

Arbeidsforskningsinstituttene

Arbeidsfysiologisk institutt - Arbeidspsykologisk institutt - Muskelfysiologisk institutt
Yrkeshygienisk institutt

Kontoradresse: Gydas vei 8, tlf. 02/46 68 50

Postadresse: P.b. 8149 Dep Oslo 1

Tittel: Referat fra
INTERNASJONAL KONFERANSE OM ORGANISKE LØSEMIDLERS TOKSISITET.
Stockholm 15. - 19.10.84.

Forfatter(e): Knut Andersen, Ragnhild Augustson, Petter Kristensen,
Finn Levy, Knut Skyberg, Bjørn Tvedt og Axel Wannag

Prosjektansvarlig: Knut Skyberg og Bjørn Tvedt

Prosjektmedarbeidere: Eva Holtskog

Utgiver (institutt): Yrkeshygienisk institutt

Dato:
18.4.1985

Antall sider:
29

ISSN: 0800-3777

Serie: HD 904/85

Sammendrag:

Hovedforhandlingene ved International Conference of Organic Solvent Toxicity, samt 8 workshops, er referert av forskjellige norske deltakere.

Konferansen ga en bred dekning av løsemiddelproblematikken. Hovedvekten lå på virkningene på nervesystemet, der det ble referert en rekke eksperimentelle, toksikologiske, epidemiologiske og kliniske undersøkelser. Eksperimentelle undersøkelser, spesielt på dyr, har fått et betydelig omfang, og mer raffinerte metoder viser skadeeffekter ved lavere eksponering enn tidligere undersøkelser. Samtidig viste konferansen at det fortsatt mangler mye kunnskaper, spesielt når det gjelder skademekanismer og interaksjoner mellom forskjellige løsemidler.

Konferansen ble arrangert av forskningsavdelingen i Arbetarskyddstyrelsen.

Slikkord: Organiske løsemidler -
toksikologi - nevrotoksiske
effekter - hudskader -
leverskader

Key words: Organic solvents -
toxicology - neurotoxic
effects - skin disorders -
liver damage

**REFERAT FRA
INTERNASJONAL KONFERANSE OM ORGANISKE LØSEMIDLERS
TOKSISITET. STOCKHOLM 15. - 19.10.84**

INNHOLD

Forord	s. 2
<u>Hovedsesjonene</u> (Petter Kristensen og Ragnhild Augustson, Direktoratet for Arbeidstilsynet).....	s. 3
<u>Workshop 1:</u> Environmental and biological monitoring (Axel Wannag, Norcem a/s)	s. 11
<u>Workshop 2:</u> Inhalation - experimental techniques and toxicokinetics (Knut Skyberg, Yrkeshygienisk institutt)	s. 14
<u>Workshop 3:</u> Neurophysiological methods (Bjørn Tvedt, Yrkeshygienisk institutt)	s. 16
<u>Workshop 4:</u> Skin permeability and disorders (Knut Erik Andersen, Jotun a/s)	s. 17
<u>Workshop 5:</u> Epidemiological studies on neuropsychiatric disorders (Finn Levy, Yrkeshygienisk institutt)	s. 20
<u>Workshop 6:</u> Psychological assessment (Axel Wannag og Bjørn Tvedt)	s. 24
<u>Workshop 7:</u> Brain Dysfunction in Animals (Liv Unni Naalsund, Forsvarets Forskningsinstitutt)	s. 26
<u>Workshop 8:</u> Liver damages and laboratory diagnostics (Knut Erik Andersen)	s. 28

FORORD

Dette referatet er laget på initiativ fra en gruppe av deltakerne ved konferansen, som ble arrangert av forskningsavdelingen i Arbetarskyddstyrelsen. Den var delt opp i hovedsesjoner de første 3 dagene, samt 2 dager med workshops. Store deler av de 6 hovedsesjonene og 8 workshop'ene gikk parallelt. Ingen enkeltpersoner kunne således få med seg alt, og det utbyttet man får som deltaker er ofte avhengig av egen interesse og tidligere erfaring.

Dette referatet består derfor av bidrag fra 8 deltakere med ulik bakgrunn (leger, psykolog og kjemiker).

De enkelte referater står hver bidragsyter faglig ansvarlig for. Tallene i parentes fra 100 og oppover angir nummerangivelse i resymesamlingen, utgitt som nr. 29/1984 av "Arbete och Hälsa".

Med den aktualitet løsemiddelskader har fått den senere tid, håper vi at referatene kan invitere til videre fordypning og diskusjon. Vi håper at referatene også vil gi uttrykk for noe av den faglige uenighet som er tilstede. Rapporten er spesielt beregnet på bedriftsleger, yrkesmedisinere og yrkeshygienikere, men skulle også kunne leses av andre med særlig interesse for fagområdet.

Knut Skyberg og Bjørn Tvedt

HOVEDSEKSJONENE

SAMMENDRAG

1. Fagfolk er fortsatt ikke enige om tilstedeværelsen av en irreversibel organisk hjerneskade som følge av langvarig, lavgradig eksponering for organiske løsemidler. I de nordiske landene godtas nå slik skade etter yrkesskadelovgivningen, men det er flere syn og tildels sterk uenighet om skademekanismer, omfang, nomenklatur o.a.

2. Det er betydelig omfang og sterk framgang på den eksperimentelle løsemiddelforskningen, spesielt på dyreeksperimenter. Grunnlaget for å forklare nerveskader, mutagen evne o.a.: øker ved at kunnskapen om stoffenes biokjemiske virkninger i organismen blir mer avklart. Eksperimentelle metoder blir stadig mer raffinerte, og dette medfører at det legges fram arbeider hvor man påviser skadeeffekter av lavere løsemiddeleksponeringer enn tidligere. Effektnivåene i kriteriedokumenter er derfor tildels avlegs. Det legges nå flere steder opp til omfattende eksperimenter med langtidseksponering av dyr for å se på nevrotoksiske effekter. Man kan tolke aktuelle nyere resultater som en støtte for tilstedeværelsen av et psykoorganisk løsemiddelsyndrom.

3. Det kommer stadig flere data som setter søkelyset på skadevirkninger av de klorerte løsemidlene. Forskningen trekker stadig mer i retning av at klorerte løsemidler bør unngås i arbeidslivet.

SESJON 1 - TOXICOKINETICS - BIOTRANSFORMATION

Som nevnt er det en rivende utvikling i forskningen. Det blir stadig flere biter i puslespillet som forteller oss spredte ting om løsemidlenes skjebne i organismen. Jakten på virksomme metabolitter er intens, både når det gjelder nevrotoksisk, mutagen og andre effekter. En særlig interesse er det for forskningen på de klorerte og aromatiske løsemidlenes metabolisme for å finne mutagene metabolitter. Man kan trekke praktiske konsekvenser av denne forskningen. Et eksempel er glykoletrene. I dyreforsøk har 2-metoksyetanol og 2-etoksyetanol vist seg å ha skadeeffekter på bl.a. nyrer, bloddannende organ og kjønnsorganer, mens dette ikke er tilfelle for metoksy- og etoksypropanol. Metabolismen for disse to typer glykoletre er helt forskjellig, og man har ikke tilsvarende metabolitter av metoksy- og etoksypropanol som de antatt skadelige metabolitter av metoksy- og etoksyetanol. Man kan derfor anta at forskjellene i dyreforsøk er reell, og kan med større sikkerhet anbefale stofferstatning.

Som nevnt ble det forsket mye på klorerte løsemidlers

biotransformasjon for å finne metabolitter med carcinogen, mutagen, fosterskadelig, leverskadelig og nyreskadelig evne. En interessant undersøkelse ble lagt fram av Anders (USA) (101). Man hadde her funnet at endel klorerte løsemidler ble metabolisert i nyrene til nyretoksiske cysteinkonjugater.

Det var stor interesse for EDB-baserte matematiske modeller for å karakterisere toksikokinetikken av løsemidler og ikke minst løsemiddelblandinger. Fiserova-Bergerova (USA) (100) har i mange år arbeidet med en multicompartment simulasjonsmodell. Hun gjorde rede for metoden, og viste med eksempler at datamaskinen nå kunne beskrive virkeligheten. Metoden kan brukes til flere formål: Med få måledata kan vi gjøre omfattende slutninger, vi kan kontrollere om resultatene i eksperimenter er rimelig sannsynlige, vi kan ekstrapolere no-effect eksponering og ikke minst kan metoden brukes for å øke verdien av praktisk biologisk monitoring.

Det var ellers stor interesse for interaksjonsstudier, men det ser ikke ut til å være sensasjonelle nyheter. Altenkirch et al. fra Vest-Berlin som i 10 år har publisert undersøkelser om n-Hexan/MEK og andre interaksjoner redegjorde for situasjonen for hexa-carbonene (314). Det som er påfallende og deprimerende er at på tross av den velkjente og veldokumenterte potensieringen mellom n-Hexan og MEK, forekom blandingen fortsatt i stor skala i kontaktlim i italienske skofabrikker: Av 284 undersøkte avdelinger i skofabrikker, ble n-Hexan funnet i 97%, i luftkonsentrasjoner opp til mer enn 600 ppm. På 30% av arbeidsplassene fant man blandinger av n-Hexan og MEK (204).

Det var flere undersøkelser som tok opp etanol-løsemiddelinteraksjon, viktigst var Satos gjennomgang (110). Det ble ellers lagt fram undersøkelser av interaksjon mellom medikamenter (disulfiram) og løsemidler (166).

To undersøkelser indikerte at organismen tilpasser seg til langvarig løsemiddeleksponering ved å øke metabolismen, antagelig ved enzyminduksjon. Dette ble påvist hos mennesker med styren (105) og hos rotter med etylbenzen (158).

Det ble også lagt fram interessante data om underhudsfett som løsemiddeldepot hos langvarig eksponerte. Ved Arbejdsmiljøinstituttet i Danmark hadde man undersøkt fettdeponering av dearomatisert white spirit (160). Ved daglig eksponering ble likevekt oppnådd først etter 7 uker. Halveringstiden for denne white spirit var 7-8 dager, dette vil si at det fortsatt var et depot igjen etter f.eks. en 3 ukers ferie.

Arbetarskyddstyrelsen la ellers fram en undersøkelse (168) som viste at skadd hud hadde lavere hudabsorpsjon enn uskadd hud for flere løsemidler, m.a.o. motsatt av det som doseres. En delvis forklaring kan være at

overflaten på akutt skadd hud er fuktig av vevsvæske som har lav oppløselighet for løsemiddelet.

SESJON 2 - OCCUPATIONAL HYGIENE

Det er tydelig at biologisk monitorering er på offensiven. Angerer (BRD, 201) som var invitert foreleser var ganske entusiastisk. Spesielt USA er aktive, både NIOSH og ACGIH arbeider med fastsettelse av biologiske grenseverdier (Biologic exposure indices, BEI). Fra NIOSH ble det i en poster (256) lagt fram planer på dette området, bl.a. at American Public Health Association utarbeider en manual for anbefalte analytiske metoder for biologisk prøvetaking. Også Vest-Tyskland var aktiv på dette området og hadde utarbeidet 8 biologiske grenseverdier for løsemidler.

Droz fra Sveits (207) som ved siden av Fiserova-Bergerova har arbeidet mest med EDB-baserte simulasjonsmodeller, la fram resultater som viste hvordan man ved hjelp av få målinger av styrenmetabolitter i en arbeidsstokk kunne utlede ganske mye om den totale eksponeringssituasjon dersom man hadde en matematisk simulatormodell som hjelpemiddel.

Vansker med å estimere historisk eksponering er et spesielt problem for løsemidler. De to inviterte foreleserne som la fram utviklingslinjene (past and present) (200, 201) ga lite. Derimot la Arbetarskyddstyrelsen i en interessant presentasjon (211) fram utviklingstendenser 1945-1983 av TCA-verdier hos tri-eksponerte metallarbeidere. Det er hvert år gjort flere hundre TCA-målinger. Resultatene må sees i lys av at dampavfetting med tri ble utviklet i 40-årene, og at det er nøyaktig de samme prinsippene ved metoden idag. På tross av dette er TCA-verdiene idag bare 1/10 av verdiene i 40-årene. Trenden var irregulær og springende, og administrative bestemmelser (nye grenseverdier) og de økonomiske konjunkturer spilte en viss rolle. Tolkningen var likevel at de største utslagene skyldes at man idag så annerledes på arbeidsmiljø og sikkerhet, bare at disse forhold veide tyngre i kostnad-nytte-avveiningen enn tidligere. O. Vesterberg som la fram disse data, regnet med at TCA-målingene hadde spilt en rolle enten som incitament eller ris bak speilet for industrien.

SESJON 3 - NEUROPHYSIOLOGICAL AND BEHAVIORAL EFFECTS

Dette var den mest omfattende og betydningsfulle sesjonen.

1. Oppfatningen av det psykorganiske syndromet

I åpningen av sesjonen redegjorde den inviterte foreleser Peter Spencer (USA) for det han mente var sikkert etablert kunnskap. Det er ikke uenighet om at

spesifikke løsemidler (n-Hexan, MBK, Trikloretylen, Toluen, Xylen og Karbondisulfid) gir spesifikke nerveskader. Spøncer etterlyste mer forskning for å kunne godta at løsemidler flest gir et kronisk løsemiddelsyndrom etter mangeårig lavgradig yrkeseksponering.

En mangel er at deler av skademekanismen er uklar - det er ikke klart påvist en sammenheng mellom løsemiddelsyndromet og en vel definert skade i sentralnervesystemet. Spøncer satte krav til at løsemiddelskader evt. må kunne reproduseres i dyreforsøk.

Spøncer påpekte videre prioriterte forskningsoppgaver: Man burde se særlig etter kroniske skadeeffekter av white spirit, bensin og klorerte løsemidler, i første rekke metylenklorid.

Det ble lite diskusjon på grunnlag av Spøncers presentasjon. Diskusjonene kom særlig til å dreie seg om skademekanismene bak det psykoorganiske løsemiddelsyndromet, hvor det tydeligvis er forskjellige oppfatninger blant nordiske fagfolk.

Den svenske psykiater Struwe som har vært medarbeider i en rekke av de svenske epidemiologiske løsemiddelundersøkelsene, la fram endel hypoteser om skademekanismene som ikke er nye, men likevel kontroversielle (313).

Struwe benektet ikke at løsemiddeleksponering i endel tilfelle kan gi vevsødeleggelse i sentralnervesystemet og dermed en demens-tilstand. Han mente imidlertid at det kunne være andre skademekanismer i tillegg som kunne være vel så viktige. Utgangspunktet var løsemidlenes fettløselighet og virkning på biologiske membraner. Denne membranvirkningen kunne føre til forandringer i nerveimpulsoverføringen. Denne mekanisme kunne forklare funksjonsutfall, f.eks. nevrasteni og depresjon, uten varig organisk skade av nervevev slik som ved demens. Han mente ut fra denne forklaring at det var galt å bare operere med løsemiddelsyndromet som en irreversibel skade. Man kan i enkeltkasus såvel som i enkelte undersøkelser finne indikasjoner på at løsemiddelskadene er reversible. Struwe så ut fra dette muligheten for å behandle løsemiddelsyndromet medikamentelt i fremtiden (på samme måte som man kan behandle depresjonsformer ved å medikamentelt påvirke nerveimpulsoverføringen i enkelte hjerneavsnitt). På grunnlag av hypotesene sine kritiserte Struwe bl.a. den rådende danske oppfatning av løsemiddelsyndromet som en irreversibel demenstilstand.

Struwe tok for seg virkningen av etanol i forhold til inhalasjon av løsemidler. Den rådende teori om etanol-/løsemidlers akuttvirkning på sentralnervesystemet (narkoseeffekt) bygger på deres fettløselighet og membranvirkning. For etanol er dette påvist eksperimentelt hos rotter: Akutteksponering fører til økt fluiditet i membraner, mens langvarig etanolforing fører

til en stabilisering av membraner, muligens uttrykk for en beskyttelsesreaksjon. Tilsvarende effekter er nå også påvist for løsemidler (trikloretylen) og av en forskergruppe fra Universitetet i Gøteborg (inst. for neurobiologi, inst. for psykiatri og neurokjemi) og Universitetet i Lund (zoofysiologisk institutt) (Abstract 378).

En undersøkelse fra de yrkesmedisinske klinikkene i Linköping og ved Sahlgrenska Sjukhuset (354) kan knyttes til Struwes hypoteser. I en case-referentundersøkelse av 25 gulvleggere med over 20 års løsemiddeleksponering fant man økt psykiatrisk sykkelighet i gruppen i perioder hvor eksponeringene var høye. Den psykiatriske sykkeligheten var etter samme mål ikke høyere enn for kontrollgruppen etter at eksponeringsnivåene ble lavere. Dette kunne indikere at et forbedret arbeidsmiljø m.h.t. løsemidler reverserte skadeeffektene.

I samme undersøkelse satte man fram den interessante hypotese at ulike løsemidler gir ulike skadevirkninger i sentralnervesystemet. Resultatet av de neuropsykologiske undersøkelsene kunne tyde på dette, idet det var ulike utslag i testbatteriet for ulike løsemidler. Dette kan være en indikasjon på at det ikke er en felles diffus skademekanisme for alle løsemidler. Dette samsvarte med en annen svensk epidemiologisk undersøkelse (351). Forskere ved Arbetarskyddstyrelsen o.a. som hadde deltatt i den velkjente billakkeringsundersøkelsen (Elofsson et al 1980) hadde gjort en tilsvarende omfattende neuropsykologisk, neurofysiologisk og psykiatrisk testing av en gruppe dyptrykkere eksponert for bare ett løsemiddel (Toluen) i ganske høy dose (ca. 80 ppm). Billakkererne var eksponert for en blanding av løsemidler med additiv faktor under 0,3. Likevel hadde de grafiske arbeiderne bare et fåtall utslag på testene sammenlignet med billakkererne. På den annen side var de få utslagene hos dyptrykkarbeiderne mer høygradig enn effektene hos billakkererne. Folkingen er at ulike løsemidler gir ulike sentralnervøse effekter. Eksponeres man for en blanding av mange løsemidler, blir den samlede effekt et flertall små skader. Dette kan klinisk framtre som et diffust løsemiddelsyndrom, selvom en slik generell diffus løsemiddeleffekt ikke finnes.

2. Neurotoksiske effekter i eksperimenter

Med utgangspunkt i den internasjonale diskusjon om løsemiddelsyndromet er det særlig viktig å se etter kroniske irreversible effekter, og effekter av langtids lavgradig eksponering.

Et problem er at man tidligere ikke har kunnet rekonstruere en yrkeseksponeringssituasjon eksperimentelt. Dette er nå mulig i dyreeksperimenter takket være EDB-monitorering av kammereksponering. En viktig undersøkelse med langtidseksponering og undersøkelse av irreversible neurotoksiske effekter hos rotter er nå på

gang ved Arbetarskyddstyrelsen (375).

Den tidligere refererte gruppen fra Institutt for neurobiologi, Gøteborg, la fram en meget interessant undersøkelse av metylenklorideksponte gnagere (316). Etter eksponering for 210-350 ppm metylenklorid i 3 måneder fant man biologiske forandringer som tyder på regionale (frontotemporale) skader av hjernens støtteceller (gliaceller). Skader av disse celler er typiske for mange former for organisk hjerneskade. Man fant et doseresponsforhold. Forandringene besto 4 måneder etter endt eksponering, en sterk indikasjon på irreversible skader.

Også nyere amerikanske dyreeksperimenter var av interesse. Et eksempel er en storstilt toluenundersøkelse drevet av Environmental Protection Agency (EPA), som ble presentert av Benignus (320). Rotter ble eksponert for 180 000 ppm hours toluen (1000 ppm 6 h/d 5 ukedager i 30 dager, totalmengden tilsvarer 50 ppm 40 h/uke et halvt rotteliv). Ved undersøkelse 3 uker etter endt eksponering fant man små, men signifikante tegn på irreversibel hjerneskade: Diffus gliainnvekst (arraktig skade som ved demens) i frontotemporalregionen av storhjernen ved siden av forandringer i nervefibrenes transportmekanisme (axonal transport). Det siste er i tråd med rådende hypoteser om løsemidlers membraneffekter. Skadene ga ikke klare utslag i atferden hos forsøksdyrene.

3. Epidemiologiske undersøkelser

Særlig fra nordisk hold ble det lagt fram mange undersøkelser av løsemiddeleksponte arbeidstakerpopulasjoner. Bortsett fra de allerede nevnte svenske undersøkelsene var det lite nytt som kom fram. Enkelte nye yrkesgrupper er undersøkt, bl.a. serigrafi (356). Man finner tegn på irreversibel skade etter eksponeringer under nordiske normer for løsemiddelblandinger (356). Mange undersøkelser la stor vekt på å påvise doseresponssammenheng. Dessverre er det som før et crux at det er så stor usikkerhet forbundet med vurderingen av historisk eksponering. Sigurd Mikkelsen, Righospitalet, København (311) hadde flere interessante metoder for å løse de metodiske problemene i en case-referent undersøkelse. Som mål på løsemiddelekspontering for byggmalere hadde han benyttet forbruk av løsemiddelbasert maling. Basert på denne eksponeringsindikator fant han en høyere risiko for neurotoksiske skadeeffekter hos de middels- og høyeksponte.

4. Annet

Av de tallrike arbeidene har vi lyst til å trekke fram en undersøkelse av Pryor et al. (USA) (315). De kunne påvise irreversibelt hørseltap hos unge hannrotter etter korttidseksponering (1-5 uker) for toluen, xylener og styren. Man fant doseresponssammenheng for eksponeringer over 800 ppm, man hadde ikke funnet noen

no-effekt-level da lavere eksponeringer ikke var undersøkt. Effektene var målt med fintfølede metoder: Atferdsreaksjoner, elektrofysiologiske metoder (brainstem auditory evoked potentials) og morfologiske studier av sansecellene (hårcellene) i det indre øre. Hørseltapet hadde en spesiell frekvensfordeling med størst utslag ved 20.000 Hz.

SESJON 4 - MUTAGENICITY - CARCINOGENICITY - TERATOGENICITY

Denne sesjonen fikk en utmerket innledning av de to inviterte forelesere.

Vainio fra IARC (400) ga en oversikt over løsemidlers mutagenitet. Han la hovedvekten på at mutagentester må vurderes korrekt. Det er et avgjørende framskritt at det er utviklet EDB-baserte oversikter hvor resultatene for hvert enkelt stoff kan plottes for 100 tester i 5 ulike testsystemer. Denne metoden (Genetic Activity Spectra) er nå standardisert, og Vainio gikk gjennom løsemidlene i henhold til GAS.

Huff fra National Toxicology Program, USA (401) ga en oversikt over de omfattende og standardiserte dyreforsøk som drives av NTP. Huff la stor vekt på påvist cancer i nylig avsluttede forsøk med Trikloretylen uten epiklorhydrin som stabilisator og særlig forsøk med metylenklorid som ennå ikke er publisert.

Det ble også lagt fram flere mutagenundersøkelser og dyreforsøk på klorerte løsemidler; kloroform, karbontetraklorid og tri, men også perkloretylen o.a. (402, 403, 451, 455).

Av spesiell interesse var en prospektiv kohortundersøkelse av Axelson et al (406). Vel 1400 trieksponerte i 1975 var fulgt opp i kreftregister og dødsstatistikken. Foreløpige resultater kan tyde på overhyppighet av urinveiskanser og kreft i bloddannende organ. Den totale kreftdødelighet i kohorten er lav, men skjevt fordelt i forhold til det forventede. Det er funnet overdødelighet av kreft i urinblære, prostata og lymfevev.

Som nevnt la Altenkrich et al. fram flere undersøkelser. I en undersøkelse hadde man eksponert gravide rotter for n-Hexan og n-Hexan/MEK-blanding (405). Eksponering i fosterlivet ga ikke neurologiske utfall hos avkommet i de aktuelle dosene, men det viste seg at avkommet var predisponert for senere n-Hexan/MEK-skade: Rottene som var eksponert før fødselen fikk skader raskere ved senere eksponering enn rotter som ikke hadde vært eksponert i fosterperioden.

SESJON 5 - OTHER TARGET ORGANS

Det ble lagt fram en lang rekke forskjellige undersøkelser. Det mest interessante i denne sesjonen var nok de som omhandlet nyreskader.

I to utmerkede oversiktspresentasjoner av Lauweris, Belgia (500) og Phillips, Exxon company (501) ble det redegjort for status og for de metodiske problemene knyttet til epidemiologisk forskning i nyresykdom. Når det gjaldt løsemidler og kronisk nyrebetennelse (glomerulonefritt) var begge skeptiske, men særlig Lauweris vektla at man hadde forholdsvis mange undersøkelser som mer og mindre trakk i samme retning, og at dette oppveiet endel av de metodiske svakhetene. Lauweris grep også fatt i at Franchini hadde funnet en annen type nyreskade (tubulære) enn de andre undersøkelser, og antydte at dette kunne henge sammen med at hans materiale var eksponert for alifater i hovedsak, mens de andre gruppene i større utstrekning var eksponert for aromater.

En medarbeider ved Lauweris institutt (503) la senere fram resultatene av dyreforsøk som kunne støtte den siste hypotesen. Rotter eksponert for white spirit (1000 ppm) i lang tid ble undersøkt med henblikk på nyrefunksjon. Etter 2 ukers eksponering fant man tegn på reversibel tubulær nyreskade hos hanrottene.

En viktig undersøkelse ble lagt fram av Quanstrom fra Standard Oil Company, USA (502). Rotter ble eksponert for ulike petroleumfraksjoner i lang tid. Man fant meget overbevisende indikasjoner på at inhalasjon av enkelte fraksjoner førte til tubulære nyreskader hos forsøksdyrene. I analysen fant man at særlig alkanene, til en viss grad også alkenene ga disse skader. Det syntes ikke som om aromaten ga slike skader. Det var gjort en tilleggsstudie for å se om en blanding av C4-C5 hydrokarboner ga slike skader (dette er de hydrokarboner vi vesentlig eksponeres for i bensindamp). C4-C5-blandingen ga ikke nyreskader.

SESJON 6 - STANDARD SETTING

Denne sesjonen ble som nevnt en skuffelse. Det kan nevnes at på workshop 4 ble det fra Forsvarets Forskningsanstalt, Umeå, presentert en invitro-metode for å måle løsemidler o.a. absorpsjon gjennom human hud. Det er ennå ikke gjort tilstrekkelige sammenligninger med invivoforsøk, men med denne begrensningen kan metoden være egnet for å karakterisere hudabsorpsjonen for stoffer på lista over administrative normer.

WORKSHOP 1 ENVIRONMENTAL AND BIOLOGICAL MONITORING

Ulfvarson ga en historisk oversikt over utviklingen av instrumenter og målemuligheter. Han gjennomgikk problemene med å anslå kritisk dose i målorganet fra målinger i arbeidsluft og understreket spesielt problemet med kortvarig og høy eksponering både for måleren og for en risikovurdering.

Videre påpekte han problemet om perioden for luftmålinger er sammenfallende med tidspunkt for den skadelige påvirkningen. Spesielt når det gjelder utvikling av kroniske skader er dette et problem.

I fremtidige epidemiologiske undersøkelser mente han at målinger utført for å studere relasjonen mellom dose og respons vil minske i betydning. Det er store problemer med eldre måledata som ofte bare gir oss et tall uten opplysning om under hvilke omstendigheter prøvene blir tatt.

Lauwerys mente at det burde skilles klart mellom måling av mengde stoff og datterstoff i kroppen. Det første kalte han "Biological Monitoring (of exposure)". Det siste trekkes ofte inn i Biological Monitoring begrepet, og blir da "B.M. (of effects)", men han foretrakk å kalle dette "Health surveillance". Men vi har vel en "gråson" mellom disse to begrepene likevel.

Hensikten med "Biological Monitoring" er å måle den interne dosen for å se om eventuelle normer (Biological Limit Values) (BLV) blir overskredet. Dessverre har hittil for mange undersøkelser med Biological Monitoring relatert disse verdiene til luftnorm verdiene (TLV), i stedet for direkte til eventuelle helseeffekter.

For mange stoffeer kan vi i dag måle:

- stoffet selv - eller datterstoff/metabolitt
- kroppens biologiske svar
- Direkte, evt. indirekte binding av aktivt stoff til vevet som blir skadet.

Mulighetene for å måle binding av stoff til skadet vev er få idag. Vi bør forske mer rundt dette framover: Det betyr mer forskning i toksikokinetikk/toksikodynamikk. Når det er mulig, bør det fastsettes BLV's. Det må skaffes utvidet kjennskap til forhold som kan interferere på skademekanismene (f.eks. alkohol, røyking, medisiner).

Angerer omtalte eksponering for benzen, toluen og xylen ("BTX-eksponering"). Han mente at alveolluftmålinger er bra, blodmålinger er bedre. Holdbarheten i alveolluftmålingene er svak, men det er bedre apparater på vei. Benzen brytes ned til fenol. Fenol må måles i urin. Toluen og xylen har sannsynligvis også datterstoffer som direkte skader benmargen. Tyskland har BLV for benzen.

toluen og xylen. Han mente man med biologiske målinger vil fange opp toppeksponeringer over arbeidsdagen, slik at de vil gi et sannere bilde av eksponeringen enn luftmålinger.

Guillemin mente at interne målinger er ønskelig for å få "riktig" dosemåling, da vi ellers har problemer med:

- opptaksforskjeller (med arbeidsbelastning, varierende stoffmengder i arbeidsatmosfæren, eksponeringer utenfor arbeidet mm.)
- individuelle forskjeller (livstil, medisiner, røyking, omsetningshastighet, skademottagelighet osv.)
- cost/benefit.

Han hadde gjort store undersøkelser over parametre for opptaksforskjeller. (Bl.a. med hvilke forskjeller som fremkom om luftmengde var synkron med arbeidsbelastning, sammenlignet med vanlige pumper som ikke reflekterer innpustet luftmengde hos forsøkspersonen). Han var kommet til at disse ikke kunne forklare interndoseforskjellene. Sannsynligvis skyldes interndoseforskjellene de individuelle forskjellene, og hans laboratorium er i gang med studier over dette. Interndoseforskjeller når flere tilsynelatende har samme eksponering, er størst for de stoffer som metaboliseres.

Vainio omtalte løsemidler som er mutagener eller carsinogener. Han gjennomgikk aktuelle tester som kunne brukes i dag, eller som er under utvikling. Det ble understreket (se ovenfor) den store variasjon i biotransformasjon, f.eks. aktiveringssystemene (1% av oss er "langsomme" acetylerere).

Schaller diskuterte tyske erfaringer med BAT (dvs. BLV), som har omtrent samme definisjon som de tyske luftverdier. BAT er takverdier. Tyskerne har gitt kriteriedokumentasjon for hver verdi. Det er også fastsatt prøvetidspunkt for verdiene. Han mener vi for løsemiddelmålinger ikke trenger å korrigere til spesifikk vekt kreatinin i urin, unntatt ved "spotsampling".

Vestberg innledet om kvalitetskontroll av biologiske målinger. Han poengterte spesielt vanskeligheten med "fluktuerende" målinger, der noen ligger over og noen under BLV grensen.

Lowry, NIOSH omtalte begrepet Biological Exposure Index (BEI). Disse er retningslinjer idag, ikke administrative normer. Det er tre forskjellige grupper i USA som utgir BLV's. Den gruppen han selv tilhører, gir åpne kriteriedokumenter samt beskrivelse av fallgruber i prøvetakning og analyser. En av de andre gruppene beskriver hovedsakelig analysemetoder.

Diskusjonen:

La oss gradere "kvaliteten" av de forskjellige testene for Biological Monitoring. Vi må angi hvor ofte vi må ta prøver for B.M. av det enkelte stoff.

Hva med problemet stoffer i blandinger, interferens og synergisme? Karsinogener i luft? TLV er ubruktar ved hudabsorpsjon av betydning.

Konklusjon (AW):

Dessverre kom workshopen mer ut som en "minikonferanse" enn som et seminar. Det ble derfor ingen diskusjon av hva som idag var praktisk brukbart under de kriteriene foreleserne stilte.

Noe umiddelbart "matnyttig" for bedriftshelsetjenestens overvåkingsproblemer kom derfor ikke fram i denne omgang.

WORKSHOP 2 INHALATION - EXPERIMENTAL TECHNIQUES AND TOXICOKINETICS

Denne "workshop" omhandlet resultater fra eksperimenter på dyr og mennesker, med organiske løsemidler.

Astrand omtalte opptak av løsemidler via lunge. Hun påpekte spesielt risikoen for akkumulasjon i underhudsfett. Det var påvist styren i fett 2 uker etter avsluttet eksponering.

Fiserova-Bergerova (100) omtalte teoretiske modeller for opptak og fordeling av løsemidler. Minuttvolumet regnes korrelert til kroppsvekten. For overvektige personer oppnås lavere toppverdier for løsemidler i blod, men større opptak og lengre tid for utskillelse. Hun anbefalte at man for yrkeshygieniske grenseverdier bør benytte en sikkerhetsfaktor på 5-10.

Sato viste meget elegant hvordan yrkeshygieniske grenseverdier for en rekke løsemidler er relatert til fordelingskoeffisienten for blod/luft. Et unntak var karbon-tetraklorid, der den toksiske virkning skyldes en metabolitt. Ut fra denne modell ble det antydnet at stoffet o-dichlorobenzene har en altfor høy grenseverdi.

Wallén (157) omtalte kombinasjonsvirkningen av etanol og xylen på omsetningen av toluen. Hun refererte eksperimenter med mennesker i eksponeringskammer. Etanol senket opptaket av toluen, som imidlertid likevel nådde en høyere maksimumsverdi. Elimineringen ble forsinket av etanol. Slike effekter ble ikke sett ved p-xylen.

Jakobson (151) refererte en undersøkelse med rotter som inhalerte 100-500 ppm trikloretylen. De ble i tillegg gitt pr. os. hhv. etanol, isopropanol, pyrazol, disulfiram og tetrakloretylen. Disulfiram 3-4-doblet tri-opptaket i blod, mens etanol førte til fordobling av trikonsentrasjonen i blod etter en time.

Workshopen ble avsluttet med omvisning i laboratoriene. Human eksponering for løsemidler under kontrollerte betingelser ble vist av Nästlund og Wigaeus. (156) Det kunne gis definerte konsentrasjoner av løsemidler i kammer. Forsøk kunne utføres under arbeidsbelastning, og EKG følges kontinuerlig. Utåndingsluft ble samlet til analyse i aluminiumspose og blodprøver tatt gjennom kammerveggen.

Eksponeringsforsøk med rotter ble demonstrert av Holmberg (151) og medarbeidere. Det ble utført implantasjon av kanyle i halsvene for kontinuerlig prøvetakning under forsøk.

Fiserova-Bergerova presenterte utstyr for EDB-simulasjon av toksiko-kinetikk for løsemidler.

Sammendrag: En rekke løsemidler gjennomgår for tiden eksperimentelle undersøkelser, både med dyr og mennesker. Opptak og nedbryting ved kombinasjonseksposering for flere løsemidler, variasjon med fettinnhold i kroppen, betydning av arbeidsbelastning blir studert. Fra denne forskningen bør nevnes at disulfiram ("Antabus") kan flerdoble opptak av tri(kloretylen).

WORKSHOP 3 NEUROPHYSIOLOGICAL METHODS

De forskjellige nevrofysiologiske mål ble gjennomgått av Wennberg, Arbetarskyddstyrelsen i Stockholm og Rosén, Universitetssykehuset i Lund. Ved måling av ENMG ble det understreket betydningen av å måle nerver i både armer og ben, og både motoriske og sensoriske nerver, dersom en mistenkte perifer løsemiddelskade. Ved slik skade ville en forvente lett nedsatte resultater i flere nerver. Sterkere nedsatt funksjon i en eller to nerver isolert tyder snarere på annen årsak. Det siste er ikke uvanlig i en industriarbeidergruppe, da oftest på grunnlag av traumer. Sensoriske aksjonspotensialer ble ansett som mer følsomt enn ledningshastigheten.

Måling av vibrasjonssans hadde vist seg vanskelig å vurdere fordi det normalt er store individuelle forskjeller i følsomhet.

Det syntes å være enighet om at EEG er av begrenset nytte i løsemiddelutredningen, det er først og fremst av differensialdiagnostisk betydning. Endel av de påviste EEG-forandringer i tidligere undersøkelser ble antatt å ha vært reversible akutte eller sub-akutte effekter.

Wennberg omtalte også den nylig publiserte undersøkelsen av luktesans hos oljearbeidere. Lukteterskelen syntes å være nedsatt bare hos de som hadde vært eksponert siste 24 timer. Derimot mente man å ha påvist "recruitment" for oppfatning av lukstens styrke også hos de som ikke hadde vært eksponert på to måneder.

Ødkvist, Universitetssykehuset i Linköping, omtalte diverse tester for måling av øyenbevegelser, som han mente hadde vist seg følsomme ved løsemiddelskader (Likesom øynene er sjelens speil, er øyenbevegelsene hjernens speil!). Også enkelte tester for sentrale hørselsfunksjoner hadde vist seg egnet ved slike skader. En ulempe med disse undersøkelsene er tiden de tar, tilsammen 4-5 timer, og at de er følsomme for psykofarmaka.

Savolainen, Institute of Occupational Health i Helsinki, beskrev tester for måling av "body sway," som han mente var å foretrekke i praksis fremfor måling av øyenbevegelser, det siste oppfattet han som tungvint og avhengig av dyktig personale. Også med body sway var det endel problemer, f.eks. døgnvariasjon.

Sammendrag: Ved måling av ENMG ble det understreket betydningen av å måle i både armer og ben, og både motoriske og sensoriske nerver, dersom en mistenkte perifer løsemiddelskade. Ved slik skade ville en forvente lett nedsatte resultater i flere nerver. Sensoriske aksjonspotensialer ble ansett som mer følsomme enn ledningshastighet. EEG er vesentlig av differensialdiagnostisk betydning. Aktuelle metoder forøvrig var bla. nystagmografi og måling av "body sway."

WORKSHOP 4 SKIN PERMEABILITY AND DISORDERS

Programmet ble noe amputert da noen av de inviterte foredragsholdere uteble. Det ble lagt frem en eksperimentell undersøkelse (1) som viste forskjellige løsemidlers penetrasjon gjennom human hud in vitro. Det er bygget opp et egnet kammer for forsøkene. Forsøket var ment å få til en sammenligning av eksponeringsbidrag via hudpenetrasjon sammenlignet med inhalasjon. Nedenforstående tabell viser hudareal som man mener er nødvendig for å få den samme absorpsjon via huden (a) som ved inhalasjon (b) ved TLV-verdier (c) (Svensk standard).

Substans	Hygienisk gränsvärde (mg.m ⁻³)	Opptak ₁ (mg.tim ⁻¹)	Hudareal (cm ²)
Bensen	15	4	30
Etylenglykol	130	25	144
Formaldehyd från konc formalinløsning	1	0,3	1
Formaldehyd från 10% formalinløsning	1	0,3	13
Hexan	130	16	1100
Styren	110	52	1100

- Opptaget via huden er for styren basert på resorptionsflødet og for øvrige substanser på totala diffusionsflødet (se tabell).
- Bereknat utifrån minutvolymen 10 l og substansens ungefärliga retentionsgrad i lungorna.
- Arbeterskyddsstyrelsens författningssamling AFS, 1984:5.

Undersøkelsen viser at det er store variasjoner mellom de forskjellige stoffer, samt at opptaket også varierer med konsentrasjonen av et stoff.

Likeledes har det vært undersøkt mulige forandringer av absorpsjonen av løsemidler via skadet hud. Forsøket i referanse 2 var blitt gjort på marsvin hvor huden var eksperimentelt ødelagt. Resultatene ble sammenholdt med normal hud. Resultatene av denne undersøkelsen viste at absorpsjonen av 1,1,1-Trichlorethane og toluen ga en lavere blodkonsentrasjon hvor det var etablert friske skader av akutt type i forhold til normal hud. N-butanol ved akutt skade ga høyere blodkonsentrasjoner sammenlignet med normal hud.

Eksematøs hud viste to typer av absorpsjonsforhold. Toksisk dermatitt syntes å redusere hudabsorpsjonen og allergisk dermatitt syntes å øke absorpsjonen.

Absorpsjonen synes å være avhengig av type hudskader og type av løsemiddel. Det synes som om akutte skader med fuktig hudoverflate kan redusere absorpsjonen av sterke lipofile løsningsmidler som f.eks. 1,1,1 Trichlorethane og toluen, mens mindre lipofile løsemidler som n-butanol får en øket absorpsjon.

Beskyttelse av huden mot løsemiddelpåvirkning ble diskutert med henblikk på bruk av hansker og barrierekremer (3). Beskyttelsen fra barrierekremer er avhengig av tykkelsen og jevnheten på det lag som smøres på hendene. Det vil kunne oppstå defekter i beskyttelseslaget som vil redusere effekten uten at man kan se dette. Det synes etter de undersøkelser som ble lagt frem, å være en viss forskjell på de beskyttelseskremer som er på markedet. Dog kan man ikke si at barrierekremer erstatter bruk av hansker, men de kan være et alternativ ved kortvarige arbeider hvor det kan være vanskelig å bruke hansker. Det ble nevnt at ved kortvarige arbeider kunne man også forsøke å bruke vanlige kjøkkenhansker som engangshansker.

Barrierekremene inneholder en rekke forskjellige kjemikalier, enkelte kan inneholde forskjellige typer av irritanter og allergiserende stoffer. Dette vil kunne ha en negativ effekt på beskyttelsesfaktoren til barrierekremene, og hvis man skal bruke dette, skal man prøve å velge en krem som inneholder minst mulig irritanter og færrest mulige allergifremkallende stoffer og i lavest mulige konsentrasjoner. Videre ble det presisert viktigheten av å bruke riktige hansketyper til de forskjellige kjemikalier. En vil anbefale Arbetarskyddstyrelsens undersøkningsrapporter 1983: 28, 1983: 29 og 1983: 30, "Skyddhandskar och barriärkrämer" (4).

- 1: Marie Lodén: National Def. Research Institute
Dept. 4, 901 82 UMEÅ
"Penetration of formaline, ethylene glycol, benzene, hexane and styrene through human skin in vitro".
- 2: Anders Boman: Nat. Board of Occupation Safety and Health, Fack 171 84 SOLNA
"Absorption of organic solvents through experimentally damaged skin in guinea pigs".
- 3: Ghassan Mahmoud: Clos chapelle-aux-Champs 30
UCL 3033 BRUXELLES 1200
"The role of barrier creams in the protection against organic solvents."
- 4: Guhn Mellström: Arbetarskyddstyrelsen, Forskningsavdelingen, Arbetsmedicinska enheten, Sektion för yrkesdermatologi, "Skyddhandskar och barriärkrämer".

J.E. Wahlberg:

"Erythema - and edema inducing effects of solvents following epicutaneous administration in man and experimental animals."

T. Kronevi:

Nat. Board of Occup. Safety and Health, Fack, 171 84 SOLNA,
"Skin pathology following epicutaneous exposure to thirteen organic solvents".

**WORKSHOP 5
EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS -
EMPIRICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS**

G. STRUWE ga en oversikt over de forskjellige akutte hjernesyndromer og presiserte at det for løsemidler ikke foreligger noen spesifikk molekylær lesjon og at effekten sannsynligvis beror på generelle fettløsende egenskaper. Carbondisulfid (CS₂) har dog en spesifikk dopaminreseptor interaksjon. Andre løsemidler kan påvirke katekolamin-omsetningen.

Det nevrasteniske syndrom anses som det vanligste sykdomsbilde ved løsemiddelskade. Det består av en subjektiv følelse av forstyrrelse av en rekke psykiske funksjoner som bl.a. kan medføre depresjon. Tilsvarende forstyrrelser kan imidlertid utløses av en rekke andre faktorer, som andre nevrotoksiske stoffer, traumer, infeksjoner og psykiske konflikter. Vesentlig er det at sosiale og psykologiske overbelastninger kan utløse syndromet.

Man må forutsette en tilstrekkelig eksponeringstid, over 5-10 år, og tilstrekkelig eksponeringsnivå, som kan være vanskelig å dokumentere. Det såkalte "typiske kliniske bilde" har en meget stor grad av variasjon avhengig av personens tidligere psykologiske legning. Det "typiske" kliniske forløpet er at løsemiddelskaden som regel vil stagnere ved opphør av eksponeringen med mindre utfall enn ved presenil demens, mens en presenil demens jevnt vil progrediere.

ARLIEN-SØBORG gjennomgikk neurologisk diagnostikk. Han ga oversikt over demenstilstandene, med de progressive tilstander (Mb Alzheimer, etc), og de akvirerte globale forstyrrelser av intellektet som skyldes metabolske forandringer: Hyper/hypothyreose, binyrebarkforstyrrelser, B12 og andre B-vitaminmangler, intoksikasjoner etc.

Påvisningen av brede furer på hjerneoverflaten ved CT sammen med dilaterte ventrikler, samt en påvist reduksjon i blodgjennomstrømning i hjernen (målt med rCBF) ble nevnt som objektive tegn på atrofi og nedsatt hjernefunksjon. NMR (nucleomagnetic ressonance) gir nye muligheter til påvisning av lette skader eller substanstap. Nedsatt rCBF (regional cerebral blood flow) var korrelert til testutfall ved nevropsykologis undersøkelse. Han ga også en oversikt over sitt arbeid med undersøkelse av 50 malere.

CHRISTER EDLING gjennomgikk en diagnostisk protokoll for de yrkesmedisinske avdelinger i Sverige. Det organiske psykosyndrom (POS) ble i 1976 akseptert som yrkessykdom. I 1981 ble diagnosekriteriene diskutert blant de svenske yrkesmedisinske avdelinger. De ble enige om felles diagnosekriterier, retrospektive undersøkelser og opplegg av en prospektiv undersøkelse med et EDB basert skjema på 5 sider med 12 hovedoverskrifter. Dette skulle kartlegge eksponering, yrke etc. Eksponeringen ble også gradert. Han

gjennomgikk kriteriene for de forskjellige punkter i dette skjema. Den samlede diagnose ble gradert slik:

1. Bare symptomer fra perifert nervesystem.
2. Akutte CNS effekter.
3. Persisterende CNS effekter, men ingen mistanke om psykoorganisk syndrom (POS).
4. Persisterende CNS effekter og mistanke om POS.
5. Psykoorganisk syndrom, eksponeringstid over 10 år, pluss persisterende symptomer relatert til hukommelse, personlighet, evt. intellektuell red., pluss funn ved "Tuff- batteriet", hvor andre forklaringer på syndromet er utelukket.
6. Umulig å stille noen diagnose.

Psykoorganisk syndrom ble klassifisert etter ICD (8) nr. 347.98. Persisterende symptomer etter 6 måneder uten løsemiddeleksponering ble definert som kroniske.

SVEN HERNBERG gjennomgikk kort 5 undersøkelser: Axelson 1976, Olsen & Sabroe 1980, S. Mikkelsen 1980, Nicola Cherry (Canada) 1984 og K. Lindstrøm 1984. Samtlige undersøkelser hadde betydelige svakheter. Den samlede konklusjon ble fortsatt at det meget vel kunne være en tilfeldig opphopning av personer med tilsynelatende psykoorganisk syndrom i utvalgene, på grunn av den store hyppighet av uspesifikk nevrasteni i befolkningen.

Axelson viste en relativ risiko (RR) 1,8 for nevro-psykiatriske symptomer hos (løsemiddeleksponerte) malere sammenlignet med kontrollgruppen.

Lindstrøm et al. 1984 viste en odds ratio (OR) 1,6 for alle nevropsykologiske diagnoser hos løsemiddeleksponerte bygningsarbeidere, OR 5,5 ($p=0,05$) for nevroser og OR 1,1 for alkoholisme i forhold til referansepopulasjonen.

Olsen-Sabroe 1980 viste bare en økt RR (ingen tallverdi) for løsemiddeleksponerte arbeidere. Dette er en case reference studie blant møbelarbeidere med svært enkel diagnostikk.

Mikkelsen sammenlignet malere og murere etter ublind reklassifisering av tryggediagnoser, som viste en RR 3,5-2,0 for diagnosen presenil demens med overhyppighet hos malere. Danskene har brukt begrepet presenil demens rent deskriptivt om all funksjonsnedsettelse.

N. Cherry & Waldron så på forekomster av nevropsykiatriske diagnoser hos pasienter undersøkt i almenpraksis, men fant ingen effekt av løsemiddeleksponering.

Hernberg viste videre til to andre positive undersøkelser presentert på ICOST.

I Finland har løsemiddelforgiftning vært grunnlag for erstatning i ca. 20 år. Alle kliniske materialer vil være selektert og lett komme til å inneholde overdiagnostisering av løsemiddelskader med henblikk på erstatning/trygde-

ytelser og må ansees ubrukelige til å anslå hyppigheten av tilstanden i befolkningen.

Det er utvetydig bevist at høygradig sniffing av toluen medfører organisk hjerneskade. Han trodde derfor på en kausal sammenheng mellom løsemidler og psykoorganisk syndrom (POS) og mente man måtte fortsette undersøkelsene med vel planlagte epidemiologisk uangripelige studier.

Hva er sannsynligheten for tilfeldig sammentreff mellom POS og ikke-løsemiddelbettinget nevrasteni?

Hvis man forutsetter:

- 1) at det blant 2 millioner arbeidstakere er ca. 5% løsemiddeleksponerte, det vil si 100.000 personer, og at
- 2) uspesifikk nevrasteni eller psyko-organisk syndrom uten kjent etiologi forekommer hos 0,5% av befolkningen, d.v.s. hos 10.000 arbeidere. Da vil 500 personer ha både løsemiddeleksponering og spesifikk nevrasteni/POS. Disse 500 kan da i kraft av sin løsemiddeleksponering bli henvist til undersøkelse ved yrkesmedisinske avdelinger, og komme inn i et selektert materiale med diagnosen løsemid-delsyndrom.

Axelsson, Cherry, Mikkelsen og Sabroe var med i et panel som diskuterte design av kliniske og epidemiologiske undersøkelser. Det fremkom en rekke mulige seleksjonsbias, bl.a. muligheten for over-representasjon av kardiovaskulære lidelser i case gruppen, og vanskeligheter med å finne relevante kontrollgrupper. Muligens er hele populasjonen mer egnet som kontrollgruppe enn en spesifikk annen diagnosegruppe eller yrkesgruppe. De dårligste pasienter blir vurdert grundig med hensyn til løsemiddelarbeid og henvist til yrkesmedisinsk vurdering. Man kan derved få fra-selektert personer med mulig psykoorganisk syndrom ut fra kontrollene i undersøkelsen.

Axelsson: Alkoholforbruk representerer også et problem når det gjelder vurderingen. Et annet spørsmål er om ikke også kardiovaskulære sykdommer (CVD) kan være LM-relatert?

Mikkelsen kommenterte sin uførepensjonsundersøkelse. Han mente å ha brukt så klare kriterier for reklassifisering at det ikke skulle gi bias. Det var mange confounding factors som ikke var kontrollert i denne undersøkelsen, som måtte betegnes som preliminær studie.

Sabroe nevnte opplegget ved 3 undersøkelser fra sosialmedisinsk avdeling i Århus:

1. Utelukkende eksponerte personer ble eksaminert med tanke på symptomer.
2. 1979, tverrsnittstudie, med en symptomindeks justert for alder, alkoholforbruk, etc. (Ugeskrift 1979, 141: 322-27).
3. Case-referent studie der case er alle medlemmer av møbellakkerernes forening, som har gått av med førtidspensjon, mens kontrollen er medlemmer i samme union med andre diagnoser.

Cherry hadde en meget rask gjennomgang av sitt materiale, med en case reference studie av 127 cases som inngikk i en støyundersøkelse på flyplass, og like mange kontroller. I de to gruppene var det 6 respektive 4 løsemiddeleksponerte. Konklusjonen var visstnok at det ikke var noen forskjell i nevropsykologiske symptomer i disse 2 grupper. En undersøkelse av nevropsykologiske undersøkelser av løsemiddel-eksponerte og kontroller som falt negativt ut, men viste problemet med å gjøre adekvat matching, er publisert i Scandinavian Journal of Work & Environmental Health, supplement 1, 1984.

Konklusjonen på rundebordsdiskusjonen var at man trengte en cohort studie av tilstrekkelig størrelse for å komme POS diagnosen nærmere. (Høgstedt og Lundberg planlegger i 1985 en ny undersøkelse av malere og snekkere, der malere som har vært organisert i fagforening over 20 år, sammenlignes med snekkere med samme tid i sin fagforening.)

SAMMENDRAG:

Det er en rekke tilstander som kan føre til symptomer som har likhet med psykoorganisk syndrom på grunn av løsemiddeleksponering. Muligheten for seleksjonsbias er meget stor, idet personer med uttalte nevropsykiatriske symptomer som samtidig har vært eksponert for løsemidler, blir henvist til yrkesmedisinsk vurdering, mens øvrige personer med nevropsykiatrisk diagnose ikke blir henvist videre. Den statistiske sannsynlighet for coincidence med løsemiddeleksponering og nevropsykiatriske symptomer er høy. Samtidig er det sannsynlig at LM-skadene slik vi idag definerer dem, aldri vil forsvinne uansett reduksjon av LM-konsentrasjonen i arbeidsmiljøet. Stadig vil vi finne pasienter med 1) >10 års LM-eksponering, 2) typisk symptombylde, 3) andre årsaker ekskludert.

Eksponering for meget høye doser av løsemidler er vist å gi organiske skader i hjernen (toluen- sniffing). De fleste mente derfor det var sannsynlig at det også kunne opptre organiske skader ved langvarig eksponering for lavere doser. De foreliggende undersøkelser gir en mistanke om at dette kan foreligge, men er ikke overbevisende nok til at man med tilstrekkelig sikkerhet kan si at det er en kausal sammenheng mellom løsemiddeleksponering og kronisk psykoorganisk syndrom/løsemiddel-encefalopati. En tilstrekkelig stor og vel gjennomarbeidet epidemiologisk undersøkelse som ikke baserer seg på et klinisk materiale av innlagte eller henviste pasienter, er nødvendig.

WORKSHOP 6 PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT

A. Kjellberg, Arbetarskyddstyrelsen, innledet med å beskrive de typer undersøkelser der psykologiske tester ble brukt. Undersøkelse av akuttvirkninger og langtidsvirkninger, og av grupper (epidemiologisk) og enkeltpersoner (kasus) vil dels kreve forskjellige metoder.

Følgende krav kan stilles til testene, varierende etter målsettingen for undersøkelsene:

1. Reliabiliteten bør være høy.
2. Testene må være sensitive, om mulig spesifikt for forskjellige kjemiske stoffer.
3. Resultatene bør kunne tolkes ut fra eksisterende teori.
4. De funksjoner som testes må være relevante i forhold til symptomene.
5. En må kunne si noe om hva resultatene betyr for personens funksjon i praksis.
6. Testene må ha en form som arbeidstakerne aksepterer, for å sikre god motivasjon, de må heller ikke være angstprovoserende.
7. Vanskelighetsgraden må være tilpasset gruppen som undersøkes, bla. for å unngå følelsen av å svare for mye galt.
8. Testingen bør ta kort tid, dette er en forutsetning ved screening.
9. Læringseffekten bør være liten, slik at retesting er mulig.

K. Ekberg fra yrkesmed. avd. i Linkøping omtalte endel av de vansker en møter ved testingen. Pga. lovgivningen testes nå i Sverige mange som har lette symptomer. Et problem med normene for det svenske batteriet (det gjelder de fleste testbatterier) er at de blir mer usikre jo lenger en kommer fra gjennomsnittlig prestasjon. I industriarbeidergruppen er desuten språklige ferdigheter et usikkert mål for ferdighet før sykdommen. En må også legge vekt på yrkeskarriere, tillitsverv, interesser osv. Et av de største problemene er betydningen av depresjon og andre nervøse plager. Ved bruk av personlighetstester for å vurdere psykopatologi er det vanskelig å skille mellom hva som er primært og sekundært. Også vurderingen av hukommelse er vanskelig, det er usikkert om de hukommelsestester en bruker virkelig er egnet til å måle den typen hukommelsesproblemer løsemiddelpasientene beskriver.

H. Hänninen fra Institute of Occupational Health i Helsinki refererte et prosjekt der en gruppe ble testet med 6 mndrs mellomrom. Det viste seg at de med svakest resultater hadde minst stabile resultater. Dette er et argument for den nye finske praksis med å undersøke mistenkte løsemiddelskader på nytt etter 6 mnd. før en konkluderte med nedsatte resultater forenlig med løsemiddelskade (Det bør imidlertid nevnes at det ble brukt et kort testbatteri i denne undersøkelsen).

Hänninen presenterte også et testbatteri utarbeidet i regi av WHO. Dette var beregnet på også å brukes i u-land, og var kortere og mindre sensitivt enn de batterier som nå brukes i Norden.

J. Jeppesen fra yrkesmed. avd. i Aarhus refererte en undersøkelse av freoneksponte arbeidstakere. En hadde fått klare utfall ved psykologisk testing.

Ettermiddagen ble dominert av EDB-baserte testbatteri, et amerikansk, et svensk og et dansk. Disse er laget med henblikk på epidemiologiske undersøkelser, men er også tenkt forsøkt til screening på arbeidsplasser. I et nytt svensk prosjekt, i regi av Arbetarskyddstyrelsen, skal det prøves ut om testene også kan bli et nyttig supplement ved klinisk undersøkelse. Fra amerikansk hold ble det hevdet at arbeidstakerne lettere aksepterte å bli testet av en datamaskin!

Den viktigste fordelene med EDB er at innsamlingen av data, og spesielt den videre bearbeidingen, lettes. Den viktigste ulempen er at endel tester må endres ved tilpassing til EDB, og enkelte funksjoner er vanskelige å måle tilfredsstillende med slikt utstyr, det gjelder bla. hukommelse.

Det ble i liten grad diskutert hva som burde brukes, og eventuelt videreutvikles, av tester. Det synes ellers klart at nye undersøkelser i større grad må ta utgangspunkt i teorier om hvilke resultater en forventer, og det trengs bedre statistisk planlegging.

Sammendrag: Den viktigste nyheten var testbatterier helt basert på EDB. De presenterte batterier, fra USA, Sverige og Danmark, er beregnet på epidemiologiske studier, men prøves nå også til screening på arbeidsplasser, og som et supplement ved kliniske undersøkelser.

**WORKSHOP 7
BRAIN DYSFUNCTION IN ANIMALS - MEASUREMENTS AND METHODS**

Workshop'en var delt i to sesjoner der første sesjon omfattet en gjennomgang og diskusjon av studier av biokjemiske parametre i sentralnervestystemet. Syv av deltakerne presenterte forskningsresultater i denne sesjonen.

Effekten av trikloretan (TCE) på hjernevev hos mus ble skissert slik:

TCE

↓
ATP → cAMP↑ → Ca²⁺ influx↑ → Neurotransmittor frisetting?

En studie av metabolisme og sirkulasjon i hjernen hos rotte viste følgende:

TCE gir økt blodgjennomstrøming, økt glykoseomsetning og økning i TCA-cyklus-intermediater. Toluen gir ingen effekt på flow og glucose, men den samme effekt på metabolisme intermediater. Effekten ble foreslått å skyldes endringer i synaptosomal plastisitet.

En endring av katekolamin-nivå og turnover i hypotalmus ble foreslått som mulig bakgrunn for observerte hormonforandringer ved tolueneksponering.

Styren, xylen og toluen ble vist å gi hørselskader hos rotter, med et tap av hørselceller i cochlea.

En "monoclonal antibody" teknikk for å studere endringer i neuronal struktur ble skissert og antydnet som en meget viktig teknikk for framtidige studier av løsningsmidlenes virkningsmekanismer.

Langtidseksponering for TCE ble vist å føre til endringer i lipidsammensetning, spesielt i hjernens "grå" områder. Polyumettede fettsyrer reduseres til fordel for en økning i fettsyrer med færre dobbeltbindinger. Effekten ble foreslått å være en "reparasjonsmekanisme" på TCE's membranløsende effekt.

I andre sesjon ble løsningsmiddeleffekter på adferd og motorikk diskutert. Metodikker ble gjenstand for diskusjon i tilknytning til presentasjoner av forskningsresultater.

Motorisk aktivitet, målt ved radarregistrering av buret under eksponering, øker eksponentielt ved økning av kammerkonsentrasjon. Metoden ble antydnet å være noe uspesifikk.

Metodologiske aspekter ved "open-field behaviour" ble diskutert, og metoden ble anbefalt brukt ved primær-screening p.g.a. sin høye sensitivitet. Lav spesifisitet begrenser dog metodens anvendelse.

Toluens effekt på respons i aktiv "avoidance test" ble vist å være en reduksjon ved lav dose, inntil 50% økning ved høyere doser og en kraftig reduksjon etter langtids-eksponering. I denne studien ble blod- og hjernekonstrasjoner målt og sammenholdt med adferdsendringer.

En automatisert teknikk for måling av koordinerte bevegelser, som kombinasjon av perifer og sentral effekt, ble vist.

Sesjonen ble avsluttet med en lengre diskusjon om hvordan dyreforsøk bør gjennomføres for å kunne gi best mulig korrelasjon til humaneksponering i en yrkessituasjon. Særlig skapte spørsmålet om kontinuerlig kontra intermitterende eksponering stor uenighet. Konklusjonen ble at det er umulig å få til et dyreeksperiment som er direkte sammenlignbart med humaneksponering.

Foredragsholdere:

- | | |
|--------------------|--|
| Karin B. Nilsson | Arbetarskyddstyrelsen, Solna, Sverige:
ATP, cAMP, Ca^{2+} -flux i hjernevev hos mus. |
| Tadeusz Wieloch | Universitetet i Lund, Sverige:
Metabolisme og sirkulasjon i hjernen hos rotte. |
| Kjell Fuxe | Karolinska Institutttet, Stockholm, Sverige:
Katekolaminturnover i hypothalamus. |
| Birgitta Bäckström | Arbetarskyddstyrelsen, Solna, Sverige:
Monoclonal antibody teknikk, neuronal struktur. |
| Titus Kyrklund | Universitetet i Göteborg, Sverige:
Lipidsammensetning i ulike hjerneområder. |
| Per Kjellstrand | Zoofysiologisk Institutt, Lund, Sverige:
Motorisk aktivitet hos mus under eksponering. |
| Gordon Pryor | SRI International, Menlo Park, California, USA:
Hørselskader hos rotter. |
| Mirja Junilla | Yrkeshygienisk Institutt, Helsingki, Finland:
"Open-field behaviour" ved primær-screening. |
| Reiko Kishi | Sapporo Medical College, Japan:
Aktiv avoidance test kombinert med blod/hjerne kons måling. |
| Otto Wolthuis | Medical Biological Laboratory TNO, Rijswijk, Nederland:
Testing av koordinerte bevegelser. |

WORKSHOP 8 LIVER DAMAGES AND LABORATORY DIAGNOSTICS

Det ble lagt frem undersøkelser og synspunkter på lever-skade forårsaket av organiske løsemidler og hvilke laboratoriediagnostiske hjelpemidler man i dag har. Det synes å være relativt stor enighet om at eksponering for de fleste ikke-klorerte løsemidler selv ved høye eksponeringer under begrenset tidsrom ikke skader leveren. En undersøkelse utført av Lundberg (1) viste ingen forskjeller i serumaktivitet for henholdsvis ASAT, ALAT, gamma-GT og OCT (ornithine carbamyl transferase). Det ble rapportert enkelte synspunkter på at økt alkohol-konsum ved høyere eksponering kan gi høyere transaminase-verdier. Det ble videre omtalt at perchloretylene syntes å kunne indukere enzymsystemer som øker alkoholens metabolisme og derved muligens øker levertoksisiteten.

Det ble referert endel kasuistikker og noen mindre undersøkelser hvor det var blitt påvist steatose, men normale transaminaser. Det ble ikke noen konklusjoner med hensyn til disse funn og hva de kan bety for den enkelte pasient.

Det forskes endel for å komme frem til forskjellige typer av laboratorieprøver i diagnostikken av løsemiddel-påvirkning. Det ble bl.a. nevnt S-CA (cholic acid) og S-CDCA (chenodeoxy cholic acid) og primær og sekundær bile acid. På nåværende tidspunkt synes det ikke som om disse laboratorieprøver egner seg bedre til overvåkning og undersøkelse av løsemiddeleksponerte arbeidstagere. Prevalensen av utfall på levertester er avhengig av hvilken test som benyttes. I normalbefolkningen kan man finne 3 - 30% positive tester. Flest synes det å være hvis gamma-GT er brukt, noe færre ved ALAT og ASAT.

Det syntes å være enighet om at leverfunksjonstestene ikke var egnet til vanlig screening av løsemiddeleksponerte arbeidstakere. Man anså at tidligere kjent lever-sykdom kunne gi en mulig risikoøkning for leveraffeksjon. Man anså det viktig at dette kom frem ved ansettelse i yrker hvor man er utsatt for løsemidler. Leverfunksjonsprøvene er en naturlig del av den medisinske undersøkelsen hvis man har symptomer som kan relateres til yrke, eller annen type av sykdom. På nåværende tidspunkt synes det ikke å foreligge noen nye laboratoriediagnostiske hjelpemidler til overvåkingen av løsemiddeleksponert personell. Således kom det ikke frem noe synspunkt på mulig laboratoriediagnostiske hjelpemidler i screeningøyemed, og derved er det overlatt til en faglig medisinsk vurdering når man skal bruke laboratorieprøver på enkeltindivid eller grupper av eksponerte.

- 1: Ingvar Lundberg Nat. Board of Occup. Safety & Health
Fack, 171 84 Solna:
Normal serum activities of liver
enzymes in Swedish paint industry
workers exposed to a mixture of
organic solvents.

- M. Døssing
Gentofte University Hospital,
65 Niels Andersens vej, 2900 Helle-
rød, Danmark:
Liver enzymes and microsomal liver
function in polystyrene workers,
printing trade workers, and workers
exposed to gasoline.
- Olav Axelson
Dept. of Occupational Medicine
University Hospital, S-581 85 Linköping:
Occupational solvent exposure and
cirrhosis - some view points on epidemi-
ologic study designs.
- Christer Edling
University Hospital, Dept. of Occupa-
tional Medicine, S-581 85 Linköping:
Solvent exposure and liver enzymes in
clinical practice.
- Olof Vesterberg
Arbetskyddsstyrelsen, Forskningsavd.,
171.84 Solna:
Effects of chemical exposure detected
by determination of a transferrin
variant.
- Christer Tagesson
Dept. of Occupational Medicine,
Linköping University, S-581 83 Linköping:
Bile acid metabolism in liver disease.
- L. Ranek &
M. Døssing
Rigshospitalet, Med.dpt., A. Blegdams-
vej 9, 2100 København, Danmark:
Case stories from Division of
Hepathology, Rigshospitalet,
Copenhagen, Denmark.