i cellesystemer (*in vitro*) eller dyreforsøk (*in vivo*), er allment aksepterte retningslinjer for kvalitet utformet. For observasjonsstudier av mennesker (epidemiologiske studier) finnes det ikke tilsvarende allment godtatte kvalitetskriterier. Epidemiologiske studier er forbundet med mange fallgruver med risiko for falske resultater og feiltolkninger som konsekvens. Den metodiske kunnskapen innen epidemiologien har økt voldsomt i løpet av de seneste tiår, men selv om man har erkjennelse av problemene vil man ofte ikke kunne unngå dem helt i studier som ikke kan gjennomføres eksperimentelt. En utfordring i studiet av RF-felt og medfødte misdannelser er at temaet involverer mange vitenskapsdisipliner, med krav til lagarbeid av forskere innen strålingsfysikk, biologi og ulike medisinske fagområder. Dette kravet er langt fra alltid oppfylt. Et viktig krav til forskningsresultater er at de skal være publisert i tidsskrifter med formelle kvalitetsvurderinger (peer review). Repacholi (1998) kommer med et hjertesukk om at slike kvalitetsvurderinger ofte kunne være bedre, og gjennomgår problemene i kvalitetsvurderingen av studier på RF-felt og helseeffekter.

### 7.3.2 Forskningsaktivitet på RF-felt og helse

Det har gjennom flere tiår vært forsket intensivt på RF-felt og helse. Tidligere var det i første rekke fokus på frekvensområdet for mikrobølgeovner (2,45 GHz), men også radar (1 – 10 GHz) og kortbølge (ofte 27,12 MHz) var mye undersøkt. Det er også publisert mye på helseeffekter av frekvensområder som brukes til kringkasting. De første epidemiologiske studiene ble gjennomført på radareksponerte soldater etter Annen Verdenskrig og Koreakrigen (Petrowicz & Friedrich 1998). Undersøkelser på effekter av sædceller, sædkvalitet og fertilitet, samt fostervirkninger ved eksponering av drektige dyr ble gjennomført i stor skala i 1970 – 1980-årene. I denne perioden var det også en del undersøkelser av eksponeringsvirkninger hos avkom av hanndyr, epidemiologiske undersøkelser og rapporter som omhandler fostervirkninger blant eksponerte gravide kvinner, og enkelte undersøkelser av misdannelser og andre helseutfall blant barn av eksponerte menn. Flere av disse undersøkelsene omtales i kapittel 7.3.4 (dyrestudier) og 7.3.5 (humanstudier).

I de senere årene har det blitt en markant økt interesse for frekvensene som brukes i mobiltelefoni (rundt 0,9 og 1,8 GHz). Det er økt forskningsinteresse for virkninger av lavintensitet RF-felt, og effekter av felt som er amplitudemodulerte eller pulsete. Det er også stor interesse for mekanistiske studier av cellevirkninger. Forskningen på mulige virkninger på arvematerialet har dreid noe fra studier på direkte DNA-skade (mutasjon, kromosomskader, genskade) til også å omfatte indirekte virkninger på arvestoffet og hvordan DNA uttrykkes (epigenetiske mekanismer). Verdens helseorganisasjon (WHO) lanserte i 1996 et omfattende program for å koordinere og bedre kvaliteten på forskningen av EMF og helseeffekter, Det internasjonale EMF - prosjektet. Formålet med prosjektet er beskrevet av Repacholi & Cardis (1997), informasjon kan også fås på prosjektets hjemmeside <http://www.who.int/peh-emf/>. Det er knyttet en omfattende database av avsluttede, pågående og planlagte forskningsaktiviteter til det internasjonale EMF-prosjektet: <http://www-nt.who.int/peh-emf/database.htm>. EMF-prosjektet er fokusert på kreft og virkninger i hjernen, mens medfødte misdannelser og reproduksjon er nedprioritert begrunnet med at det lite dokumentasjon som tyder på disse effekter av lavnivåeksponering (Repacholi 1998). Det forskes imidlertid aktivt på virkninger i fosterutviklingen fortsatt (NCRP 1999).

### **7.3.3 Vurderinger av litteratur på RF-felt og helse, og internasjonale standarder**

Det viktigste internasjonale arbeidet med litteraturvurderinger som basis for å utvikle grenseverdier for EMF har skjedd i samarbeid mellom International Radiation Protection Agency (IRPA) og WHO. Arbeidet startet på 1970-tallet, og WHO/IRPA publiserte en vurdering av litteraturen i 1981. Denne ble grunnlaget for anbefalte grenseverdier fra IRPA i 1984 som ble revidert i 1988 (IRPA/INIRC 1988). WHO/IRPA gikk sammen om et oppdatert kriteriedokument i 1993 (WHO 1993). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) ble etablert av IRPA som en egen vitenskapelig komité i 1992 og har siden publisert et dokument på mobiltelefoni og helse (ICNIRP 1996). Sammen med WHO og regjeringene i Tyskland og Østerrike avholdt ICNIRP et internasjonalt seminar om lavnivå eksponering for RF-felt og helse i München i 1996 (Matthes *et al* 1997, Repacholi 1998). ICNIRP (1998) har også gitt retningslinjer for anbefalte grenseverdier. NATO har også sin egen standard (STANAG 2345) som omtales grundig i SFK-rapporten (SFK 1998). STANAG 2345 avviker noe fra ICNIRP-anbefalingene.

Vurderinger av litteraturen og publiseringer av anbefalte eksponeringsstandarder har også vært gitt av en lang rekke nasjonale organisasjoner. Blant de mest betydningsfulle er arbeidet til The Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) og American National Standards Institute (ANSI) (IEEE 1992), samt National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP 1986). Standarder i flere andre land er skissert av Moulder (<http://www.mcw.edu/gcrc/cop/cell-phone-health-FAQ/toc.html>), og det finnes også et EU-dokument (EC 1996).

Eksponeringsstandardene i RF-området baseres på å unngå termiske effekter. Dette gjelder vurderingene til alle disse organisasjonene og komiteene. Det kan også slås fast at de anbefalte grensene ikke har endret seg vesentlig siden IRPAs retningslinjer i 1984. Det er bare mindre forskjeller mellom de ulike standardene. De nyeste retningslinjene fra ICNIRP (1998) baseres på at eksponeringsnivåer som gir en gjennomsnittlig helkropp SAR på 4 W/kg kan overskride normal temperaturregulering og gi en temperaturøkning i kroppen på 1<sup>o</sup> C. For yrkeseksponering er det satt opp en sikkerhetsfaktor på 10, dvs. at maksimal eksponeringsgrense går ved SAR 0,4 W/kg. Som følge av at helkropp absorpsjon varierer i ulike frekvensområder (se kapittel 7.1) blir grensene for eksponeringsnivå:

- Fra 100 KHz til 1 MHz: Elektrisk felt 610 V/m,
  - Fra 1 MHz til 10 MHz: Synkende log-lineært fra 610 V/m til 61 V/m,
  - Fra 10 MHz til 400 MHz: 61 V/m, svarende til fjernfelts effekttetthet 10 W/m<sup>2</sup>,
  - Fra 400 MHz til 2 GHz: Stigende log-lineært fra 61 V/m til 137 V/m, svarende til fjernfelts effekttetthet fra 10 W/m<sup>2</sup> til 50 W/m<sup>2</sup>,
  - Fra 2 GHz til 300 GHz: 137 V/m, fjernfelts effekttetthet 50 W/m<sup>2</sup>.
- For den generelle befolkning er sikkerhetsfaktoren 50, og dermed 1/5 av grenseverdiene for yrkeseksponering (svarende til SAR 0,08 W/kg).
  - Grensene er basert på en gjennomsnittseksponering over 6 minutter.
  - For lokal eksponering opereres det med egne grenser på SAR 10 W/kg for lokalt vev i hode og kropp, som et gjennomsnitt for enhver masse av 10 g vev. Grensen for generell befolkning er 2 W/kg.
  - Ved samtidig eksponering over flere frekvenser i RF-området kan eksponeringene vurderes opp mot grensene ved å addere SAR-bidraget (eller effekttetthetsbidraget) for hvert enkelt frekvensområde.
  - ICNIRP (1998) angir at det er tatt høyde for en rekke usikkerhetsfaktorer i standarden, så som ugunstige klimatiske forhold (høy temperatur, høy luftfuktighet), tungt arbeid, nedsatt toleranse for temperaturlast hos barn, syke og eldre, videre er det også tatt hensyn til at energiabsorpsjonen kan variere for små og store individer, og at refleksjon, fokusering og spredning av felt kan føre til økt lokal absorpsjon.

Det går fram av det ovenstående at alle gjeldende standarder med anbefalte maksimalgrenser for RF-eksponering tar sikte på å unngå eksponering som gir varmekvinner i kroppen, med innbakte sikkerhetsfaktorer for yrkeseksponerte og den generelle befolkning. ICNIRP og de andre internasjonale organene har vurdert muligheten for helsevirkninger som ikke er termiske også, men finner at kunnskapen om nontermiske/atermiske effekter er for ufullstendig og usikker i dag til at det kan gi grunnlag for å endre standardene. Dette blir nærmere omtalt i kapittel 7.3.6.

Det har i løpet av de seneste årene blitt publisert flere sammendrag og vurderinger av forskning på RF-felt og helse som kan være relevante for KNM Kvikksaken. Kriteriedokumentet til WHO (1993) er noen år gammelt, men er et grundig og omfattende dokument som ofte brukes som et utgangspunkt for nyere sammenfatninger. Verschaeve & Maes (1998) har vurdert litteraturen om genetiske og fosterskadelige effekter. Brusick *et al* (1998) og Repacholi (1997) vurderer også litteraturen på genetiske effekter. Alle de nevnte publikasjonene drøfter effekter av RF-nivåer av lav intensitet som ikke gir direkte termiske effekter (nontermiske/atermiske nivåer), men Repacholi (1998) gir en mer grundig oversikt over dette temaet. Juutilainen & de Breze (1998) har sammenfattet og vurdert litteraturen på modulert RF-eksponering, et tema som henger nær sammen med spørsmålet om nontermiske effekter (se kapittel 7.3.6). I år har også en uavhengig engelsk ekspertgruppe gitt ut den omfattende rapporten "Mobile Phones and Health" (IEGMP 2000) som kan hentes inn på egen webside <http://www.iegmp.org.uk/IEGMPtxt.htm>. Brent (1999) forsøker å vurdere effekter av eksponering for RF-felt på kjønnsceller og fosteret opp mot paradigmene som rår i genetikk, teratologi og reproduksjonsbiologi i dag. Fosterskadelige effekter av eksponeringer i svangerskapet har blitt sammenfattet for dyreforsøk (O'Connor 1999) og epidemiologiske studier (Robert 1999). Det vil bli referert til alle disse publikasjonene i resten av vedlegg B.

Eksponering for RF-felt og helseeffekter er et hett tema i dag. Konklusjonene for alle de ovennevnte sammenfatningene og vurderingene kan tas til inntekt for det rådende synet på hvorledes RF-eksponering som risiko skal håndteres, nemlig at termiske effekter skal legges til grunn for grenseverdier. Det er imidlertid nyanser i dette bildet. Det er også de som er opprørske til det rådende synet, og som mener at dokumentasjonen på effekter av nontermiske

nivåer er så urovekkende at det må få konsekvenser for eksponeringsstandardene. Adey (1990) legger spesielt vekt på resultatene av vevsforsøk (*in vitro* – studier). Goldsmith (1996, 1997) mener at epidemiologiske studier dokumenterer urovekkende nontermiske effekter. Goldsmith kan kritiseres for å blande sammen publisert dokumentasjon og upublisert personlig kommunikasjon i sin argumentasjon, videre for å være selektiv og bare referere til undersøkelser som passer med hans eget syn. Dette har han da også blitt kritisert for av bl.a. John E. Moulder ved Medical College of Wisconsin, som har etablert en egen hjemmeside (<http://www.mcw.edu/gcrc/cop/cell-phone-health-FAQ/toc.html>) med spørsmål og svar som jevnlig oppdateres. Biologiske effekter av nontermiske felter er ett av forholdsvis få eksempler hvor det har vært dokumentert juks i forskningen (Charatan 1999), noe som antakelig ikke har senket temperaturnivået.

Det kan også ha interesse at industrien for trådløs kommunikasjon satser betydelige midler på forskning (Carlo & Jenrow 2000). Videre har litteraturvurderinger av RF-felt og biologiske effekter generelt (Krupp *et al* 1985), teratologiske effekter (Heynick & Polson 1996) og effekter av pulset modellering (Merritt *et al* 1995) blitt utarbeidet i militære forskningsinstitusjoner i USA. Diskrepansen mellom forskningsresultater og vurderinger i Øst og Vest har vært et tema. I en upublisert rapport (Glaser & Dodge 1976) drøftes disse forskjellene. WHO (1993) drøfter også bakgrunnen til resultatene i sovjetiske studier, hvor det er funnet sammenheng mellom nontermiske eksponeringer i mikrobølgeområdet og hodepine, søvnproblemer, økt tretthet, forstyrret seksuallfunksjon o.a. Det synes som om forklaringene på slike funn, som ikke kunne reproduseres i vestlige land, kunne være metodiske svakheter i Øst som det ikke ble tatt hensyn til. Det kan synes som om det har blitt en tilnærming til et mer ”vestlig” syn i Øst-Europa i de seneste årene (Indulski *et al* 1997, Pal'tzev 1999).

### **7.3.4 Virkninger på reproduksjon og fosterskadelige effekter i dyreforsøk**

#### **7.3.4.1 Eksponering av hanndyr**

RF-felt i høye, termiske nivåer skader sædcelleproduksjonen reversibelt. I dyreforsøk synes det å være en doseterskel for skade, idet målbare skader ikke opptrer ved doser (intensitet/varighet) som øker kroppstemperaturen mindre enn 2<sup>0</sup> C over det normale. Det er noe uklart om eksponering i tilsvarende termiske nivåer forårsaker kromosomskader i kjønnsceller hos hanndyr.

Forsøk med RF-eksponering av hanndyr (rotter, mus) viser klart at høye, termiske nivåer skader kjønnscellene og fører til redusert konsentrasjon av spermier og økt antall unormale spermier, samt nedsatt fertilitet (WHO 1993). Skadegraden er en funksjon av dose (intensitet, varighet). De mest sensitive cellene i spermiogenesen er de varmfølsomme pachytene spermatocytene (tidlig reduksjonsdeling), noe som tyder på det kan være en ren varmeeffekt (Kowalshuk *et al* 1983, Johnson *et al* 1984). Forskjeller i studieprotokoller gjør det vanskelig å vurdere hvilke terskeldoser som er tilstrekkelige. Saunders *et al* (1988) eksponerte mus med 2,45 GHz CW i 120 timer over 8 uker (SAR 5 W/kg) uten redusert fertilitet. Berman *et al* (1980) fant en reversibel fertilitetsreduksjon hos rotter eksponert for 2,45 GHz CW i 80 timer over 4 uker (SAR 5,6 W/kg). Lebovitz & Johnson (1983) og Johnson *et al* (1984) fant reduksjon av pachytene spermatocytter etter 1,3 GHz pulset felt i 6 timer daglig over 8 dager (SAR 6,3 W/kg), men den samme gruppen (Lebovitz & Johnson 1987) fant senere ingen effekt av 1,3 GHz CW i 8 timer (SAR 9 W/kg). Khillare & Behari (1998) eksponerte rotter for 200 MHz AM felt (16 Hz) i atermiske nivåer (SAR 1,65 – 2 W/kg) og fant at eksponeringen førte til nedsatt fertilitet og ultrastrukturelle forandringer som kan oppfattes som uspesifikke vevsreaksjoner i testiklene. Dasdag *et al* (1999) eksponerte rotter for mobiltelefon med og uten taleposisjonen på (8-900 MHz). De fant noe redusert diameter i sædgangene, men funnet er noe vanskelig å vurdere pga. den spesielle eksponeringsprotokollen: På tross av et angitt

nontermisk eksponeringsnivå (SAR 0,141 W/kg) hadde eksponerte dyr forhøyet kroppstemperatur.

Gentoksiske effekter på kjønnsceller har vært vurdert ved å undersøke kjønnsceller på kromosomskader, og å undersøke om hunnene som eksponerte hanndyr parrer seg med blir drektige men får konsepter som dør etter implantasjonen (Dominant Lethal Test, DLT, som er en indikasjon på skade av konseptet som skyldes kromosomskade av hannens kjønnsceller). Berman *et al* (1980) og Saunders *et al* (1983, 1988) fant ikke kromosomskader av kjønnsceller og DLT var negativ. Varma & Traboulay (1977), Goud *et al* (1982) og Czerski *et al* (1988) fant imidlertid at DLT var positiv. Sistnevnte gruppe fant også kromosomaberrasjoner i kjønnsceller som befant seg i tidlig stadium av reduksjonsdeling. Resultatene er ikke innbyrdes konsistente og kan ikke forklares av ulike behandlingsregimer, i alle tilfelle var eksponeringsnivåene forholdsvis høye og termiske. Saunders *et al* (1988) påpeker at Varma & Traboulay (1977) brukte gale statistiske metoder, og at rekalkulasjon ga resultater som ikke var statistisk signifikante. WHO (1993) konkluderer med at RF-eksponering potensielt kan være gentoksisk for kjønnsceller, men da bare i det klart termiske området.

#### 7.3.4.2 Eksponering av drektige hunndyr (teratogenstudier)

Også embryo/fostereksponering transplacentalt er best undersøkt på rotter, mus og hamster. Studiene kan sammenfattes til at eksponering for høye, termiske nivåer vil forårsake et teratogent kompleks av fosterdød, veksthemning i fosterperioden og medfødte misdannelser. Misdannelsene kan opptre i flere organsystemer, men sentralnervesystemet synes mest sensitivt. Innen det fosterskadelige eksponeringsområdet vil de høyeste dosene føre til død mens mer moderate nivåer gir misdannelser; nivåer som ikke er tilstrekkelige til å gi økning av kroppstemperaturen vil ikke føre til disse fosterskadene. Skadelig eksponeringsdose er en funksjon av intensitet og varighet av eksponering (WHO 1993, Verschaeve & Maes 1998, O'Connor 1999).

Lary *et al* (1986) har gjennomført systematiske rottestudier for å avklare doseresponsforholdene. Det mest sensitive tidspunktet for sentralnervøse misdannelser var på dag 9 i svangerskapet. Ved kortbølgeeksponering (27,12 MHz) i 10 – 30 minutter på dag 9 er terskelen for skader omtrent  $2,5^{\circ}\text{C}$  over normal kroppstemperatur. Terskelnivåene av RF-felt (SAR-nivåene) som vil være tilstrekkelige for å fremkalle misdannelser er avhengig av eksponeringstiden, ved kortere eksponeringstid må det høyere SAR-nivåer til for å gi skadeeffekt. Forekomsten av misdannelser og fosterdød øker med økende kroppstemperatur. Mekanistisk passer resultatene med at RF-felts fosterskadelige evne er knyttet opp til deres varmeeffekt (se kapittel 6.2.5).

Det finnes én publikasjon som konkluderer med at 27,12 MHz CW eksponering av rotter i hele drektighetsperioden med en SAR på ca. 0,0004 W/kg fører til fosterdød og misdannelser (Tofani *et al* 1986). Med tanke på den solide dokumentasjonen som tyder på noe annet er det vanskelig å legge vekt på denne studien (WHO 1993). O'Connor (1999) slår fast at spørsmålet om teratogene effekter er et av de få områdene hvor kunnskapen om RF-virkninger er entydige: RF-felt er ikke teratogent i nivåer selv godt over anbefalte maksimalgrenser.

Det finnes flere studier på samvirkning mellom RF-eksponering og eksponering for kjemiske agens (Nelson *et al* 1991, 1994, 1996, 1997a, 1997b, 1998, 1999) eller andre fysiske agens (Roux *et al* 1986). I alle tilfelle dreier det seg om RF-eksponering av drektige rotter i nivåer som øker kroppstemperaturen til omtrent de samme nivåene som gir misdannelser alene. Imidlertid er typen av misdannelser andre og forekomsten av dem høyere enn ved enkel eksponering.

Størst interesse knytter det seg til forsøkene til Nelson og medarbeidere. De eksponerte drektige rotter for en kombinasjon av RF-felt (10 MHz) i termiske nivåer og 2-metoksietanol (2-ME). 2-ME er et løsemiddel i glykoletergruppen som har en godt dokumentert skadeeffekt i fosterperioden (teratogen effekt) (se kapittel 6.2.4 i vedlegg A). En glykoleter med samme teratogene effekt (2-etoksietylacetat, 2-EEA) var før 1982 en bestanddel i kamuflasjemalingen som ble brukt på KNM Kvikk (se kapittel 8.2). Forsøkene til Nelson og medarbeidere kan oppsummeres:

- Kombinert eksponering for 2-ME og RF-felt i termisk nivå ga en synergistisk effekt på misdannelser.
- Den mest sensitive perioden for effektene var ved eksponering på dag 13 i drektighetsperioden.
- Misdannelsene omfattet flere typer, men den synergistiske effekten var klarest manifestert på fostrenes poter (falanger, metafalanger).
- Den rimeligste tolkning av resultatene er at misdannelsene ble framkalt av 2-ME, og at RF-eksponering ga en høyere forekomst av disse (endret dose – responsforhold).
- RF-eksponering hadde bare synergistisk effekt i doseområder som var termiske, og ble bare funnet ved kroppstemperatur over 41<sup>0</sup> C (2,5<sup>0</sup> over normalen).
- Synergismen var ikke konsistent i alle forsøkene.
- Mekanismen for synergisme synes ikke å være at RF/hypertermi øker stoffomsetningen av 2-ME til de aktive toksiske stoffskifteproduktene.
- Det kan synes som om synergieffekten henger sammen med RF-eksponeringens varmeeffekt. Skadeeffektene ble forsterket ved høy omgivelsestemperatur i tillegg. Ved en lufttemperatur på 18<sup>0</sup> C førte en RF-eksponering på SAR 5W/kg til kroppstemperatur på 40<sup>0</sup> C, mens bare 1 W/kg var nødvendig for å øke kroppstemperaturen til 40<sup>0</sup> C ved lufttemperatur på 30<sup>0</sup> C.

Roux og medarbeidere (1986) viste at en kombinert eksponering for 434 MHz i termiske nivåer kombinert med gammastråling førte til en økning av forekomsten av misdannelser i forhold til eksponering av samme doser gammastråling alene.

Det er ikke publisert mange teratogene atferdsstudier etter RF-eksponering (studier hvor dyr eksponert i fosterperioden undersøkes mht. atferd, prestasjoner, nevrofysiologisk og psykofysiologisk etter fødselen). Jensch (1997) eksponerte drektige rotter for 915 MHz, 2,45 GHz og 6 GHz med intensiteter på 100 – 350 W/m<sup>2</sup> (atermiske nivåer). Etter eksponering for 6 GHz fant han subtile nevrofysiologiske endringer, men ikke endringer i mer klassiske psykofysiologiske parametere.

I et annet forsøk i det atermiske området (2,45 GHz i 90 minutter, 100 W/m<sup>2</sup>, SAR ca. 2 W/kg) ble hormon- og immunparametere undersøkt på drektige rotter (Nakamura *et al* 1997). Endringene som ble funnet tyder på at eksponeringen var en stressor som førte til en immun/hormon – adaptasjon for å føre svangerskapet videre.

### **7.3.5 Studier av virkninger på reproduksjon og fosterskadelige effekter hos mennesket**

Vurdering av observasjonsstudier er ikke helt enkelt, fordi eksponeringsangivelser ofte er mangelfulle i mange publikasjoner. Det er ofte uklart om de undersøkte gruppene har vært eksponert for RF-felt eller ELF-felt, og av og til oppgis det RF-eksponering mens det ved nærmere vurdering viser seg å være ELF-eksponering. Derfor er noen tilsynelatende relevante studier (bl.a. Törnquist 1998) ikke tatt med i den følgende oversikten.

### 7.3.5.1 Eksponering av menn

#### 7.3.5.1.1 Virkninger på spermieproduksjon og sædkvalitet

I tidligere litteraturgjennomganger er virkninger på spermieproduksjon den eneste virkningen på kjønnsceller og fosterutvikling av RF-eksponering som var i fokus (Pepersack 1975).

Et klart holdepunkt for at RF-felt i termiske nivåer kan skade sædcelleproduksjonen temporært har man fra Liu *et al* (1991). I Changsa, Hunanprovinsen i Kina ble behandling med mikrobølger brukt som prevensjon. Tretten frivillige menn ble fulgt opp, etter å ha fått rundt 100 "behandlinger" med 915 MHz eller 2,45 GHz felter. Testiklene ble eksponert ved at de satt på en spesialkonstruert stol, hvor en 20 – 30 watts eksponeringskilde var plassert i en utsparing på setet hvor det var plass til scrotum. Over en 30 minutters behandling to ganger ukentlig ble scrotaltemperaturen beregnet til  $40^0 - 42^0$  C. Eksponeringen førte til azoospermi (mangel på sædceller i ejakulat), men ved oppfølging ca. 6 måneder etter opphør av eksponeringen var spermieproduksjonen normalisert. Vevsprøve av testiklene viste arrforandringer i sædgangene.

I en kasusrapport er det referert at en radarreparatør fikk nedsatt sædcellekonsentrasjon, mens testisbiopsi viste degenerative forandringer (Rosenthal & Beering 1968). Det er angitt at han utførte vedlikeholdsarbeid på radarantennen mens denne var på, og at han hadde opplevd varmfølelse under slikt arbeid (kan antyde eksponering for klart termiske nivåer). Han hadde et barn fra før han begynte i eksponert arbeid, og forandringene i sædparametere og testikler ble funnet ved infertilitetsutredning etter to års eksponert arbeid. Sædcellekonsentrasjonen var vedvarende lav etter tre års oppfølging.

Det er ikke mange holdepunkter for at mer vanlige eksponeringsnivåer i yrkessammenheng kan ha tilsvarende effekter. Weyandt *et al* (1996) gjennomførte en sædkvalitetsstudie blant militære mannskaper i USA hvor formålet var å undersøke effekter av blyeksponering. Kontrollgruppen var 20 operatører for utstyr til etterretningsradarer. Noe uventet fant man at sædcellekonsentrasjonen var lav (gjennomsnitt  $15 \times 10^6$ /ml) blant de radareksponerte. I en ny kontrollgruppe som ikke var eksponert for bly eller radar var gjennomsnitts sædcellekonsentrasjon  $38 \times 10^6$ /ml. I en oppfølgingsstudie av den samme forskergruppen (Schrader *et al* 1998) ble 33 radaroperatører i signalkorpset undersøkt. Gjennomsnittlig sædcellekonsentrasjon var  $38 \times 10^6$ , omtrent som for kontrollgruppen. Hjollund og Bonde refererer i et brev (1997) en tilsvarende kartlegging i det danske forsvaret. Eksponert gruppe var 19 operatører av bakke-til-luft våpenradar. Eksponeringsnivåene var beregnet å være nontermiske (under  $0,1 \text{ W/m}^2$ , bortsett fra korte perioder opp mot  $10 \text{ W/m}^2$ ). Radaroperatørene hadde noe lavere konsentrasjon av sædceller enn referanseverdiene blant yrkesaktive i det samme analyselaboratoriet ( $p=0,07$ ). Schrader *et al* (1998) spekulerer om de tre undersøkelsene samlet kan være uttrykk for en dose – respons sammenheng, fordi det var holdepunkter for at etterretningsradarene ga høyere eksponering enn radarene i signalkorpset, mens våpenradarer var i en mellomgruppe. En mer nærliggende forklaring på den dårligere sædkvaliteten i etterretningsradargruppen kan være at deltakerne derfra, som opprinnelig skulle være kontroller, i sterkere grad var en seleksjon av menn med en begrunnet egenmistanke om dårlig sædkvalitet. Dette er et vanlig problem i studier på eksponeringsvirkninger av sædkvalitet, hvor deltakelsen oftest er lav.

Lancranjan *et al* (1975) sammenliknet sædkvalitet blant 31 RF-eksponerte teknikere og 30 teknikere uten eksponering for stråling eller kjemikalier i Romania. Eksponeringsnivåene for 3,6 – 10 GHz felter var angitt å være på under  $10 \text{ W/m}^2$ , men det er ikke referert hvilke kilder de var eksponert for eller hvorledes eksponeringsnivåene ble målt. I begge gruppene var det høye prevalenser av allmennsymptomer (økt tretthet) og ulike forandringer i sædparametere. Eksponert gruppe hadde gjennomsnitts konsentrasjon av sædceller på  $50 \times$



10<sup>6</sup>/ml, som var dårligere enn for kontrollgruppen, og det var en høyere forekomst av menn med forandringer i sædparametere (23 av de 31, spesielt lavere antall bevegelige og normalt utseende sædceller).

#### 7.3.5.1.2 Fars eksponering for RF, medfødte misdannelser og andre skader i fosterutvikling

I de fleste vurderingene av publiserte epidemiologiske studier som omhandler menns RF-eksponering konkluderes det med at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig solid til å konkludere om human eksponering har skadeeffekter eller ikke (implisitt at dette også gjelder spørsmålet om medfødte misdannelser (WHO 1993, Verschaeve & Maes 1998). I en systematisk vurdering av studier på fars yrkeseksponering og reproduksjonsskader konkluderer Tas *et al* (1996) også med at vi med dagens kunnskapsnivå ikke kan dra noen konklusjoner hva gjelder RF-eksponering.

Det er publisert mange oversiktsstudier over fedres arbeid/yrkeseksponeringer og medfødte misdannelser hos barna deres (se kapittel 6.2.3). Slike studier har kun grove angivelser av yrkeskategorier eller eksponeringsgrupper, og kan derfor oppfattes som eksplorative eller hypotesegenererende. I de fleste tilfelle vil kategoriene med potensielt RF-eksponerte være slått sammen med EMF-eksponerte i andre frekvensområder (bl.a. ”elektriske yrker”). Det er også rimelig å anta at andelen med RF-eksponerte i relativt høye nivåer er liten i denne typen studier. Uten å kunne identifisere de mindre gruppene med relativt høy eksponering vil det være sannsynlig at eventuelle reelle eksponeringseffekter ville forbli uoppdaget. I én eksplorativ casekontroll studie kan klassifiseringen av potensielt RF-eksponerte yrker muligens være mer brukbar (Schnitzer *et al* 1995). Sammenhengen mellom 28 grupper av alvorlige medfødte misdannelser (til sammen 3943 tilfelle) og fedrenes yrke (24 kategorier) ble undersøkt i en populasjonsbasert studie i Atlanta i USA. Det ble funnet sammenhenger mellom flere kategorier av misdannelser og fars yrke som operatør av elektronisk utstyr på tiden rundt befruktningen. Den sterkeste assosiasjonen ble funnet for reduksjonsdefekter i overekstremiteter (4 eksponerte tilfelle, odds ratio 4,2). Operatør av elektronisk utstyr var en samlekategori for nyhetsopplere, flygeledere, og operatører av kringkastingsutstyr, datamaskiner og telefoner. Ingen av assosiasjonene for disse yrkeskategoriene var basert på forhåndshypoteser.

I en nederlandsk casekontroll studie ble sammenhengen mellom mental retardasjon hos barn og foreldres yrkeseksponering studert (Roeleveld *et al* 1993). Hovedhensikten med studien var å evaluere ulike metoder for å klassifisere eksponering, og eksponering ble derfor undersøkt ved hjelp av intervjuer av foreldrene og to jobbeksponeeringsmatriser. Casegruppen besto av 340 mentalt retarderte barn uten kjent årsak og kontrollgruppen av 362 barn med funksjonshemninger hvor årsaken var kjent (og antatt å ikke være assosiert med foreldreyrke). Assosiasjoner ble undersøkt for 39 ulike kategorier av kjemiske og fysiske agens. Det ble funnet en moderat assosiasjon mellom mental retardasjon og intervjuinformasjon om fars eksponering for kortbølge eller mikrobølge (oftest paramedisinske yrker) før konsepsjonen (14 eksponerte cases, odds ratio 2,5, ikke signifikant på 5%-nivå).

Sigler *et al* (1965) gjennomførte en sykehusbasert casekontroll studie for å undersøke assosiasjonen mellom ioniserende stråling og Down syndrom. Casene utgjorde 216 barn med Down syndrom født 1946 – 62. Foreldrene ble intervjuet om eksponeringer for stråling. Noe uventet ble det funnet at 18 (8,7%) av casefedrene og 7 (3,3%) av kontrollfedrene var teknikere og operatører av radar. Denne undersøkelsen ble senere utvidet med ytterligere 128 familier med Down syndrom og tilsvarende antall kontroller, samt mer detaljerte opplysninger om RF-eksponering (Cohen *et al* 1977). I oppfølgingen ble sammenhengen med fedres arbeid med radar ikke bekreftet.

I en amerikansk spørreskjemaundersøkelse fikk 5300 mannlige fysioterapeuter innbydelse til å delta i en undersøkelse av sammenhengen mellom fars eksponeringer på arbeidet og misdannelser hos barna deres (Logue *et al* 1985). I alt svarte 58% (3004) på henvendelsen, og 2172 menn opplyste i spørreskjemaet at de hadde 4732 levendefødte barn med i alt 192 medfødte misdannelser. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom fars bruk av kortbølge, mikrobølge, ultralyd eller infrarød stråling og 10 grupper av misdannelser (resultatene ikke referert). Forfatterne mente at forekomsten av medfødte misdannelser (4,1%) var høy sammenlignet med offisiell statistikk og andre undersøkelser, og tok det som en indikasjon på at fars yrke kunne innebære en risiko. En slik vurdering blir spekulativ, i og med at diagnosekriteriene vil være forskjellige. Klumpfot (clubfoot, ICD 754) var den største enkeltgruppen av misdannelser og hadde en høy forekomst (37 tilfelle, 7,8 per 1000). Det er imidlertid sannsynlig at denne diagnosekategorien inkluderer mer enn pes equinovarus (se kapitlene 6.1 og 6.2.6).

To rapporterte clusterer av klumpfot har gitt mistanke om at fars radareksponering er årsak, og har derfor fått mye oppmerksomhet i KNM Kvikksaken og i SFK-rapporten (SFK 1998, side 23).

Peacock *et al* (1971) publiserte en deskriptiv studie av medfødte misdannelser i Alabama som ble meldt til Bureau of Vital Statistics i løpet av 17 måneder 1969 – 1970. Blant ca. 90 900 fødte ble det meldt 968 misdannelser hos 932 nyfødte (10,3 per 1000). Klumpfot (clubfoot, ICD 754) utgjorde 130 tilfelle (1,4 per 1000). Forekomsten av klumpfot hos hvite barn (som på grunnlag av data i artikkelen utgjør 104 tilfelle, 1,7 per 1000) viste en ujevn fordeling i ulike områder. I Coffee county og Dale county var det 17 klumpfottilfelle (forekomst kan beregnes til ca. 7,6 per 1000) mens resten av Alabama hadde 87 tilfelle (ca. 1,5 per 1000). Fort Rucker, en stor treningsbase for helikopterpiloter, sogner til Coffee og Dale.

Skjebnen til Peacock og hans oppfølging av resultatene ble senere omtalt av pressemannen Paul Brodeur i et kapittel av boken "Zapping of America: microwaves, their deadly risk, and the cover-up" (1977). Det er her referert at alle de 17 klumpfottilfellene i Coffee og Dale hadde fedre som var helikopterpilot. Peacock ville videreføre undersøkelsen sin med en hypotese om at årsaken til klumpfot var fedrenes radareksponering, siden det var et tett nett av radarer ved helikopterbasen. Peacock fikk ikke tillatelse av militære myndigheter til å gjennomføre prosjektet, med begrunnelse at prosjektplanene var av for dårlig kvalitet. Brodeur beskriver forholdet mellom Peacock og militære myndigheter som anstrengt, og antyder at Peacock ble motarbeidet fordi US Air Force hadde noe å skjule.

Denne historien blir også omtalt i en litteraturgjennomgang ved det amerikanske luftvåpenets forskningsinstitutt på Brooks Air Force Base i Texas (Heynick & Polson 1996). Peacock og medarbeidere reanalyserte data og kom i en upublisert rapport i 1973 til amerikanske miljøvernmyndigheter (US EPA) fortsatt til at misdannelser kunne assosieres med flyradar. EPA utarbeidet selv en påfølgende rapport hvor fødselsmeldingene i ulike deler av Alabama ble gjennomgått på nytt (Burdeshaw & Schaffer 1977). Burdeshaw og Schaffer fant ikke holdepunkter for at reell forekomst av medfødte misdannelser var høyere i Fort Rucker, men at høyere registrering kunne bero på forskjeller i meldekriterier og meldepraksis av misdannelser. Burdeshaw og Schaffer angir også i sin rapport at forsøk på å relatere misdannelser til eksponering for militær radar ikke lot seg gjennomføre, fordi de militære myndighetene nektet tilgang til personlldata.

I en vurdering av om fars RF-eksponering kan forårsake klumpfot er det irrelevant om amerikanske militære myndigheter gjorde en riktig beslutning i å hindre en oppfølging av studien. Det kan slås fast at registrert forekomst av klumpfot var betydelig høyere i Coffee og Dale enn i andre områder av Alabama. Burdeshaw og Schaffer (1977) kunne forklare

forskjellene på en plausibel måte. Forekomsten av registrerte medfødte misdannelser i Alabama var lav, og det er sannsynlig at underrapporteringen var betydelig. Dette åpner for at helsepersonell ved sykehus og fødeklionikker som rapporterer mer fullstendig vil føre til tilsynelatende lokal overrisiko. Peacock og medarbeidere (1971) definerte klumpfotbegrepet vidt (ICD 754 som inkluderer andre tilstander enn pes equinovarus, se kapittel 6.1), og denne diagnosekategorien kan være spesielt utsatt for ulike diagnosekriterier.

Rigshospitalet i København fikk i 1994 en henvendelse om et cluster av klumpfot blant barn av personalet ved Flyvestasjon Værløse. Dette er rapportert i form av korrespondanse mellom Flyvestasjon Værløse og Rigshospitalet. I henvendelsen til Rigshospitalet ble det opplyst at seks barn med klumpfot ble født mellom 1989 og 1994, hvor far arbeidet ved flystasjonen. Mødrene til to av barna arbeidet samme sted. Rigshospitalet gjennomførte en litteratursøk og skrev på det grunnlaget et notat med en vurdering tilbake til flystasjonen. Rigshospitalet fant ingen forklaring på clusteret. I korrespondansen var radareksponering hos foreldrene ikke nevnt. Rigshospitalet gjorde ikke noe forsøk på å kvantifisere clusteret ved å estimere forekomsten, og barna med rapportert klumpfot ble heller ikke utredet spesielt i forbindelse med vurderingen (Ebbehøj 1994).

#### 7.3.5.1.3 Menns eksponering for RF-felt og andre effekter

I en studie av yrkesårsaker til testikkelkreft rapporterte menn med testikkelkreft oftere eksponering for RF-felt i arbeidet (Hayes *et al* 1990), men dette var en hospitalbasert casekontroll studie med flere muligheter for metodisk skjevhet. Radar har også vært en mistenkt risikofaktor for testikkelkreft: I oppfølgingen av et cluster av testikkelkreft blant politimenn kom det fram i intervju at alle seks hadde arbeidet med håndholdt politiradar (Davis & Mostofi 1993). I en senere kartlegging av RF-eksponering fra håndholdt politiradar konkluderes det med at nivåene er meget lave, mindre enn 1% av anbefalte maksimalgrenser (Fink *et al* 1999).

#### *7.3.5.2 Eksponering av gravide kvinner*

Også i vurderingene av publiserte epidemiologiske studier som omhandler gravide kvinners RF-eksponering konkluderes det med at dokumentasjonen på sammenheng med skader i fosterutviklingen ikke er tilstrekkelig solid til å dra noen konklusjoner (WHO 1993, Verschaeve & Maes 1998, Robert 1999).

Det finnes en del epidemiologiske studier, spesielt av fysioterapeuter med eksponering for kortbølger og mikrobølger. Også kvinner i industrien som bruker kortbølge til plastsveising har vært undersøkt. Disse gruppene kan antas å være høyeksponert relativt til andre (se kapittel 7.2).

Ut fra kunnskap fra dyreforsøk (se kapittel 7.3.4.2) burde fokus i epidemiologiske studier være på misdannelser og funksjonelle skader av sentralnervesystemet hos barna (for eksempel manifestert som mental retardasjon). Dette har vært undersøkt i én studie, den tidligere refererte (se kapittel 7.3.5.1.2) nederlandske casekontrollstudien på årsaker til mental retardasjon hos barn (Roeleveld *et al* 1993). For mødre som ble intervjuet angis det en sterk sammenheng mellom mors eksponering for stråling i siste trimester av svangerskapet og mental retardasjon av barnet (7 eksponerte cases, odds ratio 9,3). Det skilles imidlertid ikke på ikke-ioniserende og ioniserende stråling, og det er ikke angitt hvilke typer arbeid det gjaldt.

Medfødte misdannelser har vært undersøkt i de nordiske land blant barn av RF-eksponerte fysioterapeuter (Källén *et al* 1982, Taskinen *et al* 1990, Larsen 1991) og industrielle plastsveisere (Kolmodin-Hedman *et al* 1988). I alle tilfelle har de undersøkte populasjonene vært så små at antall medfødte misdannelser har vært lite, og verken analyse av

sammenhenger mellom bruk av RF-kilder og alle misdannelser, eller slik sammenheng med spesifikke typer av misdannelser er særlig informativ. I den finske undersøkelsen (Taskinen *et al* 1990) var det en assosiasjon med misdannelse og mors bruk av kortbølgebehandling i arbeidet, men bare i gruppen som brukte apparaturen lite (1 – 4 timer/uke). Källén *et al* (1982) klassifiserte RF-eksponering på grunnlag av spørreskjema hos 2018 svenske fysioterapeuter som fødte 2043 barn 1973 – 1978. Forekomsten av alvorlige misdannelser var relativt høy blant de 286 som var klassifisert som eksponerte for kortbølge (8 tilfelle, 2,8%) men det var ikke noe mønster med hensyn til typer misdannelser. For øvrig var det ikke noen sterke forskjeller i forekomsten av misdannelser blant barna til ueksponerte og eksponerte mødre.

Sammenhengen mellom medfødte hjertemisdannelser og mors yrkeseksponering har også vært undersøkt i en finsk casekontroll undersøkelse (Tikkanen & Heinonen 1992). Intervjuede mødre av barn med hjertemisdannelser angav noe oftere enn kontrollgruppen at de hadde vært eksponert for mikrobølger tidlig i svangerskapet (6,1% vs 4,4%), men estimatene på sammenheng var lite stabile for en så sjelden eksponering i den studerte befolkningen.

Sammenhengen mellom spontanabort og RF-eksponering er undersøkt i studier av fysioterapeuter (Taskinen *et al* 1990, Larsen *et al* 1991, Ouellet-Hellstrom & Stuart 1993). I den finske undersøkelsen (Taskinen *et al* 1990) var spontanabort etter tiende svangerskapsuke assosiert med bruk av kortbølge- og mikrobølgebehandling. Blant amerikanske fysioterapeuter var spontanabort svakt assosiert med bruk av mikrobølge (odds ratio 1,3; 95% konfidensintervall 1,0 – 1,6) men ikke med bruk av kortbølgeutstyr (Ouellet-Hellstrom & Stuart 1993). Også Larsen *et al* (1991) fant en svak assosiasjon med kortbølgebehandling, men estimatet i den høyeste eksponeringskategorien var ustabil (odds ratio 1,4; 95% konfidensintervall 0,7 – 2,8). Disse tre publikasjonene vedrørende gravides RF-eksponering og spontanabort gir noen holdepunkter for effekter av eksponeringer fra apparatur for kortbølge/mikrobølgebehandling blant fysioterapeuter, men dokumentasjonen må likevel sies å være usikker pga. ulike metodeaspekter ved studiene (grundig diskutert av Heynick & Polson 1996).

I flere av de refererte studiene ble også andre perinatale utfall undersøkt: lav fødselsvekt, førtidig fødsel og/eller perinatal/spebarnsdød (Källén *et al* 1982, Kolmodin-Hedman *et al* 1988, Larsen *et al* 1991). Larsen fant positive eksponeringsassosiasjoner med flere utfall, men resultatene er lite informative fordi antall skadetilfelle i gruppene var lavt.

Larsen *et al* (1991) rapporterte at forholdet mellom guttebarn og jentebarn (kjønnsratio) sank med antall timer ukentlig kortbølgeeksponering: Laveksponerte (under 1 t/uken) hadde 60% guttebarn (101/168), gruppen med eksponering 1 – 10 t/uke hadde 44% guttebarn (12/27), 11 – 20 timer/uke hadde 35% guttebarn (6/17) og de med over 20 timers ukentlig kortbølgeeksponering hadde 18% guttebarn (3/17). Dette resultatet ble etterprøvd i en spørreskjemaundersøkelse blant sveitsiske kvinnelige fysioterapeuter (Gubéran *et al* 1994), og de fant ikke noen assosiasjon mellom kortbølgeeksponering og barnas kjønn; av 508 barn i den eksponerte gruppen var 262 (51,8%) gutter, hvilket er nær identisk med store befolkningsmaterialer.

I en eldre bulgarsk undersøkelse hvor de metodiske detaljene er noe uklare var forekomsten av menstruasjonsforstyrrelser høy blant plastsveisere (Panova *et al* 1979). Det er også publisert enkelte eldre kasusrapporter av gravide og fødende som har blitt eksponert for kortbølger og mikrobølger. Av fire kvinner som uforvarende ble eksponert tidlig i svangerskapet refereres det at to spontanaborterte mens to fødte til termin (Rubin & Erdman 1959, Imrie 1971). Daels (1973, 1976) refererer til at barna av fødende som fikk høye doser mikrobølger ved forløsningen ikke hadde registrerbare skader etterpå.

### 7.3.6 Nontermiske/atermiske virkninger og virkninger av modulerte felt

Det vises til definisjonene av nontermiske og atermiske feltstyrker, samt beskrivelsen av modulerte felt i kapittel 7.1.

Spørsmålet om helseeffekter av RF-felter med så lav styrke at de ikke gir målbare varmeeffekter er et viktig forskningstema i dag. Det er særlig knyttet opp til mobiltelefoni og helse og mye av forskningen gjelder modulerte felt. Det diskuteres særlig hvilke implikasjoner enkelte funn kan ha for fysiologiske funksjoner i hjernen og for kreftisiko, men spørsmål om virkninger på reproduksjon og fosterutvikling er også diskutert. Det fins flere sammendrag og vurderinger av litteraturen på området. Repacholi (1998) og IEGMP (2000) gir de mest oppdaterte og fullstendige oversiktene, som også behandles av Verschaeve & Maes (1998), Brusick *et al* (1998), ICNIRP (1996) og WHO (1993). Juutilainen & de Seze (1998) gir en spesiell oversikt over amplitudemulerte RF-felt.

For vurdering av skadevirkninger på fosterutvikling er studier av direkte eller indirekte virkninger på arvematerialet viktige. De fleste studier på gentoksisitet, og spesielt i doser som ikke er termiske, tyder på at RF-felt ikke gir direkte skader av arvematerialet (WHO 1993). Det har i løpet av de senere årene kommet noen studier som utfordrer en slik konklusjon. Sarkar *et al* (1994) eksponerte mus for 2,45 GHz felt i det atermiske området over lang tid (10 W/m<sup>2</sup>, SAR 1,18 W/kg, 2 timer/dag i opptil 200 dager). De observerte strukturendringer av DNA i hjerne- og testikkelceller. Lai og Singh (1995, 1996) eksponerte rotter for pulset og CW 2,45 GHz felt i 2 timer (SAR 0,6 og 1,2 W/kg) og observerte tråddrudd på DNA i hjerneceller umiddelbart (CW) eller etter fire timer (CW, pulsete felt). I en senere studie synes det som om melatonin tilførsel opphevet endringene i DNA (Lai & Singh 1997).

Studien til Sarkar *et al* (1994) har blitt kritisert for å inneholde stor variasjon i resultatene over ulike forsøk i serien (Repacholi 1998). Det har vært presisert fra flere hold at Lai og Singhs forsøk (1995, 1996) bør gjentas (Repacholi 1998, Verschaeve & Maes 1998, Juutilainen & de Seze 1998). Malyapa *et al* har i en serie *in vitro* (1997a, 1997b) og *in vivo* (1998) forsøk sett på virkninger av MW (835 MHz – 2,45 GHz) felter i atermiske nivåer (0,6 – 1,9 W/kg) og fant ingen DNA – skader. *In vivo* – studien var en direkte gjentakelse av studien til Lai & Singh (1995). Malyapa og medarbeidere gir en mulig forklaring på diskrepansen: Det har vært reagert på at Lai & Singh hadde uvanlig høye bakgrunnsnivåer på DNA – trådskaeder i sine forsøk; dette kan henge sammen med at de avlivet forsøksdyra med CO<sub>2</sub>. Malyapa og medarbeidere fant det samme når dyra ble avlivet med CO<sub>2</sub> men ikke når de ble dekapitert direkte.

Det er også funnet indikasjoner på at AM RF-eksponering er gentoksisk *in vitro*. Maes *et al* (1995) plasserte hvite blodlegemer fem cm fra en GSM mobiltelefon basestasjon i to timer (954 MHz med modulasjonsfrekvens på 217 Hz, SAR 1,5 W/kg med toppnivåer på 12 W/kg), og registrerte kromosomforandringer.

Samvirke mellom RF-eksponering i nivåer som ikke gir hypertermi, og mutagene cellegifter har vært studert i en rekke *in vitro* – forsøk. Når eksponeringen av RF-felt og kjemikalier er samtidig har som regel ikke RF-eksponering hatt noen effekt (se Verschaeve & Maes 1998). Maes *et al* (1996, 1997) har imidlertid funnet indikasjoner på at RF-eksponering *forut for* dosering av cellegift i visse tilfelle kan forsterke den gentoksiske virkningen av cellegiften.

Drektige mus ble eksponert for en kombinasjon av RF-felt (245 MHz) og et kjent teratogen (cytosin arabinosid). RF-felt i doser som ikke ga hypertermi forsterket den teratogene virkningen av kjemikallet (Marcickiewicz *et al* 1986). Cytosin arabinosid forårsaket leppeganespalte, og RF-eksponering alene ga ingen effekter i nontermisk/atermisk område (10 – 100 W/m<sup>2</sup>). Høyere nivåer (400 W/m<sup>2</sup>, temperaturøkning 2<sup>0</sup> C) førte ikke uventet til

fosterdød (resorpsjoner). RF-felt i alle eksponeringsnivåer økte frekvensen av misdannelser sammen med cytosin arabinosid.

de Pomerai *et al* (2000) eksponerte ringormer (nematoden *C. elegans*) over natten for nontermiske RF-felt (615 MHz, SAR 0,001 W/kg). Når eksponerte ringormer ble stresset med oppvarming i vannbad etterpå startet de en kraftig produksjon av varmesjokkproteiner (HSP) ved 24<sup>0</sup> C mens ueksponerte ringormer startet produksjonen ved ca. 27<sup>0</sup> C. En slik reaksjon kan ha betydning: HSP aktivitet synes å være viktig for reproduksjon (Neuer *et al* 2000) så vel som embryonalutvikling (Edwards 1998; se også kapittel 6.2.5) og spermatogenese (Sarge & Cullen 1997).

Repacholi (1998) gir en oversikt over andre *in vitro* – effekter av RF-eksponering i nontermiske og atermiske nivåer:

- RF-felter har i cellesystemer endret biologiske membraners strukturelle og funksjonelle egenskaper og har trigget cellereaksjoner. Membraneffektene kan føre til endringer i permeabiliteten av kationer over membranen. Visse av disse effektene opptrer bare over begrensede temperaturområder og ved bestemte frekvensområder og modulasjonsfrekvensområder (Adey 1993).
- Ornitindekarboksylase (ODC) er et enzym som påvirkes av membranmedierte signaler, og som kan aktiveres av enkelte kreftpromotorer. ODC-aktiviteten øker også forholdsvis svakt ved RF-AM felter ved SAR 3 W/kg. Studier av ODC er blant de hvor det er funnet ”vinduseffekter”, i og med at de sterkeste ODC-økningene kommer etter eksponering for RF-AM hvor moduleringen er i bestemte, lave frekvenser (Penafiel *et al* 1997).
- En rekke studier har vært gjennomført for å vurdere effekten av RF-felt på syntese av DNA og DNA-transkripsjon (RNA-syntese), og virkninger på celleproliferasjon. Det synes som om transkripsjon og proliferasjon øker ved SAR-verdier mellom 5 W/kg og 25 W/kg, men ikke ved sterkere eksponering. Lavdose eksponering har også i enkelte cellesystemer vist seg å framkalle endringer i cellesyklus og å øke celleproliferasjon.

En sammenfatning av dokumentasjonen på virkninger av nontermiske og atermiske nivåer av RF-felt tilsier:

- Det er ikke holdbar dokumentasjon for effekter på fertilitet, sædforandringer, skader i fosterutviklingen, eller direkte gentoksiske effekter (skadeeffekter på arvematerialet). Det finnes noen begrensede indikasjoner på at gentoksiske effekter kan opptre, og spesielt ved eksponering for modulerte felt (Repacholi 1998, IEGMP 2000, Brusick *et al* 1998, Verschaeve & Maes 1998, Juutilainen & de Seze 1998).
- Muligheten for samvirke med mutagene kjemikalier er også til stede, men mekanismene for dette er uklare (Verschaeve & Maes 1998).
- Nontermiske og atermiske doser av RF-felt har biologiske virkninger som det er komplisert å vurdere med tanke på menneskets helse. Det etablerte synet (ICNIRP 1998) er at det er vanskelig å finne en rød tråd i de publiserte studiene som angir nontermiske virkninger i cellesystemer; og i flere tilfelle er dokumentasjonen basert på forsøk i kun ett laboratorium. Fremfor alt er relevansen med hensyn til menneskets helse så uklar at det er umulig å tillegge disse data vekt når grenseverdier for eksponering skal settes. Dette synet blir kritisert av enkelte andre som mener at indikasjonene vi har på atermiske/nontermiske effekter må tas mer på alvor.
- Det finnes enkelte indikasjoner på at nontermiske og atermiske doser av RF-felt kan ha epigenetiske virkninger (påvirkning av hvorledes DNA dvs. gener uttrykkes, se Repacholi 1998 for oversikt). Det finnes ikke publiserte studier som tar opp eventuelle epigenetiske skademekanismer av RF-felt som har direkte relevans mht. skade hos avkommet ved eksponering av fars kjønnsceller (for eksempel genomisk imprinting, se kapittel 6.2.2.2.6 i vedlegg A).

## *Vedlegg C*

*Dr. Dian Donnai: summary of  
dysmorphological investigations  
of the KNM Kvikk families*

## 5. INTRODUCTION

- 5.1 I am Professor Dian Donnai, I hold the following degrees and diplomas: MB BS, FRCP, FRCOG, FRCPCH. I have been a Consultant Clinical Geneticist in the University Department of Medical Genetics and Regional Genetics Service at St Mary's Hospital, Manchester, UK since 1980 and Professor of Medical Genetics since 1994. I sit on various academic committees nationally and internationally, and past President of the UK Clinical Genetics Society and am currently Consultant Advisor in Medical Genetics to the Chief Medical Officer at the Department of Health.
- 5.2 My area of special expertise is Dysmorphology which is the branch of clinical genetics concerned with the diagnosis and investigation of birth defects, and research into the underlying mechanisms leading to such defects. My expertise is in individual patient investigations and analysis.
- 5.3 In October 1999 I was invited by Dr Petter Kristensen MD of the National Institute of Occupational Health in Norway to carry out a dysmorphological assessment of a number of children whose fathers' served on the Norwegian naval vessel KNM Kvikk during 1987 to 1994.

## 6. METHOD OF WORKING

- 6.1 Colleagues from the Department of Medical Genetics at Haukeland Hospital (the University Hospital in Bergen) for each family drew up a detailed pedigree and clinical summary from questionnaires supplied by the families, and where possible from medical notes. The colleague who prepared a specific summary was present during the consultation with that family and available for assistance with translation where needed.
- 6.2 Consultations with families were conducted over a two day period (May 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> 2000). Each consultation followed the same pattern:
- Review and verification of family history
- Review of medical and developmental history of child
- General examination of child to include height, weight and head circumference measurements and charting on centiles.
- Examination of specific anomalies
- Review of X-rays where available
- 2.3 For each family, a detailed report was prepared. This concluded with a brief summary with comments and interpretation.

## 7. DEFINITION OF TERMS USED REGARDING BIRTH DEFECTS AND THEIR CAUSES

- 7.1 It is important when considering birth defects to use correct terminology. The following are commonly accepted definitions:
- 7.1.1 Malformation – Morphological abnormalities of organs or parts of the body that arise because of abnormal developmental processes. Structures may fail to form altogether, may form incompletely or may develop with the wrong configuration from the outset.



- 7.1.2 Malformation sequence – This refers to a pattern of multiple defects that result from a single primary malformation.
- 7.1.3 Deformation – Alterations in the shape or position of body parts due to mechanical forces acting over a prolonged period. Deformations evolve after the period of organogenesis is complete. Mechanical forces responsible are external (eg an unusually shaped uterus) or internal (neuromuscular abnormality).
- 7.1.4 Disruption – These are the result of destructive processes that alter a structure after it has formed normally. Disruptions can lead to loss or division of body parts, abnormal fusion of body parts or alterations in shape.
- 7.1.5 Aplasia/hypoplasia and dysplasia – Aplasia refers to the absence of a tissue or organ due to absent cellular proliferation. Insufficient cellular proliferation leading to undergrowth is termed hypoplasia, and hyperplasia refers to the formation of an excessive mass of tissue. Dysplasia describes the disordered organisation of cells within tissues.
- 7.1.6 Syndrome – A syndrome is a term used to describe a pattern of features that arise from several different errors in morphogenesis but nevertheless tend to be seen together. The various features of a syndrome usually have a common, specific aetiology.
- 7.1.7 Association – Association is the term used to describe the occurrence of two or more features that are seen together more frequently than would be expected by chance alone but that are not known to have a common cause.

## 7.2 Genetic causes of malformations

The precise cause of many malformations and malformation syndromes is still not known. An abnormal chromosome pattern can be the cause of multiple malformations. Mutated single genes can also be responsible for both single malformations and for multiple malformation syndromes. Most birth defects are single and the affected person is the only affected member of the family. Factors that suggest a partly genetic basis for common malformations such as neural tube defects, cleft lip and palate and talipes are the observed increase in risk for first degree relatives and a lesser, although still greater than background, risk for second and third degree relatives.

## 3.3 Environmental factors

Environmental factors may be wholly or partly responsible for some human malformations and malformation syndromes. These factors may be inherent in the maternal environment or may be extraneous agents such as drugs or infections. Many human malformations are not solely genetically or environmentally determined but arise because of the interplay between both genetic and environmental factors.

## 8. **PROBLEMS IN CHILDREN EXAMINED**

- 8.1 Twelve children were examined and the father of a further child was interviewed and a video of his child studied.
- 8.2 Birth defects, illnesses and developmental problems in the 13 children were as follows:

- Case 1: Female with epilepsy and psychomotor retardation.
- Case 2: Male with bilateral talipes equinovarus, scars around right arm and leg, absent or hypoplastic terminal phalanges, poor first dentition and mild cognitive deficits.
- Case 3: Female with left congenital hip dislocation and abnormal position of fifth toes.
- Case 4: Male with duplicated left thumb.
- Case 5: Male with left talipes equinovarus.
- Case 6: Male with fusion of cervical vertebrae 6 and 7, abnormal thoracic vertebra and ribs, asymmetric positioning of shoulders, absent left thumb, limited hip movements, genu valgum, supra umbilical hernia, increased head circumference at six months, delayed speech and language development.
- Case 7: Female with ventricular septal defect (requiring surgery) and atrial septal defect.
- Case 8: Male with bilateral congenital cataracts (one removed), transient enlarged spleen and low platelet count.
- Case 9: Male with severe atopic eczema.
- Case 10: Male with recurrent respiratory problems in infancy.
- Case 11: Male with prematurity, hydrocephalus, agenesis of corpus callosum, asthma, developmental delay (two premature male siblings died in neonatal period).
- Case 12: Male with bilateral talipes equinovarus and mild attention deficit hyperactivity disorder.
- Case 13: Male with epilepsy, hypoplastic corpus callosum, cerebral calcifications, microcephaly, cerebral palsy and severe psychomotor retardation.

## 5. ANALYSIS OF TYPES OF PROBLEMS OBSERVED, POSSIBLE GROUPINGS AND KNOWN AETIOLOGICAL FACTORS

None of the children had a problem which could unequivocally be attributed to a specific chromosomal or genetic cause. No one child had identical problems to another in the group.

5.1 At first sight there appear to be three possible groupings of problems in the 13 children. They are:

Those with talipes (cases 2, 5 and 12 in 4.2 above)

Those with thumb malformations (cases 4 and 6)

Those with epilepsy and/or structural brain abnormalities (cases 1,11 and 13) and those with delay or behaviour problems (cases 2,6, and 12)

## 5.2 Cases with talipes

Case 5 has a unilateral talipes equinovarus, a deformation which has responded well to casting. His other foot is normal and he has no other defects. There is no evidence of any underlying neurological problem.

Case 12 had bilateral talipes equinovarus, the deformation of the left foot responded well to casting but surgery was required on the right. There is no evidence of any underlying neurological problem but he has attention deficits. There is no known link between talipes and ADHD. Talipes can occur as part of syndromes or may be due to a neurological problem. Talipes can also be due to external forces such as occur in oligohydramnios or due to uterine abnormalities. Talipes without known cause occurs in about 1 in 1,000 births and there is a male predominance of three to one. There is a slightly increased risk of recurrence after the birth of one affected child indicating a small genetic predisposition in some families. There is no evidence in either Case 5 or Case 12 of any underlying genetic defect.

Case 2 also had bilateral talipes equinovarus but there were other defects. Specifically the terminal phalanges of several toes were underdeveloped with absent or hypoplastic nails. In his right hand there was a subtle hypoplasia of the terminal phalanges. In addition in the right leg below the knee there was a circular scar and a constriction with an additional linear scar running at an angle from the circular scar round the back of the leg towards the ankle. In the left foot there was a terminal constriction ring in the second toe and on the right upper arm there was a further circumferential white scar and constriction. X-rays confirmed the hypoplasia and aplasia of the terminal phalanges. Circumferential scars and talipes have previously been described in the amniotic band disruption sequence. I have personally observed several children with this combination. There are two main theories about the mechanism of this condition. The first theory is that there is rupture of the membranous amnion leading to amniotic strands which extend into the amniotic cavity which then become entangled with the child's limbs and body and then fused to the tissues. These strands in turn can compromise the blood flow to the developing limb and cause hypoplasia distally. The amniotic fluid volume or the amniotic cavity can be reduced in size leading to deformation of the feet. The second theory is that there is an intrinsic problem in the tissues of the membranes and of the fetus and that this gives rise to amniotic stands becoming detached and entangled with the fetus as above. There is no evidence that amniotic band disruption sequence is due to mutant genes or environmental factors. Most cases occur in an otherwise normal family and the recurrence risk for siblings is not increased. Thus it can be seen that the talipes in Case 2 is different to the talipes in Cases 5 and 12 with likely different aetiologies.

## 5.3 Cases with thumb malformations

Case 4 was born with a double thumb on his right hand. He underwent surgery to remove the extra digit at three years of age and he had a further cosmetic procedure at 7 years of age. He has no other birth defects. His hand abnormality does not fit into any described genetic entity and there is no family history. It is likely to be an isolated developmental malformation due to an error in pattern formation of that one limb. Genetic digital abnormalities usually have bilateral manifestations but the left hand of Case 4 is absolutely normal. Other than digital duplications occurring as part of syndromes or as a familial defect (usually bilateral) there are no known aetiological factors giving rise to a duplicated thumb.

Case 6 had a complex association of malformations. The thumb was vestigial and removed. X-ray showed that the first metacarpal was absent. His head circumference was noticed to be increasing rapidly in size at about six months of age and a scan examination showed enlarged lateral cerebral ventricles but no increased intracranial pressure. His head circumference is on the 75<sup>th</sup> centile which is in

proportion to his height and weight centiles. He also has vertebral malformations with partial fusion of C6 and 7 and possible flattening of C3, 4, and 5. There is a hypoplastic third rib on the right and first rib on the left and at T2 there was a hemivertebra. There was asymmetric positioning of his shoulders, a flat back to his head and limited movement of his hips in addition to genu valgum. He also has a supra umbilical hernia. He has had some delays in his speech and language and motor development. There is no likely aetiological link between the problems in Case 4 and Case 6. Case 6 pattern of problems fit into the group of disorders termed mesodermal defects. He has elements of two such patterns the VATER association which describes children with vertebral, anal, tracheo oesophageal and radial defects, and that described as MURCS, which describes a pattern of vertebral segmentation defects affecting the cervical spine, renal and radial abnormalities and in girls abnormalities of the mullerian system. It has been suggested that Case 6 should have renal scans and a detailed ophthalmological investigation to see if he has any other of the anomalies seen in this group of disorders. These associations do not appear to have a simple genetic basis and chromosomal analysis is usually normal. These abnormalities occur usually in a single child in a family, lending support to the hypothesis that there is an early error in formation of the mesodermal tissues leading to the malformations seen. There have been no environmental causes identified to explain these associations.

## 5.2 Cases with epilepsy and/or structural brain abnormalities

Case 1 is a 12 year old girl with severe complex epilepsy with onset at five months, she has had frequent seizures which have taken several forms and have been described as Lennox-Gastaut syndrome. EEGs have shown several foci in both hemispheres. Her head circumference is on the 50<sup>th</sup> centile and she has no structural brain abnormality. She has severe mental retardation. She has no signs of tuberous sclerosis or metabolic disorders or any other genetic disorder. Lennox-Gastaut syndrome describes the characteristic EEG pattern of slow spike wave forms which are diffuse. Sometimes this may be secondary to a metabolic disorder. If no identifiable cause can be found then the general view is that this is not a genetic entity. No environmental causes have been identified.

Case 13 was not examined but medical details and a video were available and his father was interviewed. There were early pregnancy problems with contractions noticed at 18 weeks of pregnancy and excess fluid around the fetus at 21 weeks. The biparietal diameter of the fetus during the mid part of pregnancy was at the 50<sup>th</sup> centile. He was born at 39 weeks gestation with a weight just above the 50<sup>th</sup> centile and a head circumference on the 10<sup>th</sup> centile. He had early abnormal neurological signs being hypotonic and lying with his neck extended. He had a septic illness at three weeks of age with focal seizures. Again abnormal neurological signs were present and his tone was now increased and his reflexes brisk. Tests for congenital infections were negative. Imaging showed dilated lateral ventricles, wide fissures, a small corpus callosum and a small cerebellum. Calcium deposits were seen in both hemispheres in the region of the basal ganglia and in the periventricular region. His head circumference had fallen to less than the 2.5 centile by one year. Seizures have continued. Feeding has been a problem and he now has a gastrostomy. He has made very limited development and has profound developmental retardation. The clinical picture of Case 13 is suggestive of an intrauterine infection (microcephaly and calcifications) but investigations for rubella, toxoplasmosis and CMV have been normal as have investigations for herpes and for metabolic disorders. There are rare genetic entities associated with calcification of the basal ganglia but these are generally inherited as recessive characteristics, ie a child inherits the same abnormal gene from both parents. Thus although Case 1 and Case 13 both suffer from epilepsy their clinical pictures are very different and there is no reason to think they have a similar aetiology.

Case 11 does not have epilepsy but he does have a structural brain abnormality with an absent corpus callosum and hydrocephalus which has required shunting. He was born after a complicated pregnancy. His mother experienced bleeding and was admitted for most of the pregnancy from 18 weeks onwards. Ultrasound scan at 27 weeks showed hydrocephalus. He was born prematurely at a gestational age of either 31 weeks or 33 weeks. He was in relatively good condition at birth although he required a transfusion. He was successfully breastfed. Motor milestones were within normal limits. He has not had any seizures. For some other areas of his development, if one takes account of his early gestational age, he is within the normal range. However his concentration span is variable and he is somewhat immature compared to children of his own age. He has no dysmorphic features other than the large and laterally flattened shape to his skull. There is no evidence of any genetic syndrome and his features do not fit the rare X-linked type of hydrocephalus. Agenesis of the corpus callosum may occur as part of a more general cerebral maldevelopment or it may be isolated. Most isolated cases are sporadic and not known to be due to genetic factors. Apart from congenital infections there are no other known environmental causes of hydrocephalus. Case 11 had two male siblings who died in the neonatal period after being born prematurely. These pregnancies occurred before the birth of Case 11. Prematurity may occur in more than one child in a family and can be due to structural problems in the maternal uterus. However for most cases the cause is not known. The clinical picture of Case 11 is very different to that seen in Case 1 and Case 13 and there is no known reason to link their underlying aetiology.

5.2.1 Three cases, Case 2, Case 6 and Case 12 had mild developmental delay or behaviour problems. Case 6 had delayed speech and language development but also had a complex association of malformations likely to be due to primary defect in the mesoderm. Case 1 has features of the amniotic band disruption sequence and mild cognitive deficits. Case 12 had bilateral talipes equinovarus and attention deficit hyperactivity disorder. There are no known factors to link these patterns in these three children and there are no obvious links with the more severe neurological problems in Case 1, Case 13 and Case 11.

5.3 There were five further children whose cases are not discussed in the preceding paragraphs. My comments on each are as follows:

5.3.1 Case 3 was a female with a left congenital dislocation of the hip. This responded to splinting. In the pregnancy placenta previa had been diagnosed and the child was in a breech position. She is otherwise a normally developing little girl. The dislocation of the hip was picked up by a routine screening procedure. Congenital dislocation of the hip is three times more common in girls than in boys and is commoner in infants who have an abnormal presentation in the womb. After the birth of one affected child in a family there is a small increase in risk for further children indicating a small genetic contribution, perhaps to the shape of acetabulum. There is no evidence of an underlying genetic disorder. Case 3 also has a positional abnormality of the fifth toes on both feet. There is no link that I am aware of between the digital abnormalities and the hip dislocation. Minor anomalies of the position and shape of fingers and toes are common variants in the population and apart from cosmetic concerns and difficulty with shoes cause no problem.

5.3.2 Case 7 is a female with a ventricular septal defect in the heart which required surgery. An atrial septal defect was also detected but this resolved without treatment. This child has no residual problems and her examination was otherwise entirely normal. Clinically significant congenital heart disease occurs in about 1 in 200 births and in 90% of cases there is no family history. Congenital heart defect can be part of a genetic or chromosomal syndrome or associated with congenital infections but there was no evidence of these causes in Case 7. After the birth of a

child with an isolated ventricular septal defect the recurrence risk in siblings is in the order of 3% indicating a small genetic predisposition in some families.

- 5.3.3 Case 8 was a male with bilateral congenital cataracts. One has been removed. He also had transient palpable spleen and a low platelet count but this has resolved. There is no known connection between these problems and the cataracts. Case 8 is an otherwise normal child with no evidence of any genetic syndrome. There are numerous types of congenital cataract and the incidence is around 1 in 250 births. Cataracts can be due to environmental causes such as intrauterine infections and to metabolic disorders but there is no evidence for these in Case 8. Isolated cataracts can be due to the effects of a single gene which frequently follows an autosomal dominant pattern of inheritance. There is no family history and it is impossible to identify the cause in this case.
- 5.3.4 Case 9 has severe atopic eczema. There is a positive family history for this. His mother had eczema as a child and her sister and brother had asthma. His father is allergic to pollen and his paternal grandfather has a similar problem. Soon after birth a murmur was heard and a VSD was suspected but this had resolved by three months of age. A subsequent sibling had a similar murmur and a scan showed a small ventricular septal defect which has resolved spontaneously. Atopic eczema, asthma and hayfever are frequently familial. The risk of one or more of these problems when one parent is affected approaches 50% and is somewhat higher when both parents are affected. The atopic eczema in Case 9 is most likely to be the result of a strong family predisposition. Small ventricular septal defects are relatively common at birth and can sometimes be familial as in this case.
- 5.3.5 Case 10 had a major respiratory illness at the age of 6½ months requiring ventilatory support. It was suspected that he may have had a respiratory syncytial virus. Thereafter he was hospitalised on five occasions with respiratory problems but these were not so severe. His problems had resolved over the years and he is now a strong healthy boy. There is no evidence to suggest a genetic cause for his problems.

## 6. CONCLUSIONS

Having examined all of the familial, medical and developmental histories of the 13 children and personally examined Cases 1-12 I have provided a detailed summary for each child in the appendix. In addition, in this report, I have analysed the problems in the group as a whole and have sought common features or common underlying mechanisms. Although at first sight there appeared to be three groups of children with common features, on further analysis each of these groups contained children with likely heterogeneous conditions. I have pointed up the reasons for my conclusions in analysis of the various groups. I have also considered whether differing problems could have similar underlying mechanisms but have found no evidence for this. The birth defects, developmental problems and illnesses in the group of children have all been described previously and children with many of these are commonly referred to genetic clinics. I have indicated in this report known genetic or environmental causes of the various problems. I have not been able to identify any way in which prior paternal exposures or exposures of the mothers during pregnancy, could result in the problems seen.

## *Vedlegg D*

*Dr. J David Erickson:*

*summary of Consultation Group on cluster*

*assessment of the KNM Kvikk families*

A Consultation Group (“Group”) met under the auspices of the Norwegian National Institute of Occupational Health to consider and discuss the findings of extensive investigations concerning a “cluster” of 14 children with a variety of congenital and/or developmental disorders that had been born to men who had served aboard the Norwegian Navy missile torpedo boat KNM Kvikk during the period 1987-1994. The purpose of the meeting was to advise and make recommendations to the National Institute of Occupational Health for their reporting on the KNM Kvikk matter to the Norwegian Ministry of Defense; and to make suggestions about what further investigations might be justified at this time, if any.

The Group comprised the following individuals:

H Boman, Department of Medical Genetics, University of Bergen

JD Erickson, Centers for Disease Control and Prevention, USA

LM Irgens, Medical Birth Registry of Norway

P Kristensen, National Institute of Occupational Health

RT Lie, Medical Birth Registry of Norway

JB Reitan, Norwegian Radiation Protection Authority.

The Group met at the offices of the Medical Birth Registry at the University of Bergen on June 19, 2000 from 9AM until 8PM, with a recess in the afternoon to visit the missile torpedo boat (“MTB”) KNM Snøgg, sister-ship of the KNM Kvikk, at Haakonsværn naval yard. Because of concern that the problems of the children in the “cluster” could have been the result of paternal exposure to radio-frequency radiation aboard the KNM Kvikk, the KNM Snøgg had been reconstructed with radio transmitters according to the specifications of the KNM Kvikk. In the early evening, the Group met with a representative of the parents of the children comprising the “cluster,” Mr Kathenes, who had served aboard the KNM Kvikk as chief command officer for one year during 1990 and 1991. The Group also met at the University of Bergen from 9AM to 1PM on June 20, 2000.

The recognition and definition of the “cluster” began in 1995 with a chance meeting of 2 men who had served aboard the KNM Kvikk at a University of Bergen clinic, where they had taken their children for consultation for clubfoot. This was followed by extensive investigations in 1996 by the Norwegian Navy, primarily dealing with making estimates of radio frequency radiation exposure that might have been sustained by the crew of KNM Kvikk, based on measurements made on the reconstructed KNM Snøgg. During 1997 and 1998 the Norwegian Medical Birth Registry (NMBR) conducted epidemiological investigations on birth defects reported to the NMBR among children born to men who had served in the Norwegian Navy. These epidemiologic studies were done using personnel lists provided by the Navy, as amended and supplemented by men who had served on board KNM Kvikk.

The KNM Kvikk was unique among Snøgg class MTBs used by the Norwegian Navy in that it had a high power (750W) high-frequency (HF) radio transmitter installed in mid 1987. This transmitter was used for “electronic warfare” purposes, specifically for the “jamming” of radio communications between other vessels, and other military assets. According to Mr. Kathenes, the transmitter was additionally used for relay transmission of messages from other vessels under circumstances when there were difficulties with communications using standard communications, lower power, transmitters. According to Mr. Kathenes, the 750W HF transmitter was not a unique, nor even unusual, transmitter – there have been many of them in use in military installations. However, Mr. Kathenes stated that the pattern of transmission on board the KNM Kvikk was unusual. In a typical installation, this sort of transmitter would be used for brief periods of time, whereas on board the KNM Kvikk, the facility was transmitting continuously for long periods of time.



The Group asked Mr. Kathenes if he considered that there were other potentially harmful exposures on board that might have been unique to the KNM Kvikk. He mentioned the special camouflage paint that was used only on the KNM Kvikk; the paint was applied from time to time by the KNM Kvikk's crew as a maintenance task, and was stored in a locker under the boat's bridge. The Group also asked Mr. Kathenes what other issues that had been discussed by parents as possible causes for the disorders found in the children of men who had served on KNM Kvikk. He mentioned crew exposure to: diesel fumes; heat; large gravitational forces due to operating in rough seas; and the beam of a weapon search radar that occasionally was displaced due to a loose mounting. However, Mr. Kathenes considered that these "exposures" were common to all Snøgg-class MTBs.

Mr. Kathenes indicated that he believes that there is now available a reasonably complete accounting of the numbers and identities of the men who served on board KNM Kvikk during the time period of interest, and an accurate tally of those who have had babies with and without congenital and/or developmental disorders.

An extensive series of investigations that estimated exposure to radio frequency radiation aboard the KNM Kvikk from the 750Ws HF transmitter and other HF transmitters has been done by the Navy, and epidemiological evaluations connected with the birth of children with congenital defects by the NMBR. Most recently, Dr Dian Donnai, a prominent medical geneticist and dysmorphologist from the United Kingdom personally assessed 13 out of the 14 children who are now considered to comprise the "cluster."

While the "cluster" related to paternal service on the KNM Kvikk initially comprised 2 children with club foot, the "case" definition and the numbers of children included has evolved over a period of time. This evolution appears to be related to: a refinement of the list of men who served on board the KNM Kvikk; the under-ascertainment of congenital disorders by the Medical Birth Registry; and the concerns of KNM Kvikk men who had children with problems other than club foot. In addition, there seems to have been an early focus on the 750W transmitter as potentially dangerous, and something unique to the KNM Kvikk. At this point in time, the "cluster" appears to have been defined on the basis of the birth of a child with a congenital and/or developmental disorder to a man who served on the KNM Kvikk during the time when the transmitter was installed. Children with congenital abnormalities born to men who served on the KNM Kvikk before the installation of the 750W HF transmitter are not included in the "cluster." Apparently, there were 212 men who served on board KNM Kvikk during the period mid-1987 through 1994, when the 750W transmitter was in place. NMBR obtained questionnaire information from approximately 70% of the men on the KNM Kvikk crew list. As of December 31, 1997, 64 of these men had fathered a total of 85 children during or after duty on board KNM Kvikk. It is difficult to know whether a "cluster" of 14 children with a variety of congenital and/or developmental disorders is more than what is expected to be found among 85 children because of the absence of a "baseline" rate for such a diverse spectrum of disorders (research currently underway to obtain such baseline rates should be helpful in the event of the occurrence of similar "clusters in the future). However, the occurrence of 3 children with club foot (talipes equinovarus), all of whom were ascertained by the NMBR, out of 85 children is clearly in excess of expectation. Based on data in the registry, the NMBR has evaluated the occurrence of clubfoot, and other adverse perinatal outcomes among the offspring of men who have served in the Norwegian Navy, and among the subset of Navy men who served on MTB's. No evidence of an increase in risk for the studied outcomes was found, except for the excess of clubfoot among the KNM Kvikk crew.

The Group discussed at great length the report of Dr Dian Donnai. The examinations were carried out to provide an opportunity for a dysmorphologist to look for some pattern to the

anomalies that affect these children, to look for relationships that might be missed by other researchers without her practiced eye, particularly those merely reviewing medical records. Among other things, Dr Donnai gave special attention to a search for patterns of defects within and among children that might be due to genetic mutation. This was done because, based on current understanding of paternal contributions to the occurrence of sporadic cases would seem most likely to arise from a genetic mutation in sperm. Medical and genetic information had in advance been collected from each of the participating families, records reviewed, pedigrees constructed, and the affected children invited to attend a clinic hosted by the Center for Medical Genetics and Molecular Medicine at the Haukeland University Hospital. Dr Donnai personally examined 12 of the 14 children comprising the “cluster,” and reviewed a videotape of a child who she did not examine. Dr Donnai was not able to find any case that she felt was likely due to a fresh paternal mutation. She considered the possibility that there were 3 groups of children, each group having some sort of phenotypic commonality: 1) 3 children with club foot; 2) 2 children with thumb malformations; 3) 3 children with epilepsy and/or structural brain abnormalities, and 3 with developmental delay or behavior problems. However, Dr. Donnai stated in her report that “...each of these groups contained children with likely heterogeneous conditions.” In conclusion, Dr. Donnai stated that “I have not been able to identify any way in which prior paternal exposures or exposures of the mothers during pregnancy, could result in the problems seen.” Moreover, all the children presented with signs and symptoms well known to medical geneticists, and frequently encountered in medical genetic clinics.

Exposure to radio frequency radiation during embryonic development is known to cause congenital defects in experimental animals, and this effect is generally thought to be the result of hyperthermia. The solvent used in the KNM Kvikk camouflage paint is similar to a compound that reversibly suppresses sperm production and is a developmental toxicant that can cause birth defects through exposure of pregnant animals. It has also been shown to increase the adverse reproductive effects of radio frequency exposure in animal embryos. Animal experiments involving radio frequency radiation exposure of males prior to conception show an effect on spermatogenesis only when the exposure is sufficient to cause heat damage; depending on the level of heating, the effect can be transient infertility. Although the Norwegian Navy did not make measurements of the combined radio frequency radiation outside the HF range (i.e., from the VHF, UHF, IFFF transmitters, and the radars on board) to estimate the exposure that might have been sustained by KNM Kvikk crew, the Group feels it unlikely that the intensity would have been sufficient to cause heat damage.

As a result of a review of the information currently available, and discussions among members, it is the collective opinion of the Group that:

based on the results of investigations to date, and on the current state of knowledge about the proven and theoretical causes of congenital and other developmental disorders, there is no evidence to support the notion that there is a probable causal link between paternal service aboard the KNM Kvikk (including exposure to radio frequency radiation) and the subsequent birth of a child with a congenital or other developmental disorder, including club foot.

Because of the lack of any substantive hypotheses to pursue, the Group does not recommend further studies in connection with the KNM Kvikk “cluster” at this time. As further scientific knowledge is gained about the causes of congenital and other developmental disorders, it is possible that there may be justification for further study of the KNM Kvikk “cluster” in the future.

## *Vedlegg E*

*Medfødte misdannelser og perinatal helse*

*blant barn av personell med sjøtjeneste*

*i Marinen: En registerundersøkelse*

## *Innledning*

Medisinsk fødselsregister gjennomførte i 1997/1998 en registerundersøkelse hvor mannskapslister på KNM Kvikk, 1987 – 1994, og lister over personell med sjøtjeneste i Sjøforsvaret, 1967 – 1994, ble koblet opp mot fødselsregisterdatabasen over alle fødsler i Norge 1967 – 1997 (Medisinsk fødselsregister 1998). I etterkant av KNM Kvikkrapporten (SFK 1998) ble det klart at listen over personell i Sjøforsvaret var mangelfull: De inkluderte bare en mindre andel av menige mannskaper og av de som hadde tjenestegjort på KNM Kvikk i 1987 – 1994. Dette skapte usikkerhet rundt resultatene (se omtale i kapittel 4).

Listen over personell ble laget i 1996 og var basert på databasen Forsvarets Informasjonssystem/Personell-Sjøforsvaret (FIS/P-SJØ), et system som primært var etablert for å rulleføre personell opp mot behovene i mobiliseringsforsvaret. FO/SST gikk i 1999 gjennom FIS/P-SJØ for å finne ut årsakene til manglene ved listen, og å forsøke å etablere en mer fullstendig liste. Høsten 1999 hadde FO/SST etablert en ny liste over personell med sjøbasert tjeneste i Marinen. Det var i utgangspunktet klart at det var begrensninger i den nye listen også, bl.a. var menige mannskaper med tjeneste før 1987 i stor grad ikke inkludert (se Materiale og metode). Likevel ble det uttrykt et ønske i Kontaktgruppen om å gjennomføre nye datakoblinger mot Medisinsk fødselsregister. STAMI tok på seg å gjøre dette og å analysere materialet som et ledd i vår rapport om KNM Kvikksaken.

Hensikten med denne studien er å beskrive ulike fødselsutfall blant personell med sjøtjeneste i Marinen, og å sammenligne forekomsten av fødselsutfall med de i den totale norske befolkning. Et spesielt siktemål var å undersøke om mønsteret for ulike skadelige utfall kunne kaste lys over KNM Kvikksaken.

## *Materiale og metode*

Utgangspunktet for studien var listen over personell med sjøtjeneste i Marinen mellom 1. januar 1967 og 31. desember 1997 som FO/SST etablerte i oktober 1999. Etableringen av listen er beskrevet detaljert i brev fra FO/SST til FD 6. oktober 1999. Det ble, i forhold til 1996, gjort tre endringer i søkestrategien i FIS/P-SJØ. For det første ble ikke de som hadde hatt tjeneste i Kystvakten inkludert, den nye listen inkluderte kun personell med sjøtjeneste i Marinen. For det andre ble søkekommandoene raffinert. For det tredje ble tre nye årsklasser (1995 – 1997) inkludert. Resultatet av dette var en liste på 20 197 personer som hadde hatt sjøtjeneste i marinen 1967 – 1997. Informasjonen på hver record var a) Fødselsnummer, og b) Angivelse av om tjenesten var som utskrevet menig/vervet matros (heretter benevnt menig), eller befal. Av disse personene hadde 11 406 vært blant dem som hadde inngått i Medisinsk fødselsregisters tidligere undersøkelse, dvs. at 8 791 (herav 7 480 menige) var nye. Siden den tidligere undersøkelsen omfattet 15 169 personer hadde 3 763 blitt utelatt i den nye listen. FO/SST gjorde en nærmere undersøkelse av et mindre utvalg av de utelatte og beregnet at ca. 2 850 hørte til Kystvakten, mens ca. 450 fra 1996-listen ikke hadde hatt sjøtjeneste. De resterende ca. 450 som hadde vært i FIS/P-SJØ i 1996 var der ikke i 1999, fordi i alt 7 000 menige mannskaper i FIS/P-SJØ – systemet hadde blitt overført til FIS/P-Vernedata (vernepliktsforvaltningen) sommeren 1999. Årsaken til dette ligger i Forsvarets prinsipp om at vernepliktige skal lånes ut fra vernepliktsforvaltningen til forsvarsgrenene for så å tilbakeføres etter endt førstegangstjeneste.

Listen over de 20 197 personene (og for kontroll, listen over de 3 763 som hadde blitt utelatt) ble oversendt Medisinsk fødselsregister i november 1999, som koblet den mot fødselsregisteret og oversendte STAMI en analysefil i ikke personidentifiserbar form. Av de 20 197 hadde 8 824 personer fått i alt 16 784 barn mellom 1967 og 1998. Fedre i Marinen

hadde fått 16 614 barn, av disse hadde 8 581 en far som var menig og 8 033 en far som var befal. Bare 170 av de 16 784 hadde mødre i Marinen. Av listen fra FIS/P-SJØ hadde STAMI følgende informasjon om foreldre som var i Marinen, knyttet til hver enkelt av de fødte:

- menig eller befal,
- forelders fødselsår, og
- kjønn.

Fra Medisinsk fødselsregister fikk STAMI også en fil over alle 1 810 671 fødte i Norge 1967 – 1997. Data for de 16 784 fødte av personell i Marinen og for alle fødte i Norge fra Medisinsk fødselsregister inneholdt følgende bakgrunnsvariabler:

- Mors bostedsfylke ved fødselen.
- Mors og fars fødselsår og mors sivilstatus ved fødselen.
- Hvor mange fødsler mor hadde hatt tidligere (paritet).

Filen inneholdt også informasjon om forhold i svangerskapet og ved fødselen, bl.a.:

- Preeklampsi (svangerskapsforgiftning).
- Barnets fødselsår.
- Svangerskapsvarighet.
- Kullstørrelse (flerfødsel).
- Barnets kjønn.
- Fødselsvekt (gruppert).
- Dårlig fostervekst manifestert ved fødsel (SGA, small-for-gestational-age), definert i henhold til Medisinsk fødselsregisters standard: Lav fødselsvekt i forhold til svangerskapsvarighet (< 10 percentilen); registrert for fødsler med minst 28 ukers svangerskapsvarighet.
- Lav apgarskåre (<7) ett minutt etter fødselen, som indikerer at barnet har visse problemer med vitale funksjoner som respirasjon og sirkulasjon like etter fødselen.
- Dødelighet (dødfødt, død etter fødselen inntil 1 års alder).
- Medfødte misdannelser med diagnose.
- Forhold ved placenta (morkake) og fosterhinner.

Det var utfall hos de 16 614 barna med fedre i Marinen som var av primær interesse. Siden 6,8% av alle fødte i Norge ikke har oppgitt far på fødselsmeldingen, ble det bestemt å benytte alle 1 687 101 fødte med far oppgitt i fødselsmeldingen som referansebefolkning. Tabell 1 gir en oversikt over hvorledes fødte av fedre som var menige og befal, og alle fødte i Norge fordeler seg mht. ulike bakgrunnsvariabler. Vi ser at spesielt fødte av menige skiller seg fra alle fødte i Norge: Barna er i mye større grad født på 1990-tallet, og fedrene er født senere enn alle norske fedre. Det er videre et sterkere innslag av mødre som bor i Hordaland, det var også en større andel av førstefødsler. Fødte av befal i Marinen fordelte seg forholdsvis likt med alle fødte i Norge mht. disse bakgrunnsvariablene, bortsett fra at en enda større andel bodde i Hordaland.

Fødte av menn som var menige og befal ble gjennomgående analysert separat, og sammenliknet med alle fødte i Norge (med fars identitet oppgitt). Utfallene som ble analysert ble vesentlig valgt ut med bakgrunn i KNM Kvikk-saken og de tidligere analysene Medisinsk fødselsregister gjennomførte. Det ble valgt standard mål for dårlig fostervekst (SGA), lav fødselsvekt, kort svangerskapsvarighet og dødelighet. Flerfødsler og kjønnsforholdet (andel gutter av alle fødte) ble undersøkt fordi det er mistanke til at disse utfallene påvirkes av miljøeksponering. Alle medfødte misdannelser og alle alvorlige misdannelser ble analysert, i tillegg til en rekke grupper av misdannelser. Klassifiseringen av misdannelser ble basert på standardkoder i Medisinsk fødselsregister. Gruppene ble dels valgt ut på grunnlag av hva som har vært registrert blant barn med fedre på KNM Kvikk, men enkelte spesifikke diagnoser og diagnosegrupper hadde så lave forventningsverdier blant fødte av menige og befal at de måtte

slås sammen i større grupper for å gi resultater som var stabile nok til å tolkes. Patologiske tilstander ved placenta og fosterhinner ble vurdert å være relevante for KNM Kvikksaken (se kapitlene 6 og 8), og preeklampsi og flere patologiske tilstander i placenta og fosterhinner ble undersøkt.

Tabell 1. Fordeling av ulike bakgrunnsvariabler for alle fødte i Norge, 1967 – 1997 med fars identitet kjent; fødte 1967 – 1998 med fedre som var menige mannskaper i Marinen (Menige, KNM), 1967 – 1997; og fødte 1967 – 1998 med fedre som var befal i Marinen (Befal, KNM), 1967 – 1997

Bakgrunnsvariabel	Kategori	Norge		Menige, KNM		Befal, KNM	
		Antall	%	Antall	%	Antall	%
Totalt		1 687 101		8 581		8 033	
Fødselsår							
	1967 – 1969	199 714	11,8	73	0,9	691	8,6
	1970 – 1974	296 204	17,6	345	4,0	1 075	13,4
	1975 – 1979	236 135	14,0	415	4,8	930	11,6
	1980 – 1984	228 611	13,6	643	7,5	1 086	13,5
	1985 – 1989	259 887	15,4	1 262	14,6	1 352	16,8
	1990 – 1994	289 929	17,2	2 493	29,1	1 634	20,3
	1995 – 1998	176 621	10,5	3 350	39,0	1 265	15,8
Mors alder ved fødsel (år)							
	– 19	90 346	5,4	539	6,3	204	2,5
	20 – 24	499 565	29,6	3 129	36,5	2 095	26,1
	25 – 29	604 001	35,8	3 233	37,7	3 299	41,1
	30 – 34	345 578	20,5	1 354	15,8	1 897	23,6
	35 – 39	122 898	7,3	284	3,3	478	6,0
	40 +	24 713	1,5	42	0,5	60	0,8
Fars fødselsår							
	1890 – 1944	413 154	24,5	0	0,0	1 183	14,7
	1945 – 1954	591 316	35,1	1 352	15,8	2 530	31,5
	1955 – 1964	498 521	29,6	2 960	34,5	3 402	42,4
	1965 +	184 110	10,9	4 269	49,8	918	11,4
Mors sivilstatus							
	Gift/sambo	1 602 646	95,0	7 868	91,7	7 747	96,4
	Ikke-gift <sup>a</sup>	84 455	5,0	713	8,3	286	3,6
Mors bosted							
	Oslo/Akershus	346 254	20,5	1 171	13,7	1 108	13,8
	Østlandet ellers	424 790	25,2	1 485	17,3	1 172	14,6
	Hordaland	180 865	10,7	2 533	29,5	3 513	43,7
	Sør/Vestnorge ellers	297 671	17,6	1 793	20,9	745	9,3
	Midtnorge	248 495	14,7	827	9,6	627	7,8
	Nordnorge	189 026	11,2	772	9,0	868	10,8
Antall tidligere fødsler							
	0	656 734	38,9	4 362	50,8	3 300	41,1
	1	603 607	35,8	2 907	33,9	3 058	38,1
	2	284 898	16,9	976	11,4	1 284	16,0
	3 eller flere	135 492	8,0	292	3,4	346	4,3
	Ikke oppgitt	6 370	0,4	44	0,5	45	0,6

<sup>a</sup> Ugift, enslig, skilt, separert eller enke

Antallet fødte av kvinner i marinen (N = 170) var så lavt at det ikke var meningsfullt med like inngående analyser. Spandorfer *et al* (1996) har imidlertid rapportert økt risiko for ulike tilstander i svangerskapet, inkludert førtidig fødsel i en mindre undersøkelse av kvinner i US Navy, og derfor ble de 170 fødte undersøkt mht. de hyppigste forekommende utfallene, og da sammenlignet med alle 1 810 671 fødte i Norge 1967 - 1997.

Analysene ble utført med programmene Datab og Amfit i programpakken Epicure. Prevalensen av ulike utfall ble beregnet som proporsjon av 100 eller 1 000 i de tre gruppene

(fødte av menige, fødte av befal, og alle fødte). Det ble beregnet assosiasjoner (sammenhenger) ved å beregne prevalensratio (PR; prevalens blant fødte med menige fedre, delt på prevalens blant alle fødte; henholdsvis prevalens blant fødte med fedre som var befal, delt på prevalens blant alle fødte). PR kan oppfattes som en relativ risiko forbundet med å ha en far som er menig eller befal i Marinen, i forhold til alle fødte i Norge. Er prevalensen i indeksgruppen og referansegruppen lik, blir PR lik 1; det er ingen assosiasjon. Er PR under 1 er det en negativ assosiasjon, en lavere risiko i indeksgruppen. Er PR over 1 er det en positiv assosiasjon, en økt risiko i indeksgruppen. Til alle PR - estimater ble det regnet ut et 95% konfidensintervall (KI), som kan oppfattes som et mål på stabiliteten eller robustheten av PR. For ikke å få feilaktig snevre KI for flerfødsler, ble prevalens og PR beregnet ut fra antall fødsler og ikke antall fødte for dette utfallet. Det er vel kjent, og preliminare beregninger bekreftet, at prevalensen av mange av de undersøkte utfallene har endret seg over tid, varierer i ulike regioner, og varierer med mors alder, fars alder, sivilstatus og paritet. Fordi det var ulik fordeling på disse variablene blant de tre gruppene som ble sammenlignet, ble alle estimater på PR justert for de seks bakgrunnsvariablene som er gjengitt i tabell 1 i en multivariat analyse (Poissonregresjon).

## Resultater

Tabell 2. Forekomst av ulike svangerskapsutfall blant fødte, 1967 – 1998, med fedre som var menige mannskaper i Marinen (Menige, KNM), 1967 – 1997; blant fødte 1967 – 1998 med fedre som var befal i Marinen (Befal, KNM), 1967 – 1997; og blant alle fødte i Norge, 1967 – 1997, med fars identitet kjent ved fødselen

Svangerskapsutfall	Farskategori	Forekomst		Prevalensratio <sup>a</sup>	95% konfidensintervall
		Antall	%		
Lav fødselsvekt ( $< 2\,500\text{ g}$ ) <sup>b</sup>	Norge	80 270	4,8	1	referanse
	Menig, KNM	405	4,7	1,01	0,92 – 1,12
	Befal, KNM	366	4,6	0,98	0,89 – 1,09
Førtidig fødsel ( $< 37\text{ uker}$ ) <sup>c</sup>	Norge	96 352	6,1	1	referanse
	Menig, KNM	521	6,6	1,05	0,97 – 1,15
	Befal, KNM	421	5,5	0,95	0,86 – 1,04
SGA <sup>d</sup>	Norge	149 218	8,9	1	referanse
	Menig, KNM	630	7,4	0,96	0,89 – 1,04
	Befal, KNM	642	8,0	0,94	0,87 – 1,01
Apgarskåre etter 1 min $< 7$ <sup>e</sup>	Norge	44 586	4,3	1	referanse
	Menig, KNM	332	4,2	1,00	0,90 – 1,12
	Befal, KNM	193	3,4	0,87	0,75 – 1,00
Guttefødsel	Norge	868 036	51,5	1	referanse
	Menig, KNM	4 419	51,5	1,00	0,97 – 1,03
	Befal, KNM	4 185	52,1	1,01	0,98 – 1,04
Flerfødsel (av antall fødsler)	Norge	19 338	1,1	1	referanse
	Menig, KNM	120	1,4	1,21	1,01 – 1,45
	Befal, KNM	98	1,2	1,05	0,86 – 1,27

<sup>a</sup> Justert for fødselsår, mors alder ved fødsel, fars fødselsår, sivilstatus, geografisk region og antall tidlige fødsler

<sup>b</sup> Opplysninger mangler for 0,2% (Norge); 0,1% (Menig, KNM) og 0,3% (Befal, KNM)

<sup>c</sup> Opplysninger mangler for 5,9% (Norge); 8,1% (Menig, KNM) og 5,6% (Befal, KNM)

<sup>d</sup> Small-for-gestational-age; fødselsvekt under 10-percentilen for gestasjonsalder; gjelder fødte  $> 27$  svangerskapsuke

<sup>e</sup> Opplysninger mangler for 38,9% (Norge); 8,6% (Menig, KNM) og 29,9% (Befal, KNM)

Resultatene for ulike utfall av svangerskapet er angitt i tabell 2. Prevalensene for både barn med far som var menig og befal avviker forholdsvis lite fra alle barn i Norge, dette gjenspeiler seg i PR-estimer nær 1. Fødte i begge marinegruppene avviker derfor lite fra alle norske barn mht. lav fødselsvekt, kort svangerskapsvarighet, redusert vekst, tilstand ved fødselen, kjønnsfordeling og flerfødsler. Det kan likevel bemerkes at menige har noe økt forekomst av flerfødsler, selv etter justering for fødselsår. Gjennomgående viser også resultatene at barn av befal er litt gunstigere stilt enn norske barn generelt mht. veksttilstanden og vitaliteten ved fødselen.

Tabell 3. Forekomst av medfødte misdannelser blant fødte, 1967 – 1998, med fedre som var menige mannskaper i Marinen (Menig, KNM), 1967 – 1997; blant fødte 1967 – 1998 med fedre som var befal i Marinen (Befal, KNM), 1967 – 1997; og blant alle fødte i Norge, 1967 - 1997, med fars identitet kjent ved fødselen

Svangerskapsutfall	Farskategori	Forekomst		Prevalensratio <sup>a</sup>	95% konfidensintervall
		Antall	Per 1000		
Alle misdannelser (ICD-8: 740 – 759) <sup>b</sup>	Norge	46 279	27,4	1 referanse	
	Menig, KNM	231	26,9	1,00	0,88 – 1,14
	Befal, KNM	202	25,1	1,00	0,87 – 1,15
Alvorlige misdannelser <sup>c</sup>	Norge	30 797	18,3	1 referanse	
	Menig, KNM	162	18,9	1,01	0,86 – 1,18
	Befal, KNM	144	17,9	1,02	0,88 – 1,23
Sentralnervesystemet (ICD-8: 740 – 743)	Norge	2 132	1,3	1 referanse	
	Menig, KNM	7	0,8	0,84	0,40 – 1,78
	Befal, KNM	7	0,9	0,78	0,37 – 1,63
Hjertemisdannelser (ICD-8: 746)	Norge	3 524	2,1	1 referanse	
	Menig, KNM	11	1,3	0,60	0,33 – 1,09
	Befal, KNM	19	2,4	1,32	0,84 – 2,08
Hofteluddsluksasjon (ICD-8: 755.6)	Norge	6 848	4,1	1 referanse	
	Menig, KNM	61	7,1	1,23	0,95 – 1,58
	Befal, KNM	44	5,5	1,16	0,86 – 1,56
Fotdeformiteter (ICD-8: 754)	Norge	9 743	5,8	1 referanse	
	Menig, KNM	37	4,3	0,98	0,71 – 1,35
	Befal, KNM	28	3,5	0,76	0,52 – 1,10
Pes equinovarus (ICD-8: 754.1)	Norge	2 992	1,8	1 referanse	
	Menig, KNM	12	1,4	1,05	0,59 – 1,85
	Befal, KNM	9	1,1	0,75	0,39 – 1,44
Overekstremiteter (ICD-8: 755.1, 755.2, 755.5)	Norge	2 709	1,6	1 referanse	
	Menig, KNM	13	1,5	1,05	0,61 – 1,81
	Befal, KNM	15	1,9	1,26	0,76 – 2,10
Down syndrom (ICD-8: 759,3)	Norge	1 738	1,0	1 referanse	
	Menig, KNM	6	0,7	1,04	0,46 – 2,32
	Befal, KNM	7	0,9	1,08	0,51 – 2,26

<sup>a</sup> Justert for fødselsår, mors alder ved fødsel, fars fødselsår, sivilstatus, geografisk region og antall tidligere fødsler

<sup>b</sup> ICD-8: Internasjonal sykdomsklassifisering, 8. revisjon (Statistisk Sentralbyrå 1972)

<sup>c</sup> I henhold til Medisinsk fødselsregisters standard (Medisinsk fødselsregister 1997)

I alt hadde 235 barn av menige til sammen 256 registrerte medfødte misdannelser i Medisinsk fødselsregister, mens 202 barn av befal hadde til sammen 221 misdannelser. Tabell 3 viser resultatene for ni delvis overlappende grupperinger av misdannelser. Også her ses gjennomgående at justerte PR-estimer avviker lite fra 1. Klumpfot (pes equinovarus, ICD-8



kode 754.1) og alle fotdeformiteter (ICD-8 754) var upåfallende i de to marinegruppene. For hjertemisdannelser var det en forskjell med lav PR for barn av menige og en moderat forhøyet PR for barn av befal. Det viste seg at befalsbarn hadde en mer markert høy forekomst av ventrikkelseptumdefekt (hull i hjertekammerveggen, ICD-8 746.3) med 11 tilfelle og en prevalens på 1,4 per 1 000 (justert PR 1,90; 95% KI 1,05 – 3,46).

Dødelighet i gruppene er angitt i tabell 4. Gjennomgående er dødeligheten, så vel dødfødsler som dødsfall i første leveuke og etter første uke i spedbarnsalderen, lav for både barn av menige og befal. Spesielt gjelder dette dødfødte og perinatalt døde med over 27 ukers svangerskapsvarighet. Forklaringen på de lave prevalensene hos barn av menige er at de i stor grad er født på 1990-tallet, da dødeligheten i Norge var lavere enn i tidligere perioder. De lave prevalensene for barn av menige er bare tilsynelatende, og de justerte PR-estimaterne ligger nær 1. Slik er det ikke med barn av befal hvor PR holder seg lav også etter justering, noe som tyder på at overlevelsen reelt er gunstigere enn blant alle norske barn.

Tabell 4. Dødelighet blant fødte, 1967 – 1998, med fedre som var menige mannskaper i Marinen (Menige, KNM), 1967 – 1997; blant fødte 1967 – 1998 med fedre som var befal i Marinen (Befal, KNM), 1967 – 1997; og blant alle fødte i Norge, 1967 – 1997, med fars identitet kjent ved fødselen

Svangerskapsutfall	Farskategori	Forekomst		Prevalensratio <sup>a</sup>	95% konfidensintervall
		Antall	Per 1000		
<b>Dødfødte</b>					
	Norge	14 913	8,8	1	Referanse
	Menig, KNM	37	4,3	1,02	0,74 – 1,41
	Befal, KNM	47	5,9	0,75	0,56 – 1,00
<b>Tidlig neonatalt døde<sup>b</sup></b>					
	Norge	7 925	4,7	1	Referanse
	Menig, KNM	23	2,7	0,96	0,64 – 1,45
	Befal, KNM	28	3,5	0,89	0,62 – 1,29
<b>Perinatalt døde<sup>c</sup></b>					
	Norge	22 838	13,5	1	Referanse
	Menig, KNM	60	7,0	1,00	0,77 – 1,29
	Befal, KNM	75	9,3	0,80	0,64 – 1,00
<b>Perinatalt døde etter 27 svangerskapsuke<sup>d</sup></b>					
	Norge	14 964	8,9	1	referanse
	Menig, KNM	39	4,6	1,14	0,83 – 1,56
	Befal, KNM	43	5,4	0,74	0,55 – 1,00
<b>Døde mellom 1 uke og 1 år</b>					
	Norge	6 178	3,7	1	Referanse
	Menig, KNM	25	2,9	1,02	0,68 – 1,51
	Befal, KNM	20	2,5	0,79	0,51 – 1,22

<sup>a</sup> Justert for fødselsår, mors alder ved fødsel, fars fødselsår, sivilstatus, geografisk region og antall tidligere fødsler

<sup>b</sup> Levende født, død første leveuke

<sup>c</sup> Dødfødte pluss tidlig neonatalt døde

<sup>d</sup> Som alle perinatalt døde, men bare for fødsler med varighet > 27 uker, eller hvor fødselsvekt  $\geq$  1000 g

Forholdene med hensyn til preeklampsi, placenta og fosterhinner avviker lite fra det forventede når det tas utgangspunkt i PR-estimaterne (tabell 5). Igjen innvirker fordelingen av fødselsår på prevalensene for menigkategorien, bl.a. med høy forekomst av patologiske forhold ved fosterhinnene og lite fostervann. Dette er forhold som har vært registrert i økende grad i de senere år, og de justerte resultatene avviker ikke mye fra forventningen.

Det er utført separate analyser for 7 127 barn til de 8 791 i Marinen som er tilkommet etter Medisinsk fødselsregisters forrige analyse, og for 2 105 barn til de 3 763 som var inkludert i Medisinsk fødselsregisters analyser i 1998 men som ikke er inkludert nå. Videre er analyser utført for barn av menige mannskaper født etter 1964, og hvor fullstendigheten kan regnes å

være bedre enn for barn av menige som er født tidligere. Ikke i noen av disse gruppene er resultatene vesentlig avvikende fra de som er angitt i tabellene 2 – 5.

Tabell 5. Forekomst av preeklampsi og patologiske tilstander i placenta eller fosterhinner ved fødsler, 1967 – 1998, med fedre som var menige mannskaper i Marinen (Menige, KNM), 1967 – 1997; ved fødsler 1967 – 1998 med fedre som var befall i Marinen (Befal, KNM), 1967 – 1997; og ved alle fødsler i Norge, 1967 – 1997

Svangerskapsutfall	Farskategori	Forekomst <sup>a</sup>		Prevalensratio <sup>b</sup>	95% konfidensintervall
		Antall	Per 1000		
Preeklampsi					
	Norge	59 336	35,2	1	Referanse
	Menig, KNM	334	38,9	1,04	0,94 – 1,16
	Befal, KNM	272	33,9	0,94	0,84 – 1,07
Placenta previa					
	Norge	3 836	2,3	1	Referanse
	Menig, KNM	12	1,4	0,86	0,49 – 1,51
	Befal, KNM	15	1,9	0,91	0,55 – 1,51
Abruptio placentae					
	Norge	10 222	6,1	1	referanse
	Menig, KNM	50	5,8	1,03	0,78 – 1,36
	Befal, KNM	46	5,7	0,97	0,71 – 1,30
Patologiske forhold ved hinner					
	Norge	49 949	29,6	1	referanse
	Menig, KNM	401	46,7	1,08	0,98 – 1,20
	Befal, KNM	242	30,1	0,97	0,86 – 1,10
Stor placenta					
	Norge	5 515	3,3	1	referanse
	Menig, KNM	6	0,7	0,68	0,31 – 1,53
	Befal, KNM	23	2,9	1,26	0,84 – 1,91
Liten placenta					
	Norge	6 177	3,7	1	referanse
	Menig, KNM	22	2,6	0,82	0,54 – 1,25
	Befal, KNM	23	2,9	0,92	0,61 – 1,38
Mye fostervann					
	Norge	7 846	4,7	1	referanse
	Menig, KNM	41	4,8	1,05	0,77 – 1,44
	Befal, KNM	29	3,6	0,78	0,54 – 1,13
Lite fostervann					
	Norge	9 126	5,4	1	referanse
	Menig, KNM	80	9,3	0,95	0,76 – 1,19
	Befal, KNM	49	6,1	0,89	0,67 – 1,18

<sup>a</sup> Gjelder antall fødte barn

<sup>b</sup> Justert for fødselsår, mors alder ved fødsel, fars fødselsår, sivilstatus, geografisk region og antall tidligere fødsler

Av de 170 barna til kvinner i Marinen hadde 108 menig mor og 62 mor som var befall. Barna til disse mødrene fordelte seg omtrent som barn av menige menn mht. bakgrunnsvariablene i tabell 1; hele 63% av barna hadde mødre som var førstegangsfødende og 53% av barna var født i 1995 – 1998. Resultatene for lav fødselsvekt, førtidig fødsel, SGA og flerfødsler er gjengitt i tabell 6. Andelen barn med lav fødselsvekt var høyere enn for alle fødte i Norge, det var også en viss overrisiko for førtidig fødsel og dårlig vekst før fødselen. Disse forskjellene blir imidlertid fullt forklart av at kvinnene i Marinen hadde en høy forekomst av flerfødsler (5 tvillingfødsler). I alt 4 av barna til marinemødrene (23,5 per 1 000) hadde fått registrert til sammen 5 medfødte misdannelser i Medisinsk fødselsregister; ett barn med ganespalte, ett med fotdeformitet, ett med klumpfot (pes equinovarus), og ett med klumpfot og leppespalte. To klumpfottilfelle gir en påfallende høy prevalens (11,7 per 1 000) hvilket er mer enn seks ganger forventningen. Det skal også bemerkes at fem av fødslene (3%) var komplisert av lite fostervann, hvilket er betydelig mer enn blant alle fødsler i Norge, selv om vi tar hensyn til at

fødsleene stort sett var etter 1994 hvor registrerte avvik i mengden fostervann har vært vanligere.

Tabell 6. Forekomst av ulike svangerskapsutfall blant fødte, 1967 – 1998, med mor som har tjenestegjort i Marinen (Mor, KNM), 1967 – 1997; og blant alle fødte i Norge, 1967 – 1997

Svangerskapsutfall	Foreldre- kategori	Forekomst		Prevalensratio <sup>a</sup>	95% konfidensintervall
		Antall	%		
Lav fødselsvekt (< 2 500 g) <sup>b</sup>	Norge	92 855	5,1	1	referanse
	Mor, KNM	15	8,8	1,58	0,95 – 2,61
Førtidig fødsel (< 37 uker) <sup>c</sup>	Norge	109 192	6,4	1	Referanse
	Mor, KNM	14	9,3	1,31	0,77 – 2,20
SGA <sup>d</sup>	Norge	163 838	9,1	1	referanse
	Mor, KNM	16	9,5	1,26	0,77 – 2,05
Flerfødsler (av alle fødsler)	Norge	20 451	1,1	1	referanse
	Mor, KNM	5	3,0	2,27	0,94 – 5,50

<sup>a</sup> Justert for fødselsår, mors alder ved fødsel, fars fødselsår, sivilstatus, geografisk region og antall tidligere fødsler

<sup>b</sup> Opplysninger mangler for 0,2% (Norge)

<sup>c</sup> Opplysninger mangler for 6,2% (Norge) og 11,2% (Mor, KNM)

<sup>d</sup> Small-for-gestational-age; fødselsvekt under 10-percentilen for gestasjonsalder; gjelder fødte >27 svangerskapsuke

## Diskusjon

Det er problemer i denne studien av barn av marinepersonell som vil begrense tolkningsmulighetene av resultatene. De viktigste problemene henger sammen med at personellistene som dannet utgangspunktet for koblingen mot fødselsregisteret ikke er fullstendige og framfor alt ikke angir tidsrelasjon mellom tjeneste og fødsler.

Undersøkelser av skader på reproduksjon eller fosterutvikling krever at eksponeringsfaktorene som man skal studere er nøyaktig tidsbestemt, og relateres opp til ulike biologiske modeller for skademekanisme (se kapittel 6 og vedlegg A). Skal man studere virkninger av fars kjønnselleeksponering kan det være av interesse hva han var eksponert for 2 år eller 2 måneder før befruktningen, men ikke 2 måneder etter befruktningen. Slike tidsrelasjoner mellom tjenestetid og fødsleene har vi ikke data på i denne undersøkelsen, og verdien forringes dermed. Den største faren er at sammenhenger som i virkeligheten er til stede, ikke oppdages eller blir undervurdert. Faren for å finne sammenhenger som ikke er korrekte krever noen forutsetninger som ikke er plausible.

Fullstendigheten av listene er gjort grundig rede for av FO/SST i brevet til FD 6. oktober 1999. Det er tre hovedgrunner til mangler. Hovedgrunnen til at listene ikke er fullstendige er at elektroniske lister over menige i Sjøforsvaret (UMIS) ikke ble etablert før 1987. Dette har til følge at menige med vernepliktstjeneste før 1987 i stor grad ikke blir identifisert. Frekvensfordelingen for fødselsår blant menige (tabell 1) illustrerer dette klart. For det andre har en del utskrevne menige blitt overført fra FIS/P-SJØ til FIS/P-Vernedata etter verneplikten. For det tredje ble FIS/P-SJØ etablert elektronisk i 1992. Arbeidet med historiske data er vanskelig, som det er for andre registre med samme problem. FO/SST peker på at før 1986 ble det brukt andre identifiseringskoder enn dagens, og dette må man ta hensyn til i søk etter personell med sjøtjeneste. Etter 1986 er det også en del mindre kjølbaserte enheter

(fartøyer) som har gått ut av den vanlige koden, noe det også må tas hensyn til ved søk. Det ser ut til at søket i 1999 var mer raffinert enn i 1996, ved at mange som avvek fra kodene ble fanget opp. Det er likevel ikke urimelig å anta at søket i 1999 heller ikke ga perfekt klaff, fordi en del treff måtte gå gjennom kompliserte tekststrenger.

Vi hadde anledning til å sjekke kvaliteten av listen over personell i Marinen som har tjenestegjort siden 1988 ved å koble den opp mot mannskapslisten fra KNM Kvikk. Av 212 mannskaper på KNM Kvikk mellom 1988 og 1994 fant vi igjen 204 (96%) på Marinelisten; syv utskrevne menige og én kvartermester manglet. Dette er vesentlig bedre enn i 1998, da angivelig bare 35% av mannskapene på KNM Kvikk var å finne på Sjøforsvarslisten. Dessuten, så langt det går an å vurdere virkningene av underregistrering før 1987, ser det ikke ut til at dette gir skjevhet i resultatene av undersøkelsen. Analyser begrenset til de seneste årsklassene av personell i Marinen (født etter 1964) viste resultater som var ganske like de resultatene som er presentert i tabellene.

Det er enkelte problemer knyttet opp til registreringen i fødselsregisteret av skadelige utfall som inngår i denne undersøkelsen. Registreringen av en del forhold ved placenta og fosterhinner varierer i fødselsregisteret, med forskjeller i registreringspraksis i løpet av de mer enn 30 årene som inngår i undersøkelsen. Dette er også utfall hvor data i fødselsregisteret har vært brukt lite i årsaksrettede undersøkelser. Dette tilsier at resultatene i tabell 4 må tas med ekstra forbehold. En ikke liten andel av hjertemisdannelser vil diagnostiseres etter første leveuke og vil da ikke registreres i Medisinsk fødselsregister. Man kan tenke seg at barn som blir født på sykehus med avansert diagnostikk eller spesielt erfarne fagfolk kan få diagnosen tidligere. Vi kan ikke utelukke at den høye prevalensen av ventrikkelseptumdefekt hos barn av befal kan skyldes slike forhold. Dette kan ikke etterprøves med våre data.

For fullstendighetens skyld skal det også nevnes noen kosmetiske pletter ved analysen som ikke betyr noe for resultatene. Det ble valgt en koblingsprosedyre til fødselsregisteret som innebærer at barn til menn og kvinner i Marinen som har barn sammen vil registreres to ganger. Ved en feil bestilling fra STAMIs side var alle fødsler i Norge begrenset til 1967 – 1997, og ikke 1967 – 1998 som for Marinen. Bruk av hele fødselsregisteret som referanse i undersøkelsen er heller ikke prinsipielt korrekt; alle fødte av personell i Marinen skulle vært trukket ut. Endelig består materialet av familier med flere barn, noe som prinsipielt bryter med analysekravet om at observasjonsenheter skal være uavhengige.

Resultatene må vurderes med alle disse forbeholdene in mente. Det er generelt bare små avvik fra det forventede mht. forekomsten av et stort antall utfall blant barn av menige og befal i Marinen. Resultatene er i god overensstemmelse med de tilsvarende analysene som ble rapportert av Medisinsk fødselsregister i 1998. For barn av befal var det to forhold å merke seg. For det første hadde de en gunstig overlevelse, og spesielt få dødfødsler. Det var også, om enn i svakere grad, gunstige assosiasjoner mht. vekstforhold i svangerskapet slik det ble manifestert ved fødselen. Dette kan være sammenhenger som er knyttet opp til gunstig sosioøkonomisk status for familiene til befal i Marinen. Man skal også merke seg en høy prevalens (1,4 per 1000; 11 tilfelle) av defekt av hjerteskillevæggen hos barn av befal. Av de 14 familiene som inngår i undersøkelsene i KNM Kvikk-saken har tre barn i to familier fått diagnostisert en slik defekt. På grunnlag av data i dette materialet kan vi ikke spekulere på eventuelle årsaker knyttet opp til fars tjeneste.

Resultatene blant barn av kvinner i Marinen må tas med forbehold siden analysen bare gjaldt 170 fødte. Den høye forekomsten av lav fødselsvekt kan forklares helt av mange tvillingfødsler. Fem tvillingpar i totalt 165 fødsler er noe uventet i en gruppe unge mødre, men det er vanskelig å spekulere på årsakene i denne lille gruppen. Spandorfer *et al* (1996) fant at 17 av 140 gravide med sjøtjeneste fikk førtidige fødsler. Dette var en gruppe unge

friske kvinner, som i tillegg hadde et godt tilbud med svangerskapskontroll. Forfatterne antyder at de daværende rutinene i US Navy for sjøtjeneste under graviditet (inntil 20 svangerskapsuke) burde revurderes. I Marinen er rutinen at gravide tas ut av sjøtjeneste når graviditeten erkjennes. Det ble ikke registrert økt forekomst av medfødte misdannelser blant barn av kvinner i Marinen, men to av fem misdannelser var klumpfot (pes equinovarus). Prevalensen (11,7 per 1 000) er langt over det forventede, men baserer seg altså på bare to tilfelle. Heller ikke for dette funnet har vi data som gir grunnlag for å spekulere i årsaksforhold, men forekomsten av lite fostervann var høy, og dette er regnet som en årsaksfaktor for klumpfot (se kapittel 6.2.6). I fødselsregisteret er forekomsten av et flertall medfødte misdannelser, inkludert klumpfot, ca. 50% høyere blant de 9 835 som har fått registrert lite fostervann. Ingen av mødrene til de to klumpfottilfellene hadde fått registrert lite fostervann ved fødselen. Det skal også presiseres at selv om de to klumpfottilfellene hos barn av kvinner i Marinen kan virke som en tilknytning til KNM Kvikksaken, så er det ikke grunnlag for å dra sterke paralleller mht. felles årsaksforhold: Dersom man skulle tenke seg årsaksfaktorer ved sjøtjeneste som påvirket mødrene, ville det mest plausible være gjennom skademekanismer som var helt forskjellige fra de skademekanismene man kunne tenkes ved eksponering av fedre.