

**Tittel:** Aktuelle artikler om arbeidsmedisin og arbeidsmiljø

**Forfatter:**

**Prosjektansvarlig:** Vidar Skaug

**Utgiver (seksjon):** Toksikologisk seksjon

**Dato:** Des. 1989      **Antall sider:** 45      **ISSN:**0801-7794      **Serie:** HD 998/89 FoU

**Sammendrag:**

Tidsskrift for Den norske lægeforening presenterte i 1989 en serie artikler om enkelte utvalgte emner innen arbeidsmedisin og arbeidsmiljø. Serien er redigert i samarbeid mellom Vidar Skaug, overlege ved Statens arbeidsmiljøinstitutt og Jan M. Nesland, redaksjonell medarbeider i Tidsskriftet. I samråd med Tidsskriftet og artikkelforfatterne er alle artiklene samlet og mangfoldiggjort ved Statens arbeidsmiljøinstitutt. Eksemplarer av dette samleheftet kan bestilles fra biblioteket, Statens arbeidsmiljøinstitutt.

**Stikkord:**

Arbeidsmedisin, arbeidsmiljø, inneklima, kreft, metaller, genetikk, asbest, mineralfibrer, støvlungesykdom, røntgenundersøkelse, hydrogendisulfid, organiske løsningsmidler.

---

# Forord

Samlingen representerer et utvalg av temaer innen arbeidsmedisin og arbeidsmiljø. Artikkene er skrevet av leger og forskere som arbeider aktivt med forskning og kartlegging av arbeidsmiljøet idag. Dette er kun et utvalg av temaer innen et omfattende fagområde. De fleste artiklene omhandler klassiske problemstillinger, med vekt på nyere viten. Enkelte temaer uten historisk forankring er kommet til.

Serien ble opprinnelig laget til informasjon for leger som ikke arbeider med arbeidsmedisin til daglig. Flere artikler har detaljer som sikkert også vil være til nytte for leger, helse- og vernepersonell i arbeidslivet.

*Vidar Skaug*

# Innhold:

<b>Arbeidsmedisin og arbeidsmiljø</b> Vidar Skaug, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 1495
<b>Inneklima som årsak til helseplager</b> Finn Levy, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 1526-9
<b>Kreft - yrkeseksponeringer og genetiske faktorer</b> Åge Haugen, David Ryberg, Vidar Skaug, Steinar Øvrebø, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 1529-34
<b>Kreftfremkallende metaller</b> Tor Norseth, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 1638-41
<b>Kvikksøelveksponering - yrkeshygienisk risikovurdering</b> Jan Aaseth, Regionsykehuset i Tromsø og Lars Barregård, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.	s 1642-4
<b>Asbest på arbeidsplassen</b> Petter Faye-Lund, EB Telecom, Nesbru og Per Holck og Eirik Rutlin, EB Eiendomsservice, Nesbru.	s 1783-6
<b>Helseskader av asbest og andre mineralfibrer</b> Vidar Skaug, Gunnar Mowé, Asbjørn Skogstad, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 1786-9
<b>Yrkesrelatert støvlungesykdom og arbeidstilsynets røntgenkontroll</b> Arne Borgersen, Harald Østensen, Rolf Hanao, Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo.	s 1887-90
<b>H<sub>2</sub>S-forgiftning og skade i nervesystemet</b> Bjørn Tvedt, Knut Skyberg, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo. Olaf Aaserud, Astrid Edland, Rikshospitalet, Oslo. Ånund Hobbjesland, Tove Mathiesen, Telemark sentralsjukehus, Porsgrunn.	s 2007-11
<b>Senskader etter yrkeseksponering for organiske løsningsmidler</b> Petter Kristensen, Bjørn Tvedt, Finn Levy, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.	s 2012-6

# Arbeidsmedisin og arbeidsmiljø

De positive helseeffektene av arbeid sees klart i tider med høy arbeidsledighet. På den annen side kan det både før og nå vises til en rekke sykdommer og plager som følge av påvirkninger fra arbeidsmiljøet.

Klassiske arbeidsbetingede sykdommer som støvlungesykdommer og karakteristiske metallforgiftninger har et kjent klinisk forløp og en klar sammenheng med det skadelige agens. Slike kunnskaper har gjennom mange år vært grunnlaget for forebyggende arbeid.

Selv i dag med den moderne teknologi vi har til rådighet har vi ikke klart å kvitte oss med de klassiske yrkessykdommene som ble så grundig beskrevet av Ramazzini (1633–1714) i hans verk *Om arbeidsbetingede sykdommer* (1). Forebyggelse er imidlertid ikke bare et spørsmål om teknologi, men også om økonomisk evne og vilje. Norske leger melder hvert år flere titalls tilfeller av silikose og flere hundre asbestrelaterte sykdommer til Direktoratet for arbeidstilsynet. De fleste gjelder eldre arbeidstakere. Latenstiden er sjelden mindre enn ti år. Vi vet ikke hvor mange tilfeller som ikke rapporteres. Med dagens eksponeringsnivåer av mineralstøv i arbeidsatmosfæren forventes nedgang i antallet av denne typen yrkessykdommer.

I dette nummer av Tidsskriftet kommer de to første artikler i en serie om arbeidsmedisinske emner som vil gi ny kunnskap og fremme

forståelse for noen områder innen fagfeltet.

Risikofaktorene i arbeidsmiljøet (kjemiske, fysiske, biologiske og psykososiale) har til dels endret seg. Industrien bruker og produserer nye kjemikalier. Noen arbeidere utsettes også for mer forurensning enn før, f.eks. under vedlikehold og reparasjon av moderne ventilasjons- og renseanlegg. Vi utsettes for mer støy og vibrasjoner. I landbruket forekommer biologisk støv i kombinasjon med kjemiske plantevernmidler. Eksemplene er mange.

Nye byggematerialer frigjør kjemiske forbindelser til inneluft. Kombinert med utilfredsstillende ventilasjon og ofte forurensninger i lave konsentrasjoner fra andre kilder, kan det oppstå ulike plager assosiert med inneklimaet.

Sykdomspanoramaet er blitt bredere. Det er ikke lenger bare tale om de klassiske yrkessykdommer, men i hvilken grad yrke/arbeid har betydning for «vanlige sykdommer». Mange arbeidstakere reagerer allergisk og irriteres i hud og slimhinner. Hjerte- og karsykdommer, luftveislidelser og kreft har alle kjente årsaksfaktorer i arbeidsmiljøet.

«Glemte» sykdommer dukker opp med fornyet styrke. Påvirkninger av nervesystemet ble beskrevet i Norge allerede for omkring 50 år siden hos arbeidere utsatt for organiske løsemidler, i renseri, trykkeri og ved skadedyrbekjempelse.

Tradisjonelle risikofaktorer med

kjent virkning, f.eks. asbest, kan forekomme i svært lave konsentrasjoner i forhold til tidligere eksponeringer. Risikoen for å utvikle kreft av asbest kan da være så lav at den ikke lar seg måle med epidemiologiske undersøkelser. For nye kjemikalier, hvor epidemiologiske data ikke foreligger, må det gjøres toksikologiske helserisikovurderinger. Det gjelder også for mistenkte kreftfrembringende kjemikalier. Vurderingen kan være svært vanskelig når eksponeringen består av flere kjemikalier samtidig.

Når vi kjenner sykdommens patogenese, har vi bedre grunnlag for helserisikovurdering, terapi og forebyggelse. Det er også av interesse å vite hvorfor ikke alle yrkeseksponerte (f.eks. for et kreftfremkallende stoff) under like omstendigheter, får sykdommen. Vi har i dag molekylærbiologiske metoder som kan brukes for å lete etter individuell disposisjon for sykdom, også i arbeidsmedisinsk sammenheng.

Flere grupper arbeider i dag aktivt med arbeidsrelaterte sykdommer: arbeidsmedisinere, bedriftsleger, organspesialister og samfunnsmedisinere i tillegg til en rekke andre spesialister både i og utenfor de medisinske fag. Det er fortsatt et udekket behov for diagnostikk, behandling, utredning av årsaksforhold, forløp, forekomst og for å styrke det forebyggende arbeid. Flere tiltak er i gang. Ett bidrag er anbefalingen om å utbygge fagfeltet yrkesmedisin ved alle regionsykehusene i Norge (2). Ramazzini foreslo i sin bok for snart 300 år siden at legene i tillegg til den kliniske undersøkelsen burde spørre hvilke yrker pasienten har hatt. Et annet viktig bidrag ville være om vi alle tok opp igjen den tråden.

Vidar Skaug

Statens Arbeidsmiljøinstitutt  
Gydass vei 8  
Postboks 8149 Dep.  
0033 Oslo 1

## Litteratur

1. Ramazzini B. *Diseases of workers*. New York: Haffner, 1964.
2. Norges offentlige utredninger. Fagfeltet yrkesmedisin i Norge. NOU 1988: 41. Oslo: Forvaltningstjenestene, Statens trykningskontor, 1988.

○

# Inneklima som årsak til helseplager

## En oversikt

Energisparetiltak med mangelfull ventilasjon og bruk av nye byggematerialer er fulgt av en økning i diffuse inneklimaplager. Tørrethets symptomer og irritasjon i øyne og slimhinner samt hodepine og unormal tretthet, som opptrer epidemisk i enkelte bygninger, kalles ofte «sick building syndrome» eller «inneklimasyke». En sum av påvirkninger fra innemiljøet, blant annet temperatur, luftfuktighet, støv eller gasser som avgis av byggematerialer eller dannes inne, ansees for å være medvirkende faktorer. Luftfukterfeber og «legionærsyken» skyldes infiserte luftfukteranlegg. Disse sykdommer kan forebygges. Utredning av «inneklimasyptomer» er tidkrevende og krever et tverrfaglig samarbeid mellom kvalifisert helsepersonell og ingeniører.

Sykdommer som kan tilskrives dårlig boligstandard, er velkjent. Problemer på grunn av «bedre» bygningsstandard har paradoksal nok manifestert seg drastisk de siste tiår, og henvendelsene til helserådene og forskningsinstitutter om problemer også i kontormiljøer er mange og tidkrevende. Få leger har kunnet sette seg tilstrekkelig inn i området, og pasienter føler at de ikke får hjelp til å utrede årsaken til sine diffuse plager.

Problemene ble merkbare i 1970-årene etter «energikrisen», da det ble foretatt endringer i byggeteknikken og materialbruk. Det kom en sterk økning i bygging av ekstra tette, energisparende kontorbygg, boliger og daghjem med ventilasjonssystemer som er basert på minimum tillatt frisklufttilførsel. Ventilasjonen er mange steder blitt utilstrekkelig, også som følge av overdrevet bruk av omluft eller manglende vedlikehold (1). Dermed følger klager over «tung», «tørr» og «forurenset» luft

### Finn Levy

Arbeidsmedisinsk seksjon  
Statens arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Oslo Dep.  
0033 Oslo 1

eller fuktproblemer. Opphoping av gasser, radon og formaldehyd forverres ved den reduserte luftutskifting. En oversikt over innendørs forurensninger og deres helsemessige betydning er blant andre gitt av Samet og medarbeidere 1987 (2).

### «Inneklimasyke»

Inneklimaet er en kompleks sum av miljøfaktorer (tab 1) (3). I tillegg vil

psykososiale forhold og oppfatningen av miljøfaktorene som ønsket eller ubehagelige, påvirke frekvensen av klager.

Den sterke økning i klager på diffuse inneklimasyptomer er især kommet fra de nordiske land, England og Nord-Amerika. Tette bygg med klimaanlegg og uten mulighet til å åpne vinduene er vanlige. Undersøkelser av aktuelle problembygg har ikke gitt noen entydig forklaring på hva som er årsak til den økede hyppighet av symptomer (2, 4, 5).

Symptomene er som regel uspesifikke (tab 2). De opptrer spesielt hyppig og nærmest epidemisk i enkelte nyere eller rehabiliterte bygninger, og får betegnelser som peker på at konstruksjonen i bygningen er «syk», som for eksempel «sick building syndrome», «tight building syndrome», «dagisjukan», «syke bygg», «kontorsyke» eller «inneklimasyke», alt avhengig av hvor de registreres. «Bygg med inneklimaproblemer» er kanskje en mer nøytral norsk betegnelse. En oversikt over svenske erfaringer er gitt av Sundell 1987 (5).

Betegnelsen «inneklimasyke» brukes i Norge populært om øket hyppighet av personer med sykdom eller symptomer relatert til opphold i en nærmere definert bygning, der man mener årsaken kan ligge i bygningsmessige forhold. Symptomene skal bli borte når man har forlatt lokalene.

Det er sjelden vi kan vise at en sykdom bare skyldes forhold ved bygninger («byggningsrelatert sykdom»), men enkelte tilstander (allergier, luftfukterfeber), synes klarere relatert til inneklimaet enn andre (4).

Det totale omfang av bygg med inneklimaproblemer er ikke kjent, men undersøkelser fra Sverige tyder på at

**Tabell 1** Begrepet inneklima: Inneklima ifølge WHO (modifisert etter (3)) består av fem deler av innemiljøet

#### Termisk miljø

Temperatur, luftbevegelse, fuktighet, varmestråling etc.

#### Atmosfærisk miljø

Luftkvalitet, luftforurensninger (lukt, gasser, partikler etc), luftelektriske forhold (statisk elektrisitet)

#### Akustisk miljø

Lydforhold, støv, infralyd

#### Aktinisk miljø

Elektromagnetiske bølger, lys, radioaktiv stråling

#### Mekanisk miljø

Bygningsforhold, møbler og teknisk utstyr

---

**Tabell 2** Symptomer ved «inneklimasjyke» som opptrer i den aktuelle bygning og blir borte ved skifte til andre miljyer

---

*Irritasjonssymptom*

Tjrrhet i yne, nese, lepper, hals, hud. Irritasjon, klje eller svie i yne. Luktforneemmelser

*Infeksjon/allergi*

Rennende yne eller nese, yneinfeksjoner. Nesetetthet, bihuleinfeksjoner. Pustebesvjer, hoste, astma. Feber

*Symptomer fra nervesystemet*

Hodepine, svimmelhet, unormal tretthet. Konsentrasjonsvansker

---

ca. 30 % av bygg reist etter ca. 1975 har problemer i stjorre eller mindre grad (5).

En forutsetning for a diagnostisere «inneklimasjyke» er at hyppigheten av klager pa de uspesifikke symptomer som vist i tabell 2, er stjorre enn forventet. I spjrreskjemaundersjokelser oppgir langt flere irritasjonssymptomer pa jobb enn hjemme, og bade psykososiale faktorer og spesielle forurensninger pa arbeidsstedet kan vjre av betydning (5).

Typisk for de fleste undersjokelser er at man ofte ikke finner signifikante forskjeller i de mjlte klimaparametre og luftforurensninger mellom bygninger med og uten problemer (5).

I Sverige har problemet isjrr rammet barnehager og daghjem (5), de fleste bygd etter den nye byggnorm fra 1975.

Luktproblemer kan vjre svjrt uttalt ved ammoniakkvspaltnng eller bakteriell spalting av kasein i opprettingsmasse for betonggulv (flytparkel) og i hus med fuktskader, («mjgelhus») (5).

**Irritanter**

Irritasjonssymptomer og «tjrrhet i slimhinner» er hovedsymptomene ved inneklimabesvjer. En rekke kjemiske irritanter og fysikalske faktorer kan alene eller i kombinasjon fjre til dette (tab 3). Stjv fra ventilasjonskanalene sammen med irriterende gasser, blant annet fra forbrenning og sigaretttrjyk, er en mulig forklaring. Det er vist at slimhinnene reagerer pa samme mjlte pa sensoriske stimuli uavhengig av irri-tamentets art, og det er vanskelig a skille tjrrhetssymptom fra annen irri-tasjon i slimhinnene (5).

En rekke arbeidsmiljyrelaterede eksponeringer, for eksempel for kopieringsmaskiner, selvkopierende papir, og statiske elektriske ladninger ved

dataskjermer, synes a ha betydning (5).

Formaldehyd forekommer i en rekke byggematerialer, mest kjent fra sponplater. Det er lokalirriterende ogsj i de lave konsentrasjoner det kan finnes innendjrs, men er ogsj mistenkt for a gi neuropsykiatriske symptomer (2, 6). Hoste og sjr hals eller rennende yne er vanlige symptomer, som ogsj forekommer ved konsentrasjoner under 0,1 ppm (0,12 mg/m<sup>3</sup>).

Formaldehyd avspaltes fra ureaformaldehydholdig lim i sponplater, ureaformaldehydbasert isolasjonsskum og fra sigaretttrjyk. Ved djlrig ventilasjon, hjoj temperatur og med nye, fuktige materialer, kan det oppstj relativt hjoj konsentrasjoner. Det er sjeldnere njl at formaldehyd alene er jrsak til alvorlige inneklimasymptomer, da sponplatekvalitetene er blitt bedre (2, 5, 6).

Avgassing av irriterende komponenter fra gulvlim, malinger eller plaststoffer forekommer. Med noen fj unntak er det likevel heller interaksjoner mellom sensoriske stimuli fra alle de uorganiske og organiske forurensninger som er i luften i lav konsentrasjon, fremfor noe enkelt stoff, som gir symptomer (5).

Irritasjon i yne, slimhinner og hud har i enkelte undersjokelser vist mulig sammenheng med blant annet dryss fra mineralullholdige matter, og biocider i trematerialer. Undersjokelser tyder pa at dryss av mineralullfiber kan gi yveirritasjon, men ellers sjelden er jrsak til diffuse inneklimaproblemer (5).

Hjoj lufttemperatur synes a ha stjorre betydning for rapportering av «tjrr luft» enn lav relativ luftfuktighet (5).

**Inneklimasymptomer med pavisbar jrsak**

I moderne ikke-industrielle bygg er det ofte vanlig forekommende symptomer og diffuse besvjer som rammer mange personer i lett grad og mer gir pa trivsel i bomiljy et eller nedsatt arbeidseffektivitet pa arbeidsstedet enn pa sykdom. Overgangen mellom rapporterte plager og sykdom er uskarp, og den enkelte persons evne til a mestre belastninger fra sine omgivelser kan vjre avgjyrende for om det blir oppfattet som sykdom, eller bare «besvjer» som ikke fjrer til fravjer pa jobben. Her ml det ofte bli med en begrunnet mistanke om at det er inneklimaet som har den avgjyrende betydning.

For flere av symptomene/sykdommene kan jrsaken pavisas og sykdommene derved forebygges. En stor del av problemene har vist seg a skyldes mangelfullt vedlikehold eller feil pa ventilasjonsanlegg (5, 7), eller forurensninger fra utstyr som luftfuktere,

---

**Tabell 3** Irritanter som kan vjre deljrsaker til «inneklimasjyke»

---

*Gasser*

*Uorganiske:* SO<sub>2</sub>, ozon, nitrjse

gasser, ammoniak

*Organiske:* formaldehyd, ljesemidler, myknere i plast, biocider, «luft»

*Rjyk*

Sigaretttrjyk, avgasser fra biler, gass- eller vedovner etc.

*Stjv*

Finstjv (svevepartikler), tekstilfibre, mineralullfibre (MMMMF)

*Fysikalske forhold*

Hjoj lufttemperatur, lav luftfuktighet, luftstrjmminger, statisk elektrisitet, luftioner?, elektromagnetiske felt, belyningsfeil, stjv

*Psykososiale faktorer*

Pjvirker toleransen/klagefrekvensen

---

kontormaskiner, eller bygningsskader (mugg, flytparkel) (5, 8).

E enkelte sykdomskategorier mener man helt eller delvis kan forklares ut fra termiske forhold eller forurensninger i inneklimaet.

**Muskelsmerter**

Klager over trekk og verk i muskler og ledd («reumatisme», myalgier) er vanlig. Jrsaker kan finnes i djlrig termisk miljy med lav temperatur, trekk fra ventilasjonssystemet eller kuldestrjling med lokal avkjyling, ofte sammen med «stress» og ensidig belastende arbeid. Senking av romtemperaturen som er foretatt for a spare energi, gjjr de ansatte mer fjlsomme for trekk (5). Mange kontoransatte har fravjer for dette, blant annet for a fj fysikalsk behandling.

**Infeksjoner**

**(virus, bakterier, muggsopp)**

I tidligere tider bodde folk tett sammen, og med djlrig hygiene og levestandard var smittsomme sykdommer, for eksempel tuberkulose, difteri, barnesykdommer et stort problem.

Ny ventilasjonsteknikk kan ogsj fjre til spredning av infeksjoner, blant annet fra fukte- og kjyleanlegg (4, 8).

Smitte av virus og bakterier (forkjyelse, influensa, yvekattarr, hjernehinnebetennelse etc.) skjrr fjrst og fremst ved direkte kontakt eller smitte pa kort avstand ved infiserte drjper fra luftveiene. Drjperne kan tjrke ut og

danne dråpekjerner som beskytter smittestoffene, kan sveve lenge i luften og pustes inn.

Smitte av virusbetingede sykdommer er spredt i sykehus og fra laboratorier via ventilasjonsanlegg og gjennom åpne dører eller vinduer (8).

En undersøkelse som sammenligner militærforlegninger med og uten mekanisk ventilasjon, viser øket infeksjonshyppighet i førstnevnte (9).

Når et stort antall personer oppholder seg i rom med lite ventilasjon, er de mer utsatt for infeksjoner. Først og fremst rammer dette barn i barnehager og skoler der ventilasjonen altfor ofte er mangelfull (1). «Overbefolkning» av lokaler kan bekreftes ved enkle målinger av CO<sub>2</sub> som viser høye verdier.

### Legionærsyken og Pontiacfeber

Bakterier som normalt er lite sykdomsfremkallende, kan formere seg i stagnerende vann i kjøletårn eller fukteanlegg (8). De kan spres som aerosol i klimaanleggene og forårsake infeksjoner hos personer med nedsatt immunforsvar, som for eksempel pasienter med immunsuppresjon (kreftbehandling, transplantasjoner), store brannskader, hos eldre eller ved AIDS.

Mest kjent er Legionærsyken (2, 4, 8), en lungebetennelse som skyldes den lite patogene bakterien *Legionella pneumophila*, først omtalt i Tidsskriftet 1979 (10). En rekke tilfeller er påvist senere både i USA og England, og spredte tilfeller er også diagnostisert i Norge. De store epidemier som er beskrevet fra Philadelphia, USA i 1976 og Stafford, England i 1985, bør kunne unngås nå som vi kjenner årsaken.

Pontiacfeber er en annen sjelden legionellainfeksjon med mildere, influensalignende forløp (4).

Bakterien er meget vanlig i naturen, og formerer seg godt i temperert og forurenset vann. Den tåler temperaturer opptil 60°C, men trives best ved 20–45°C og kan komme til å vokse i for eksempel lavtemperatur varmtvannsanlegg og kan smitte via dusjvannet.

Muggsoppvekst skjer især ved fukt-skader og i områder med kondensvann på tepper, på vegger og i klimaanlegg. Muggsopp mistenkes særlig for å medvirke til irritasjonssymptomer og allergireaksjoner, samt gi opportunistiske infeksjoner av *Aspergillus*arter hos pasienter med svekket immunforsvar (2, 4).

### Immunologiske reaksjoner

Støv av biologisk opprinnelse kan gi opphav til reaksjoner fra immunsystemet.

Allergifremkallende organisk støv i innemiljøet kan være vesentlig anfallsutløsende faktor for et flertall astmatikere, der særlig mengden av husstøvmidd er viktig, og ved allergisk øye- og neseirritasjon («høysnue»).

Luftfuktighet over syv gram vann pr. kilo tørr luft (tilsvarer relativ fuktighet på ca. 45 % ved 20–22°C) i vinterseongen fører til øket mengde støvmidd og over ca. 75 % relativ fuktighet til vekst av muggsopp og dermed øket risiko for astma (11).

Bortsett fra pollen og muggsopp, forekommer de fleste allergener i større konsentrasjon inne enn ute (11).

Tepegulv fører muligens til noe høyere eksponering for organisk støv med allergener fra f.eks. dyr (12) enn glatte gulv, men forskere er her ikke enige.

*Allergisk alveolitt* (allergisk lungebetennelse) er en immunologisk reaksjon (både IgG og cellulær mekanisme) på innånding av store mengder lavvirulente mikroorganismer (bakterier, soppsporer) som vanligvis ikke fører til infeksjoner (2, 4).

Innånding av forstøvet vann med bakterier eller giftstoffer (endotoksiner) fra infiserte luftfuktere, kan føre til influensalignende feberanfall 4–8 timer senere, kalt «toksisk febersyndrom» eller «luftfukterfeber» (4, 8). I landbruk, treindustri eller ved flisfyring kan eksponeringen for sporer bli meget høy og føre til allergisk alveolitt («farmers lung», «justerverksjuke») der det i tillegg til feber også kan finnes kliniske tegn på pneumoni. Precipiterende IgG-antistoff mot mikroorganismene eller belegget i luftfukteren kan ofte påvises i blodprøve.

### Kreft

Kreft hører ikke til de såkalte inneklimatestoffer. Da kreft først opptrer lang tid etter eksponeringen, er det vanskelig å dokumentere risiko for kreft ved stoffer med liten kreftfremkallende evne. Flere stoffer som kan finnes i innemiljøet (for eksempel sigarettøyk, radon, formaldehyd, asbest og tjærestoffer), kan medvirke til utvikling av kreft. Et gjennomført forebyggende arbeid er måten å redusere denne risikoen på.

Sigarettøyk er den viktigste årsak til kreft i luftveiene. Passiv røyking synes å kunne føre til en fordobling av kreft-risikoen i forhold til ikke-røykere (13).

Asbest kan føre til både bronkialcancer og mesoteliom, men representerer vanligvis liten risiko for beboerne før man river asbestholdig bygningsmateriale eller isolasjon.

En viss risiko foreligger også ved

håndtering av slitte asbestholdige, roterende varmevekslere, men neppe ved bruk av mineralullsisolasjon.

### Radon

Radongass i hus ble påvist i Sverige 1955, og problemet er velkjent siden 1976. Hus med høyt radoninnhold er nå påvist i økende grad også i Norge. Det er angitt at mellom 120 og 360 krefttilfeller årlig kan ha sammenheng med radoneksponering (14), men epidemiologiske undersøkelser som kan bekrefte dette, foreligger ennå ikke.

Radongass kan avgis fra enkelte bygningsmaterialer, men den viktigste kilden er radon som trenger inn i bygningen fra grunnen. Radongassen er luktfri og omdannes inne til radioaktive partikler med kort levetid, radondøtre. Disse kan innåndes sammen med annet svevestøv, især sigarettøyk (2, 14).

Det er ønskelig med lavest mulig nivå av radon innendørs. Ved reduksjon av radonnivået i hus som har over 200 Bq/m<sup>3</sup> ned til 50 Bq/m<sup>3</sup>, antas det at man forebygger ca. 80 lungekreftdødsfall pr. år i Norge (14).

### Psykogene reaksjoner

Inneklimasymptomene har ofte betydelige funksjonelle preg og oppfattes lett som «neurotiske». Psykologiske faktorer og stress kan påvirke symptomene, men hovedårsaken til symptomene er med stor sannsynlighet fysisk (5).

Enkelte rene psykogene epidemier er beskrevet. «Massehysteri» oppstår, i motsetning til «inneklimatestoffer», raskt og med påfallende sterke symptomer. Når årsaken til uroen påvises, faller de ansatte også fort til ro.

For unyansert «markedsføring» av helserisiko ved enkelte forurensninger innendørs, kan føre til overreaksjon og utløse en slik epidemi dersom det for eksempel opptrer en ny og ukjent lukt, eller det påvises spor av kreftfremkallende eller andre stoffer som folk oppfatter som meget helsefarlige.

Det advares likevel mot å avskrive klager på inneklimatestoffer som utidighet og «hysteri». Som regel har de ansatte som klager over problemene, rett i at det er noe galt med luftkvaliteten. Problemene med tolkningen av helserisikoen kan føre til at konsekvensene blir langt større enn forurensningen egentlig skulle tilsi. Tidlig saklig utredning av årsaken vil kunne spare bedriftene for den situasjon at det utvikler seg til et utbrudd av «massehysteri» (5).

Utredning av inneklimatestoffer symptomer bør foretas trinnsvis i samarbeid mellom helsepersonell og teknisk

personell (5). Spørreskjema og veiledning til dette bruk foreligger også i Norge (15).

### Konklusjon

Dårlig inneklimate kan forårsake helseplager. En rekke sykdomstilstander forbindes med bygninger og inneklimate, både det termiske og luftforurensninger. Dette rammer et stort antall personer. Inneklimateplager er tallmessig og økonomisk av stor betydning, selv om de fleste nå ikke er alvorlige.

For å øke trivsel og redusere symptomer må flest mulig av de kjente ugunstige enkeltfaktorer innendørs reduseres. Det kan gjøres ved å unngå unødvendig bruk av formaldehydavspaltende materialer og løsemidler, redusere røyking, «støvsamlende» overflater og teppebelegg. Man må sikre et godt renhold og tilstrekkelig tilførsel av godt filtrert uteluft ved akseptabel temperatur avpasset etter forurensningskilder, personbelastning og aktivitet. For høy temperatur betyr sannsynligvis mer enn lav relativ luftfuktighet når det gjelder inneklimate-

symptomer, og luftfukning er ofte unødvendig.

Utredning av inneklimateproblemer er tidkrevende og forutsetter samarbeid mellom kvalifiserte ingeniører og helsepersonell.

### Litteratur

1. Sundell J. Ventilation – termisk klimaat. Om forskningsfronter i ikke-industrielle arbeidslokaler. Arbetsmiljøfonden 1987. Uppsala: Ord & Forum, 1987.
2. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1486–1508. Part II. 1987; 137: 221–42.
3. Norges offentlige utredninger. Helse-rådstjenesten. NOU 1984: 28, 110. Oslo: Universitetsforlaget, 1984.
4. Finnegan MJ, Pickering CAC. Building related illness. *Clin Allergy* 1986; 16: 389–405.
5. Sundell J. Sjuka byggnader – en kunskapsöversikt. Arbetsmiljøfonden, 1987. Uppsala: Ord & Forum, 1987.
6. Ulsamer AG, Gupta KC, Preuss PW. Health effects of formaldehyde: an indoor air pollutant. I: Berglund B, Lindvall T, Sundell J, red. *Indoor air*. Bind 3. Stockholm: Statens råd för Byggnadsforskning, D18: 1984: 63–8.
7. Youle A. Occupational hygiene pro-

blems in office environments: the influence of building services. *Ann Occup Hyg* 1986; 30: 275–87.

8. LaForce FM. Airborne infections and modern building technology. I: Berglund B, Lindvall T, Sundell J, red. *Indoor air*. Bind 1. Stockholm: Statens råd för Byggnadsforskning, D16: 1984: 109–27.
9. Brundage JF, Scott RM, Lednar WM et al. Building-associated risk of febrile acute respiratory diseases in army trainees. *JAMA* 1988; 259: 2108–12.
10. Eivindson A, Hansen KF, Kallings IM. Legionærsykdommen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1979; 99: 1442–4.
11. Andersen I, Korsgaard J. Asthma and the indoor environment. Assessment of the health implications of high indoor air humidity. I: Berglund B, Lindvall T, Sundell J, red. *Indoor air*, Bind 1. Stockholm: Statens råd för Byggnadsforskning, D16: 1984: 79–84.
12. Lowenstein H, Gravesen S, Larsen P, Schwartz B. Indoor allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1035–9.
13. Haug K. Kampen mot tobakkrøyking. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 767–71.
14. Sanner T, Dybing E, Strandén E. Radoneksponering og risiko for lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 2023–5.
15. Lenvik K, Levy F. Inneklimate – en orientering om klimafaktorer og forurensninger. HD 966/87. 3 utg. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 1987.

### Indoor climate as a cause of health complaints

*Finn Levy, MD*

Energy conservation, insufficient ventilation and introduction of new building materials are accompanied by increasingly frequent complaints of increasingly frequent mucosal irritation, headache and lethargy among occupants, commonly called «sick building syndrome». Infections and toxic allergic reactions may be caused by infected humidifiers. The article includes a review of symptoms and causes. Many of the complaints can be prevented. Combined efforts by medical and technical personell are necessary in diagnosing and solving indoor climatic problems.



# Kreft – yrkeseksponeringer og genetiske faktorer

Kreft oppstår som følge av interaksjon mellom miljøfaktorer og cellenes arve-masse, DNA. Kreftutviklingen skjer gjennom flere trinn. Onkogener og anti-onkogener påvirker denne utviklingen ved at de blir henholdsvis aktivert eller inaktivert. DNA-skade er første trinn i utviklingen. De fleste kjemiske forbindelser blir først kreftfremkallende etter metabolsk aktivering.

Forståelsen av kreftmekanismer er nødvendig for å gjøre helserisikovurderinger. Molekylærbiologiske metoder har potensiale for bestemmelse av spesi-fikke markører i organismen som tegn på gentoksisk effekt. Disse metodene kan også påvise predisponerende gener for utvikling av kreft. Med større erfaring enn vi har i dag kan dette utnyttes for å påvise spesielle følsomhetsfaktorer og gener som styrer malign transformasjon av humane celler.

Det er bare epidemiologiske metoder som sikkert påviser kreftfremkallende forbindelser hos mennesker. Mange kjemiske stoffer er ikke sikkert doku-

---

Åge Haugen  
David Ryberg  
Vidar Skaug  
Steinar Øvrebø  
Toksikologisk seksjon  
Statens Arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Dep  
0033 Oslo 1

---

mentert som humane karsinogener. Resultater fra dyreforsøk og in-vitro studier brukes i praktisk helserisiko-vurdering.

Kreftvirkningen av kjemiske forbindelser avhenger av eksponeringen. Forskjellige karsinogene faktorer kan forsterke hverandre både i arbeid og fritid. Informasjon om helserisiko og bruks-måte er derfor av stor betydning.

Kreft som yrkessykdom har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet. Massemedias omtale av kjemisk eksponering og kreft har ofte skapt mer uro enn avklaring i en tid med økende forvirring om hva som er kreftfremkallende og hva som ikke er det. Det stilles også større krav til legestanden om informasjon om hel-serisiko på dette området. Den klas-siske observasjonen til Sir Percival Pott (1775) var klar nok: Sammenheng mel-lom skorstensfeiling og senere utvikling av pungenkreft. Det førte til bedret hygiene (regelmessig vask og skifting av klær) som igjen førte til færre kreft-tilfeller. Senere har flere stoffer og industriprosesser blitt klassifisert som kreftfremkallende og enda flere er mis-tenkte.

Epidemiologiske undersøkelser viser at det kan forekomme overhyppighet av kreft blant ansatte i industrier hvor det finnes ett eller flere karsinogener. I alminnelighet øker kreftinsidensen i befolkningen med graden av ekspone-ring og med stoffenes kreftfremkal-

lende potens. Ikke alle får kreft i slike populasjoner, selv under like eksponeringsbetingelser. Individuelle disposisjoner er derfor i varierende grad medvirkende ved kreftutvikling hos individer utsatt for karsinogener. Det er hevdet at 80 % av alle krefttilfeller skyldes miljøpåvirkninger. Det kan være vanskelig å skille mellom risikofaktorer i yrkeslivet og i miljøet for øvrig. Vi vil i denne artikkelen ikke diskutere problemene som knytter seg til årsaksvurderinger av kreft og kjemikalier enkeltvis, men heller gi en oversikt over det biologiske grunnlag for kreftteorier i lys av yrkeseksponeringer og individuelle disposisjoner. Klassifisering av kreftfremkallende stoffer vil også bli beskrevet, og noen eksempler på problemer knyttet til myndighetenes reguleringer vil bli gitt. Til slutt vil vi omtale hvordan nyere metoder innen molekylærbiologi kan tenkes utnyttet i biologisk overvåking av utsatte grupper.

### Kreftmekanismer

#### Onkogener

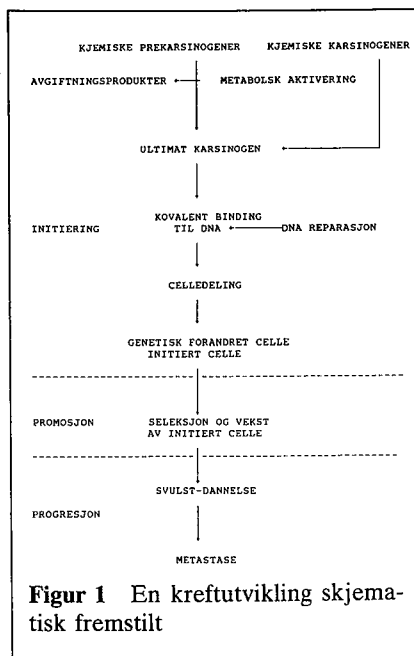
I de senere årene er det oppdaget to typer gener, såkalte protoonkogener og antionkogener (1, 2).

Protoonkogenene, som er cellulære homologer av RNA-tumorvirusgener, tjener viktige funksjoner i normal celledeling og differensiering. Ekspresjonen av protoonkogenene er derfor nøye regulert i cellene. Protoonkogener kan aktiveres til onkogener som et resultat av visse punktmutasjoner i protoonkogenets kodende region, av kromosomleiringer eller økning i antall kopier (genamplifikasjon). Endringen av et protoonkogen til et onkogen fører til at cellens vekstkontroll påvirkes. Det kan skje på grunn av endrede egenskaper til genproduktet eller forandret regulering av genekspressjonen. Eksempler på dette er vist i en rekke krefttyper (3).

Antionkogener, (tumorsuppressorgener) motvirker kreftutviklingen når de er normalt aktive. Antionkogenene kan føre til kreft når de inaktiveres eller går tapt (f.eks. kromosomdelesjoner). Disse skadene kan opptre spontant eller arves. At antionkogener eksisterer, kan postuleres fordi arvelige krefttyper som f.eks. retinoblastom og Wilms' tumor oppstår etter tap av genetisk heterozygositet.

#### Kreftutvikling

Størstedelen av stoffene som tas opp i organismen, detoxifiseres. To enzymesystemer, S-glutationtransferase og epoksidhydratase er spesielt aktive i å nøytralisere elektrofile forbindelser. Bare en liten del av de omdannede



Figur 1 En kreftutvikling skjematisk fremstilt

elektrofile molekyler binder seg kovalent til DNA eller andre makromolekyler og danner såkalte addukter. Disse kan senere føre til mutasjoner og/eller kromosomaberrasjoner.

I tillegg til de gentoksiske mekanismene kan enkelte kjemiske forbindelser gi svulstdannelse gjennom såkalte epigenetiske (ikke-genetiske) mekanismer. Østrogen er eksempel på slikt stoff. Epigenetiske karsinogener kan også tenkes å virke gjennom cytotoxisitet som fører til vevsskade i slikt omfang at det forårsaker celledød og påfølgende cellevekst, som under gitte betingelser utvikler seg i neoplastisk retning. De epigenetiske mekanismene er imidlertid dårlig forstått. Epigenetiske karsinogener er trolig ikke i stand til direkte å forvandle en normal celle til kreftcelle. Siden epigenetiske karsinogener ikke skader DNA, må det sannsynligvis skje en forutgående forandring i DNA før epigenetiske karsinogener kan transformere en celle til en malign celle.

Det er bred enighet om at kreftutviklingen består av flere trinn. Grunnlaget for det finnes i både epidemiologiske og eksperimentelle undersøkelser. Det har i mange år vært en fremtredende teori at kreftutviklingen skjer i to trinn, men teorien er omstridt og gir antakeligvis et alt for skjematisk bilde av biologien (4). Det første som vanligvis skjer når en celle blir omdannet til en kreftcelle, er en forandring i cellens DNA (fig 1). Ved disse initieringsprosessene forandres slike celler i forhold til de andre normale cellene i vevet med henblikk på respons til både ekstra- og intracellulære signaler.

Deretter følger promosjonsprosessen som tillater klonal seleksjon og celledeling. En initiert celle kan ha fått forandret reseptorene i cellemembranen og signaloverføringene fra membranen til cellekjernen, endret cellekommunikasjon og respons til cytotoxiske stoffer. Aktivering av protoonkogenene kan også gi en forandret respons til promotorer. Det er særlig forstyrrelse i cellens program med henblikk på differensiering, tap av vekstkontroll og forandret stabilitet av kromosomene og reparasjon av DNA-skader som kan indusere en celle til å forandre seg til en malign celle. Disse forandringene kan skje på alle trinn i onkogenesen. Det er i dag uklart om genetiske mekanismer er involvert i selve promosjonen. Resultatet av promosjonen er dannelse av en benign svulst eller preneoplastiske foci av celler. Disse cellene kan gjennomgå én eller flere genetiske forandringer under progresjonen til maligne celler. Progresjonen, dvs omdannelsen av en benign svulst til en malign svulst, er en fase i karsinogenesen som er klart forskjellig fra promosjonen.

#### Kjemisk påvirkning

Siden kreft er en kompleks sykdom, bør man ikke bare fokusere på karsinogenets kjemiske egenskaper, men i større grad på interaksjonene mellom kjemikaliet og organismen. Denne interaksjonen påvirkes av mange faktorer. Ved risikoberegninger er det viktig å forstå hvordan et kjemisk stoff påvirker de ulike fasene i karsinogenesen. For eksempel er et kjemisk stoff som uretan et ufullstendig karsinogen i eksperimentelle modeller, men det er effektivt som initiator. Dette skyldes sannsynligvis at uretan ikke gir epidermal hyperplasi og dermed er uvirksom som promotor. På den annen side er uretan et effektivt leverkarsinogen hos nyfødte mus, sannsynligvis fordi i denne modellen virker celledeling i leveren som en effektiv promoterende stimulus. Mangel på effektiv initierende evne eller promoterende aktivitet kan altså hemme karsinogenisitet i visse sammenhenger.

Epidemiologiske undersøkelser har vist at noen humane karsinogener virker hovedsakelig i det siste trinnet i karsinogenesen. Dette trenger ikke nødvendigvis å bety at slike stoffer virker på samme måte som promotorene i tottrinns eksperimentelle modeller. Stoffet kan virke i progresjonstrinnet i karsinogenesen. Arsenikk er et eksempel på stoff som kan virke på denne måten. Det er et humant karsinogen, men det er liten evidens for karsinogenisitet hos dyr. Det er uvirksomt både

som initiator og promotor i tottrinns museepidermismodellen. Arsenikk induserer imidlertid genamplifikasjon. Dette kan forklare hvorfor arsenikk ikke er et komplett karsinogen eller en komplett tumorpromotor.

Dette er eksempler på hvor viktig alle trinnene i karsinogenesen er. Risikoberegninger som baserer seg bare på initiering og promosjon vil på denne måten ikke kunne forutsi virkninger av slike karsinogener. Kjemiske karsinogener kan også ha forskjellig virkning på genene, avhengig av hvilken klasse de tilhører. Protoonkogenene må eksempelvis aktiveres før de kan påvirke karsinogenesen, mens tumorsuppressorgener må inaktiveres før den tumorogene fenotype kan uttrykkes.

### Kreftfremkallende kjemikalier i arbeidsmiljøet

Epidemiologiske undersøkelser viser at arbeidere i en rekke yrker har en overhyppighet av kreft. Det passer med at enkelte yrkesgrupper frem til i dag har vært eksponert for relativt høye konsentrasjoner av gentoksiske stoffer.

De klassiske undersøkelsene av Rehn fra 1895 og Case i 1954 viste høy risiko for blærekreft blant arbeidere eksponert for benzidin, 2-naftylamin og andre aromatiske aminer. I Vest-Tyskland resulterte det i produksjonsstopp av 2-naftylamin først i 1940-årene, 4-aminobifenyl i 1953 og benzidin så sent som i 1971. I England ble produksjonen av 2-naftylamin stoppet i 1949 og benzidin i 1962, mens produksjonen fortsatte i USA og Japan frem til 1970. Benzidinproduksjonen har imidlertid fortsatt i andre deler av verden.

### Klassifisering av karsinogener

Arbeidsmiljømyndighetene i en rekke land tar nå mer hensyn til de holdpunktene man har for at et stoff er kreftfremkallende. Ved fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier i arbeidslivet legges det i dag ikke bare vekt på om et stoff kan forårsake kreft hos mennesker, men også på resultater av dyreforsøk. Kriteriene som benyttes, er kjemikaliets evne til å forårsake svulstdannelse hos forsøksdyr. Man vurderer også svulsthyppighet, om det opptrer svulster som vanligvis ikke forekommer, og om svulster opptrer på et tidligere tidspunkt enn normalt.

International Agency for Research on Cancer (IARC) i Lyon har ved fastsettelsen av kriteriene for kreftfremkallende effekt benyttet følgende inndeling av stoffene:

*Gruppe 1.* Karsinogene for mennesker

**Tabell 1** Industrielle prosesser og eksponeringer i arbeidsmiljøet assosiert med kreft (4)

Eksponering	Krefttype	Første mistanke (årstall)	Sikker sammenheng påvist (årstall)
<i>Prosesser</i>			
Fargestoff-industri	Blære	1933	1954
	Nese	1969	1979
Skoindustri	Lunge	1976	–
	Blære	1963	–
	Leukemi	1964	1974
Møbelindustri	Nese	1965	1967
Isopropyl-alkoholproduksjon	Nese	1946	1952
Nikkelraffineri	Nese	1927	1939
	Lunge	1939	1939
Gummiindustri	Hud	1978	–
	Lunge	1974	1978
	Mage	1974	1974
	Tykkertarm	1978	–
	Blære	1954	1954
	Prostata	1978	–
	Leukemi	1975	1978
	Lymfoma	1974	–
Jerngruvearbeid	Lunge	1937	1956
<i>Kjemiske stoffer</i>			
4-Aminobifenyl	Blære	1955	1955
	Lunge	1948	1957
Arsenforbindelser	Lever	1957	–
	Lunge	1935	1947
Asbest	Mesoteliom	1953	1960
	Tarm	1964	1967
	Larynx	1973	1976
Benzen	Nyre	1979	–
	Leukemi	1928	1964
Benzidin	Blære	1937	1954
Bis (klorometyl)-eter	Lunge	1973	1973
	Lunge	1912	1968
Kromforbindelser	Lunge	1953	1957
Sennepsgass	Blære	1937	1954
2-Naftylamin	Scrotum	1775	1775
Tjære, sot	Hud		
	Lunge		
Vinylklorid	Lever	1974	1974
	Lunge	1976	–
	Hjerne	1974	–

*Gruppe 2A.* Sannsynlig karsinogene for mennesker

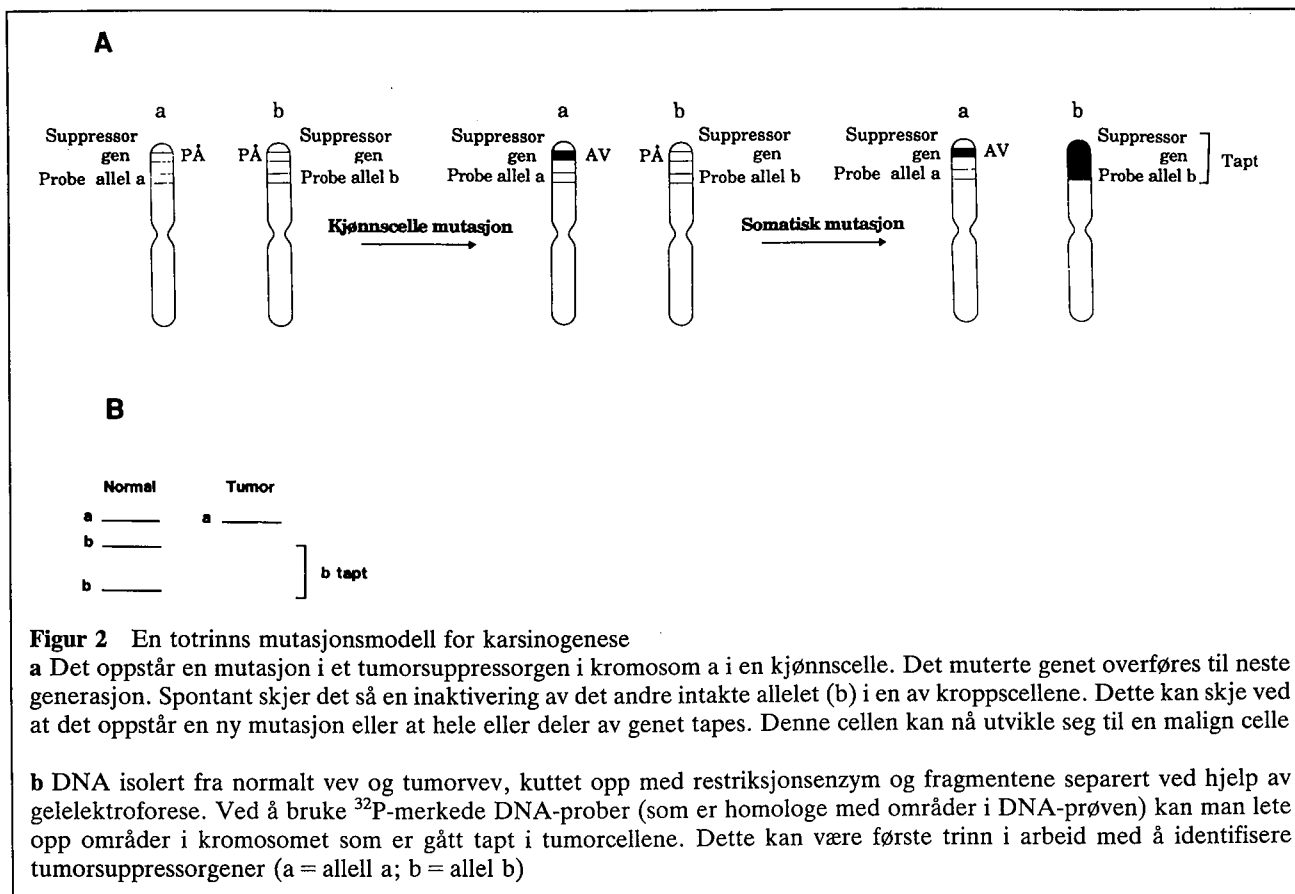
*Gruppe 2B.* Mulig karsinogene for mennesker og dyr

*Gruppe 3* Kan ikke klassifiseres som karsinogener for mennesker.

Det er i dag ikke mulig å klassifisere karsinogener etter virkningsgrad til stoffet. Det er imidlertid klare forskjeller mellom karsinogener. Det viser både eksperimentelle og epidemiologiske undersøkelser. Dette åpner for en debatt om regulering etter hvor virk-

somt stoffet er, såkalt potensgradering. Kjemiske stoffer har vist seg å være kreftfremkallende på eksponeringsnivåer som kan variere med flere tierpotenser, fra 1 µg/kg kroppsvekt (bis(klor)metyleter) til ca. 1 g/kg kroppsvekt (nitrilotrieddiksyre).

For tiden er over seks millioner organiske og uorganiske stoffer katalogisert i Chemical Abstract Service og 60 000–70 000 kjemiske stoffer er i allmenn bruk i dag. Av disse er ca 10 % blitt testet for kreftfremkallende evne i dyreforsøk. Ca. 30 stoffer er satt i



**Figur 2** En tottrinns mutasjonsmodell for karsinogenese

**a** Det oppstår en mutasjon i et tumorsuppressorgen i kromosom a i en kjønnscelem. Det muterte genet overføres til neste generasjon. Spontant skjer det så en inaktivering av det andre intakte allelet (b) i en av kroppscellene. Dette kan skje ved at det oppstår en ny mutasjon eller at hele eller deler av genet tapes. Denne cellen kan nå utvikle seg til en malign celle

**b** DNA isolert fra normalt vev og tumorvev, kuttet opp med restriksjonsenzym og fragmentene separert ved hjelp av gelelektroforese. Ved å bruke  $^{32}\text{P}$ -merkede DNA-prober (som er homologe med områder i DNA-prøven) kan man lete opp områder i kromosomet som er gått tapt i tumorcellene. Dette kan være første trinn i arbeid med å identifisere tumorsuppressorgener (a = allell a; b = allell b)

sammenheng med kreft hos mennesker. Omtrent 1 500 forbindelser har vist seg å være kreftfremkallende i dyreforsøk. For de fleste stoffene er det sparsomt med dyreeksperimentelle data. Det er heller ikke gjort epidemiologiske undersøkelser (5).

### Eksponering

I mange land kontrolleres eksponering for kreftfremkallende stoffer i industrien ved å forby produksjon og bruk av stoffene. I flere land har man kontrollert eksponeringen ved å redusere eksponeringsnivået på arbeidsplassen (maksimale grenseverdier). Arbeidsmiljømyndighetene i en rekke land og den internasjonale arbeidsorganisasjon (ILO) har foreslått grenseverdier for eksponering og klassifisering av en del karsinogener i grupper som til en viss grad representerer en risikoinndeling etter den kreftrisiko stoffene antas å representere på arbeidsplassen. IARC har listet opp de kjemiske stoffene og industrielle prosesser som er blitt evaluert innen IARC monografi programmet (tab 1). Tabellen viser også årstall da de først ble mistenkt å være karsinogene (6). Allerede før 1940 var ti stoffer mistenkt for å være kreftfremkallende. I fremtiden er det lite sannsynlig at nye kreftfremkallende stoffer vil bli

identifisert med epidemiologiske metoder, med mindre karsinogenet er svært potent og den naturlige bakgrunnsinsidens er lav.

Alle industrialiserte land har nå tatt skritt i retning av å redusere eksponeringen for kreftfremkallende stoffer på arbeidsplassen. Det tas i dag, i det minste i noen land, også økende hensyn til eksperimentelle data. Vi må likevel ikke glemme at i en del situasjoner hvor både eksperimentelle og epidemiologiske data var konklusive, som f.eks. når det gjelder de aromatiske aminene, tok det lang tid før myndighetene gjennomførte nødvendige forholdsregler. Aromatiske aminer som ble forbudt i 1967 i England ble f.eks. først stoppet i andre europeiske land for bare få år siden. Internasjonale organisasjoner kan medvirke til at informasjon om kreftrisiko ved enkelte kjemiske stoffer blir gjort kjent. FN vedtok f.eks. i 1979 en resolusjon om utveksling av informasjon om skadelige kjemiske stoffer.

### Predisposisjon

Studier av overhyppighet av kreft i familier har øket vår forståelse om arvelige faktorerets betydning i kreftutviklingen. Slike studier har vist en svak øket (2–4 ganger) krefthyppighet i familier

til kreftpasienter (7). Brystkreft, lungekreft og tykktarmkreft er eksempler på at arvelige faktorer kan påvirke risikoen.

Man kan tenke seg fire hovedklasser av predisponerende gener:

Metabolisme av prekarsinogener og andre fremmedstoffer involverer enzymsystemene monooksygenaser og transferaser. Den første gruppen er ofte ansvarlig for metabolsk aktivisering av prekarsinogener. Transferasene omdanner stoffer til mindre reaktive forbindelser ved konjugering. For begge enzymgrupper samt andre detoksifiserende enzymer (f.eks. epoksid hydrolase) er det vist genetisk betingede forskjeller når det gjelder både enzymaktivitet og til dels også induserbarhet.

Kapasiteten for biotransformasjon av visse prekarsinogener (f.eks. tjærestoffer) med enzymsystemet aryl hydrokarbon hydroksylase kan variere mer enn 40 ganger i en befolkning. Undersøkelser kan tyde på en sammenheng mellom aryl hydrokarbon hydroksylase aktivitet og risiko for lungekreft. Høy aktivitet i dette enzymsystemet kan bety øket mengde av reaktive metabolitter som kan skade DNA. Enzymet N-acetyltransferase deltar i konjugering av bl.a. aromatiske aminer. Individer som er recessive for dette genet,

har en langsom acetylering og ser ut til å ha en høyere risiko for blærekreft enn individer med rask acetylering.

De fleste celler er utstyrt med et batteri av reparasjonsenzymmer som kan rette opp skader på DNA. Enkelte individer kan likevel ha arvelige defekter i dette reparasjonssystemet, f.eks. ved hudsykdommen xeroderma pigmentosum. Disse pasientene mangler eller har lav aktivitet i enzymer som deltar i reparasjon av DNA-skader forårsaket av ultrafiolett lys og har øket risiko for utvikling av hudkreft. Lignende defekter i reparasjon av DNA-skader tenkes å ha betydning for øket kreftrisiko hos pasienter med Fanconis anaemia og Blooms syndrom.

Viktige deler av immunforsvaret er underlagt genetisk kontroll. Det er vist at noen sjeldne autosomalt recessive immunsviktsykdommer er forbundet med øket hyppighet av kreft.

Genetisk predisposisjon kan ligge i at personer er bærere av én eller flere recessive mutasjoner i viktige kontrollgener. Slike nedarvede mutasjoner vil kunne akkumuleres over flere generasjoner. Sammen med visse somatiske mutasjoner vil maligne transformerte celler kunne oppstå. Et eksempel er retinoblastom, som utvikles etter tap av begge genkopiene av et tumorsuppressorgen på kromosom 13. Personer som har arvet et defekt allel vil være predisponert for sykdommen. Hos individer med to intakte utgaver av genet vil det være lite sannsynlig at begge allelene muterer i samme celle (fig 2).

For å studere genetisk predisposisjon måtte man tidligere analysere genproduktet, f.eks. histokompatibilitetsantigener eller isoenzymer. Molekylærbiologiske metoder gjør det nå mulig å bestemme genetisk polymorfisme på DNA-nivå. Dette gir økede muligheter til å studere predisposisjon også for kreft. På denne måten er det nå mulig å kartlegge hvilke gener som er involvert i kreftutviklingen. Visse kromosomomalier, deriblant Downs syndrom, medfører øket risiko for kreft. En mulig forklaring er at translokasjon av kromosomfragmenter gir øket genetisk instabilitet.

### Biologisk overvåkning

Begrepet biologisk overvåkning er ofte begrenset til å bety overvåkning av eksponeringsindikatorer i biologiske prøver tatt fra eksponerte personer. Eksempler er bly i blod hos blyeksponerte, andre metaller og organiske metabolitter i urinprøver. Begrepet benyttes også om effekter som f.eks. kromosomendringer hos personer som har vært eksponert for mutagene/karsinogene

**Tabell 2** Biologiske indikatorer (8)

Markør	Eksponering
DNA-addukter	Benzo(a)pyren, tobakkkrøyk, nitrosaminer, aflatoksin
Proteinaddukter	4-Aminobifenyl, etylen oksid
Søster kromatid utbytting (SCE)	Etylen oksid, løsemidler, pestisider, herbisider, cytostatika
Kromosomaberrasjoner	Vinylklorid, epiklorhydrin, herbisider, etylen oksid, cytostatika
Mikrokjerne	Løsemidler
Induksjon av DNA-reparasjon	Propylenoksid, etylen oksid, styren
Mutasjon	Cytostatika, stråling

forbindelser. Tabell 2 viser eksempler på indikatorer benyttet til overvåkning av personer eksponert for karsinogener. Både DNA-addukter og proteinaddukter oppfattes først og fremst som eksponeringsindikatorer. DNA-addukter kan føre til mutasjoner og andre kromosomendringer som kan bestemmes med andre metoder.

Det er i de siste årene utviklet flere metoder til kvantitering av addukter. De mest vanlige benytter seg av spesifikke antistoffer mot addukter og kjemiske analysemetoder basert på kromatografi og spektrofotometri. I tillegg til DNA-addukter kan også proteinaddukter bestemmes. Disse er normalt ikke skadelige i seg selv, men man antar at elektrofile karsinogener som reagerer med DNA, også reagerer med proteiner, og at det derfor kan være en

sammenheng mellom evne til å danne proteinaddukter og DNA-addukter. Ved hjelp av slike metoder har man klart vist at yrkesmessig eksponering for flere kreftfremkallende kjemikalier kan påvises hos eksponerte arbeidere (9) (tab 3).

Mangel på reparasjon eller feilreparasjon av skadet DNA kan føre til både kromosomforandringer og øket mutasjonsfrekvens. Det er under utvikling flere nye metoder som kan kvantitere mutasjoner i somatiske celler. Det er ennå ikke klart vist at mennesker eksponert for kreftfremkallende/mutagene stoffer har flere mutasjoner enn de som ikke er eksponert. Metoder som kan kvantitere mutasjoner in vivo, vil kunne gi et mål for den totale belastning for kreftfremkallende stoffer av mutagen type.

**Tabell 3** Påvisning av DNA-addukter i humant vev og celler med enzymimmunteknikk (10)

Kjemisk forbindelse	DNA fra	Antall positive Antall testet (%)	Tilnærmet nivå av addukter pr. 10 <sup>8</sup> nukleotider
Benzo(a)pyren	Koksverk- arbeidere		
	Finland	7/20 (35)	10
	Norge	13/36 (36)	3-490
	USA	18/27 (67)	75-420
	Taktekkere	7/28 (25)	20
	Støperi- arbeidere	7/20 (35)	20

Risikovurdering basert på biologiske indikatorer kompliseres av at det sjelden er mulig å få vev fra målorganet, (hvor kreften utvikler seg). I de fleste tilfeller analyseres DNA fra lymfocytter. Det kan derfor by på problemer å relatere skadene i lymfocytene til risiko for kreftutvikling i andre organer. Videre kan forskjellige karsinogene effekter forsterke hverandre. Dette gjelder ikke minst livsstilfaktorer som kan addere til yrkesbetingede kreftfarer. Tendensen i dag er ikke å skille så skarpt mellom yrkesbetinget og livsstil betinget kreft. Velkjente livsstilfaktorer som alkohol og tobakk kan forårsake utviklingen av yrkesbetinget kreft. Risikovurderingen kompliseres også på grunn av variasjon i genetiske faktorer. Videre vil individuell variasjon i evne til både reparasjon av DNA og metabolisme av karsinogener påvirke følsomheten for kreftutvikling. Genetisk analyse av slike faktorer oppfatter vi ikke som biologisk monitoring.

### Avslutning

De biologiske prosessene i karsinogenesen er kompliserte, men vi kjenner i

dag mekanismene tilstrekkelig til å utnytte dem i praktisk forebyggelse av yrkes- og miljøbetinget kreft. Molekylærtoksikologiske metoder benyttes nå i forskningssammenheng for å bestemme den biologiske («indre») dose av karsinogener som følge av eksponeringer i arbeidsmiljøet. Slike metoder kan også benyttes til å studere individuelle (genetiske) faktorer av betydning i kreftutviklingen. Problemområdet og flere av metodene er ressurskrevende og kompliserte. Det er fremdeles mange ubesvarte spørsmål. Det er nødvendig å videreutvikle metoder og samle inn prøvemateriale for å etablere sammenhenger mellom eksponeringsindikatorer og helserisiko.

### Litteratur

1. Smeland EB. Cellulære onkogener. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 1299–1303.
2. Stanbridge EJ. A case for human tumor suppressor genes. *Bioassays* 1986; 3: 252–5.

adduct formation) priming the process of cancer induction, which after promotion may result in cancer.

Advances in our understanding of the mechanisms of chemical carcinogens are now being applied to improve assessment of human risk. In the past epidemiologic studies of the workplace have served to identify important human chemical carcinogens. However, molecular methods are now emerging which will serve in the prospective monitoring of genotoxic effects in the tissues of exposed individuals.

Predisposing host factors to chemical toxicity and cancer probably exist. Advances in genetics may make it possible to evaluate

3. Croce CM. Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell* 1987; 49: 155–6.

4. Iversen OH. Theories of carcinogenesis. Washington: Hemisphere publication corp, 1988.

5. Genetic and related effects: an updating of selected IARC monographs from volume 1 to 42. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: WHO, IARC Monographs (suppl 6), 1987.

6. Nicholson WJ. Research issues in occupational and environmental cancer. *Arch Environ Health* 1984; 39: 190–202.

7. Anderson DE. Familial susceptibility. I: Fraumeni JF, red. Persons at high risk of cancer. An approach to etiology and control. New York: Academic Press, 1987: 33–54.

8. Perera F. The potential usefulness of biological markers in risk assessment. *Environ Health Perspect* 1987; 76: 141–5.

9. Bartsch H, Hemminki K, O'Neill IK. Methods for detecting DNA damaging agents in humans: applications in cancer epidemiology and prevention. Lyon: IARC Scientific Publications 89, 1988.

10. Harris CC, Weston A, Willey JC, Trivers GE, Mann DL. Biochemical and molecular epidemiology of human cancer: indicators of carcinogen exposure, DNA damage and genetic predisposition. *Environ Health Perspect* 1987; 75: 109–19.

○

### Cancer — occupational exposure and genetics

Åge Haugen, PhD

David Ryberg, Cand. real.

Vidar Skaug, MD

Steinar Øvrebø, Cand. real.

Carcinogenesis involves a complex interplay of environment and heredity.

Several steps are involved in carcinogenesis. Oncogenes and antioncogenes influence carcinogenesis by becoming respectively activated or inactivated/lost in somatic cells. Damage to DNA is considered as the initial step in carcinogenesis. Metabolic activation of procarcinogen to an electrophilic intermediate may damage cellular DNA (via

human susceptibility factors and genes involved in malignant transformation of human cells.

Only epidemiological studies can demonstrate that a chemical is a human carcinogen. For numerous chemicals, data relating to human carcinogenicity are insufficient. It is therefore reasonable for practical purposes to regard chemicals for which there is sufficient evidence of carcinogenicity in animals as presenting a carcinogenic risk to humans. Since hazard from chemical carcinogens depends upon how they are used, one should aim at a better education and information to the public about dangerous chemicals.

## Kreftfremkallende metaller

Kreftisiko i forbindelse med yrkesmessig eksponering for metaller har vært kjent siden 1930-årene. Den beste dokumentasjon finnes for arsen, kromater og nikkelsalter der kreft i respirasjonsorganene er vist både epidemiologisk og eksperimentelt. Arsen gir også økt risiko for hudkreft. Ikke alle forbindelser av disse metaller er like potente kreftfremkallende agens. Forhold som løselighet, partikkelstørrelse og partikkeloverflate har ved siden av kjemisk form stor betydning. En mer begrenset dokumentasjon for kreftfremkallende egenskaper finnes for beryllium, kadmium og bly, men totalt 25 forskjellige metaller viser interaksjon med genetisk materiale i eksperimentelle systemer og derved et mulig genotoksisk potensiale. Betydningen av dette når det gjelder kreftisiko for mennesker, er imidlertid usikker.

Det er først i de senere år man har blitt oppmerksom på at visse metaller utgjør en viktig klasse kreftfremkallende stoffer. Dette til tross for at arsen i forbindelse med enkelte kasuistikker ble knyttet til kreftutvikling allerede i 1880, og at tilsvarende rapporter for krom og nikkel ble publisert i 1930-årene. Lungekreft i forbindelse med yrkesmessig kromeksponering ble for øvrig godkjent som yrkessykdom i Tyskland allerede i 1936.

Det foreligger nå en betydelig epidemiologisk dokumentasjon for sammenheng mellom yrkesmessig eksponering for arsen, krom og nikkel og utvikling av kreft i respirasjonsorganene. En mer begrenset og delvis diskutert dokumentasjon foreligger for beryllium, kadmium og bly. Disse epidemiologiske undersøkelser understøttes av dyreeksperimenter og en lang rekke såkalte korttidstester (mutasjon i bakterielle systemer eller celletransformasjonstester). I tillegg har man kunnet

---

Tor Norseth  
Statens arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Dep.  
0033 Oslo 1

---

påvise kreftfremkallende effekt i dyreeksperimentelle systemer for kobolt og medikamenter som inneholder cisplatin. Utvikling av lokale sarkomer er vist eksperimentelt etter subcutan injeksjon for aluminium, mangan, titan, kobber, sink og kobolt. Totalt 25 metaller, inkludert de som allerede er nevnt, viser interaksjon med genetisk materiale og genotoksisk aktivitet (1). Betydningen av korttidstester for vurdering av kreftisiko for mennesker er imidlertid usikker når det ikke foreligger dyreeksperimentelle undersøkelser eller epidemiologiske resultater (2).

Kreftisiko i forbindelse med metall-eksponering er hyppigst registrert i forbindelse med yrkesmessig eksponering. Eksponeringsmønstrene for metaller i industrien, spesielt i forbindelse med raffineringprosesser, er vanskelige å karakterisere. Epidemiologiske studier har gitt klare data som peker på øket risiko knyttet til spesielle industrielle prosesser. Det har ofte ikke vært mulig å komme frem til hvilke metallforbindelser som har vært aktive, eller forstå betydningen av blandingseksponeringer, langt mindre å få et mål på graden av eksponering. Eksperimentelle data fra de senere år har gjort det klart at sannsynligheten for kreftutvikling varierer sterkt mellom de forskjellige kjemiske forbindelser av samme metall. Denne variasjonen er knyttet til forskjeller i oksydastjons-trinn og forskjellig løselighet, men også til metallpartiklenes krystallmodifikasjon og overflateaktivitet (3, 4).

### Nikkel

Øket risiko for kreft i lunger og nesehuler er dokumentert i nikkelverk der rent nikkelmetall fremstilles fra anrikt nikkelmalm (nikkelmatte) (5). Plateepitelkarsinom i lungene er den mest vanlige kreftformen, men omkring 15 % av tilfellene er av anaplastisk eller småcellet type og omkring 10 % er adenokarsinomer. Den høyeste risiko finnes for kreft i nesehulen. Den hyppigste form her er også plateepitelkarsinom med et noe varierende antall anaplastiske og udifferensierte karsinomer, men med mindre enn 10 % adenokarsinomer. En øket risiko for larynxkarsinom er også beskrevet.

Øket risiko for kreft i forbindelse med nikkeleksponering er ikke overbevisende vist for noen andre yrkesgrupper enn raffineriarbeidere. Andre mulig eksponerte grupper er sveisere og arbeidere i metallbearbeidende industri (sliping, polering), i forniklingsindustri, og arbeidere utsatt for eksponering i forbindelse med produksjon av nikkelkadmiumbatterier eller bruk av nikkelkatalysator. Med utgangspunkt i de eksperimentelle resultater som i dag foreligger må man gå ut fra at disse arbeidstakergrupper blir utsatt for en øket risiko selv om de foreliggende epidemiologiske undersøkelser er inkonklusive eller negative. Dette kan forklares ved til dels relativt lave eksponeringsnivåer og små grupper under observasjon. Både for sveisere og forniklingsarbeidere kompliseres vurderingen av en samtidig eksponering for kromforbindelser. Når det gjelder produksjon av nikkelkadmiumbatterier er det en blandingseksponering med kadmium.

Man antok opprinnelig at det var den gassformige forbindelsen nikkelkarbonyl som var årsak til den økede kreftisiko hos nikkelraffineringsarbeidere. Det er senere vist at denne risiko først

og fremst er knyttet til eksponering for tungtløselige nikkelforbindelser i partikkelform (nikkelsulfider og nikkeloksyder) og til løselige nikkelforbindelser i aerosolform (nikkelklorid og nikkel-sulfat). Man antar i dag at det er nikkelionet i seg selv som fører til den økede kreftrisiko selv om mekanismene ikke er kjent.

Epidemiologiske resultater både for nikkel og krom viser at høy kreftrisiko har vært knyttet til eksponering for metallsalter i partikkelform. Man har kunnet demonstrere in vitro at celletransformasjon er avhengig av en forutgående fagocytose av en metallsaltpartikkel med senere frigjøring av metallion i cellen (3). Både løselighet, krystallmodifikasjon og partiklens overflate vil kunne påvirke fagocytosen. Det har for eksempel vært vist i en serie på ti nikkeloksyder og nikkelkobberoksyder at en øket temperatur i rosteprosessen nedsetter den biologiske aktiviteten for ellers kjemisk identiske nikkeloksyder mens aktiviteten av nikkelkobberoksyder med under 10 % kobber er meget høy (6). Meget høye nikkelkonsentrasjoner i celler i respirasjonsorganene kan tenkes forekomme ved fagocytose av enkeltpartikler. Man kan beregne konsentrasjoner på 0,5 eller 4,75 molar etter fagocytose av nikkelsulfidpartikler med diameter på henholdsvis 1,5 µm og 4 µm. Løselige forbindelser vil naturligvis også kunne gi kreftutvikling dersom den intracellulære konsentrasjonen blir høy nok ved direkte opptak. Også andre forhold kan tenkes å ha betydning fordi nikkelionets mikrokinetikk intracellulært synes å variere avhengig av i hvilken form nikkel presenteres for cellen (7). Tilsvarende vurderinger kan gjøres for krom og kanskje arsen og andre metallforbindelser som virker direkte på respirasjonsorganene.

Med dette utgangspunktet er det rimelig å anta at enhver nikkelforbindelse som inhaleres medfører en øket kreftrisiko, selv om denne i dag ikke kan dokumenteres. Hvorvidt frigjøring av nikkelioner fra nikkelimplantater medfører en øket risiko for lokal sarkomutvikling er usikkert. Det foreligger enkelte kasuistikker, men noen endelige konklusjoner kan i dag ikke trekkes.

### **Krom**

En rekke epidemiologiske undersøkelser har dokumentert øket risiko for lungekreft i primær kromatproduksjon (7, 8). Den økede risikoen er knyttet til eksponering for en blanding av lettøselige og tungtløselige kromater (krom-VI). Et viktig problem når det gjelder

kromeksponering, er om krom-III-forbindelser medfører øket kreftrisiko, men her foreligger ingen overbevisende dokumentasjon.

En øket risiko for lungekreft finnes også ved produksjon av krompigmenter. Andre eksponerte grupper er sprøytemalere, arbeidere i metallbearbeidende industri og sveisere. Overflatebehandling er, som for nikkel, en viktig arbeidsoperasjon som gir eksponering for løselige kromater. Når det gjelder sekundærbrukere av kromater innenfor de yrkesgrupper som er nevnt, er det, som for nikkel, rapportert en rekke inkonklusive resultater. De epidemiologiske undersøkelser antyder imidlertid en høyere risiko enn de tilsvarende for nikkel. Dette gjelder spesielt overflatebehandling og sveising, slik at man i dag må anta at alle yrkesgrupper som utsettes for kromat, er utsatt for en øket risiko for utvikling av lungekreft. Heller ikke i ferrokromindustrien er det funnet sikre positive epidemiologiske data. I smelteverkindustrien har det for øvrig ofte også vært asbesteksponering.

Utvikling av lungekreft etter kromat-eksponering synes stort sett å omfatte plateepitelkarzinomer og anaplastiske typer med et mindre antall adenokarzinomer. Enkelttilfeller av kreft i nesehuler og i larynx er også rapportert. Det foreligger enkelte data som kan tyde på øket risiko for kreft i gastrointestinaltractus ved eksponering for løselige kromater, men vurderingene er usikre. Krom-III-forbindelser synes på basis av epidemiologiske data ikke å medføre øket risiko for kreftutvikling. Disse forbindelser tas i meget liten grad opp av cellen, men opptak av partikler ved fagocytose med etterfølgende genotoksisk aktivitet er vist. På den annen side synes det som om krom-III-forbindelser intracellulært etter cellulær reduksjon av kromat er det aktive kreftfremkallende agens (4, 9). Mekanismene ved denne reduksjonsprosessen intracellulært er inngående studert, og dersom denne hemmes, nedsettes den genotoksiske aktivitet. Dersom reduksjon foregår ekstracellulært i cellulære eller bakterielle in vitro-systemer, nedsettes som forventet aktiviteten idet krom-III ikke tas opp av cellen. Glutathion intracellulært synes å ha avgjørende betydning når det gjelder reduksjonsprosessen, men denne foregår også over cytokrom-P450-systemet. Reduksjonen kan også foregå ekstracellulært for eksempel i lungenes surfaktant og derved virke som en detoksisifisering. Mikrokinetikk og bindingsmønster intracellulært er ikke det samme for krom-III-

forbindelser tilført cellen i denne form som for krom-III-forbindelser dannet ved intracellulær reduksjon av kromat. Det har vært diskutert om det er kortlivet krom-V eller krom-IV, helst krom-V, som skulle utgjøre det aktive agens.

Det synes som om alle kromforbindelser som fører til øket intracellulær konsentrasjon av kromation, medfører en øket risiko for kreftutvikling. Hvorvidt slik risiko også er knyttet til opptak av krom-III-forbindelser ved fagocytose og intracellulær frigjøring av krom-III er usikkert, men må ansees som mulig. Dersom det aktive agens viser seg å være krom-V alene, kunne dette utelukkes, men en slik konklusjon er det ikke mulig å trekke på det nåværende tidspunkt.

### **Arsen**

Arsen er det eneste metall der øket risiko for kreft i andre organer enn respirasjonsorganene er epidemiologisk dokumentert (10). Øket kreftrisiko ved arseneksponering er også vist for ikke yrkeseksponerte grupper. En øket risiko for både lungekreft og hudkreft har vært vist ved produksjon av arsenholdige pesticider, hos smelteverksarbeidere utsatt for forskjellige arsenoksyder og hos gruvearbeidere. Produksjon av blyarsenat og/eller kalsiumarsenat medfører også en øket risiko. Landbruksarbeidere som har benyttet arsenholdige pestisider, synes også å være utsatt for en øket lungekreftrisiko. Medikamenter f.eks. Fowler's solution synes å gi øket risiko for hudkreft mens lungekreft har vært den klassiske form knyttet til pesticideksponering. Øket dødelighet av lungekreft er vist for beboere i nærheten av større kobbersmelteverk. Den økede arsenkonsentrasjonen i luften og den økede deponeringen av arsen i naturen i slike områder, synes å indikere at den økede risikoen er knyttet til arseneksponering. Av spesiell interesse er den økede forekomst av hud- og lungekreft og kreft i en rekke andre organer (urinblære, nyre, lever og tykktarm) som er påvist etter eksponering fra drikkevann i Taiwan hvor vannet tas fra spesielle artesiske brønner (10). Hvilke arsenforbindelser som finnes i dette vannet er usikkert.

Både arsen-III og arsen-V forekommer ved industriell eksponering. Det synes i dag som om den aktive komponent er arsen-III. De eksperimentelle data er sparsomme fordi det inntil de senere år har vist seg vanskelig å fremkalle eksperimentell kreft med arsen. Det er for øvrig en balanse i organismen mellom de to former (III og V). Denne likevekten er i noen grad dose-



avhengig. Dette kompliserer vurderingen av hva som er den eller de aktive agens. En rekke matvarer inneholder organiske arsenforbindelser, men det synes ikke å være noen øket kreftrisiko knyttet til slik eksponering. Det er usikkert hvorvidt den flyktige forbindelse arsin medfører øket kreftrisiko ved langvarig lavgradig eksponering. Den høygradige eksponering lar seg vanskelig undersøke i det den fører til akutt livstruende nyreskade på grunn av hemolyse. Hemangiosarkom i leveren har også vært knyttet til yrkesmessig eksponering for arsenforbindelser, men data er usikre.

Hvorvidt de samme betraktninger når det gjelder partikulær eksponering og eksponering for løselige forbindelser, kan gjøres gjeldende for arsen, som for krom og nikkel, er noe usikkert. Øket kreftrisiko etter absorpsjon og distribusjon fra respirasjonsveiene er dokumentert for arsen, men ikke for de to andre nevnte metaller. Eksponering for uorganiske arsenforbindelser, uavhengig av kjemisk forbindelse, må i dag antas å medføre en øket kreftrisiko. Noen sammenliknende potensvurdering kan ikke gjøres, men de organiske forbindelser synes ikke å medføre noen øket risiko.

### Beryllium

Epidemiologiske data i forbindelse med beryllium og kreftutvikling er sparsomme, men sammenholdt med dyreeksperimentelle data gis det grunnlag for å anta at det foreligger en øket kreftrisiko i forbindelse med yrkesmessig berylliumeksponering (11). Som grunnlag for denne konklusjonen ligger først og fremst undersøkelser utgått fra et register over lungefibrosepasienter i forbindelse med berylliumeksponering i USA, og enkelte undersøkelser knyttet til primær berylliumproduksjon. Sammenkobling av lungefibrose og lungekreft i forbindelse med berylliumeksponering er for øvrig interessant i forbindelse med de siste årenes dokumentasjon av øket lungekreftrisiko ved kvartseksponering.

Ekspertimentelt er det først og fremst osteogene sarkomer som er fremkalt i en rekke dyrearter ved berylliuminjeksjon eller inhalasjon, men lungekreft er også påvist. Den økede risiko for osteogent sarkom som opprinnelig ble funnet i registeret over pasienter med lungefibrose etter berylliumeksponering, har senere vist seg å bero på tredobbel registrering av ett tilfelle.

Det er vanskelig å trekke noen generelle konklusjoner når det gjelder beryllium og kreftrisiko, men International Agency for Research on Cancer

har klassifisert beryllium og berylliumforbindelser i gruppe 2 A som innebærer en mulig risiko for mennesker basert på usikre epidemiologiske data støttet med sikre eksperimentelle resultater (12).

### Kadmium

Epidemiologiske data som knytter kadmium til øket kreftrisiko, er usikre. I flere undersøkelser er det vist en lett overrisiko for prostatakrefte. Enkelte undersøkelser viser en øket risiko for lungekreft (2, 13). Den økede hyppighet av prostatakrefte er først og fremst vist i forbindelse med produksjon av nikkelkadmiumbatterier, og nikkel

alene har aldri ført til øket hyppighet av prostatakrefte. Overhyppigheten av lungekreft kan ha sammenheng med samtidig eksponering for arsen. Det er ingen enighet i litteraturen om disse forholdene. Uenigheten som foreligger, kan henge sammen med at kadmiumeksponering allerede i mange år har vært under rimelig bra kontroll på grunn av farene for lungeskade (kadmiumrøyk) og nyreskade ved langvarig lavgradig eksponering. I et eksperimentelt arbeid med rotter ble det vist en klar dose-respons for lungekreft etter inhalasjonseksponering for kadmiumkloridaerosoler (14). Forskjellige kadmiumsalter er positive i kortids celletransformasjonstester, men rapporter omkring kromosomskader hos eksponerte arbeidere er motstridende.

Flere internasjonale ekspertgrupper har siden 1980 vurdert de foreliggende data når det gjelder kadmium og kreft. Konklusjonene har vært forskjellige. Den siste ekspertvurderingen i International Agency for Research on Cancer i 1987 plasserer kadmium og kadmiumforbindelser i gruppe 2 A sammen med beryllium som et sannsynlig karsinogen for mennesker basert på usikkerhet i epidemiologi, men på sikre eksperimentelle data (12).

### Andre metaller

Klassifiseringen til International Agency for Research on Cancer er et godt utgangspunkt for å få en oversikt over kreftfremkallende metaller (12). Som det fremgår er arsen, krom og nikkel og deres uorganiske forbindelser klassifisert i gruppe 1, det vil si som kreftfremkallende for mennesker. Beryllium og kadmium er som nevnt i gruppe 2 A. I gruppe 2 B finnes uorganisk bly og uorganiske blyforbindelser. Den mest vanlige vurdering er i dag at epidemiologiske undersøkelser ikke viser øket risiko for kreft i forbindelse med blyeksponering. På den annen side er det godt dokumentert at injeksjon av visse løselige blyforbindelser til forsøksdyr gir en øket forekomst av kreft i nyrene. Det er imidlertid all grunn til å være oppmerksom på bly som et mulig kreftfremkallende metall fordi kromosomskade hos blyeksponerte arbeidere er påvist. Likeledes er det demonstrert genotoksisk effekt av visse blyforbindelser i korttidstester (2). IARC's klassifikasjon 2 B innebærer at den epidemiologiske dokumentasjonen vurderes som svakere enn i gruppe 2 A, men at det foreligger sikre dyreeksperimentelle data som tyder på kreftrisiko for mennesker.

I tillegg til de metaller som er nevnt har IARC klassifisert jerndeksstran-

**Tabell 1** Kreftfremkallende metaller klassifisert i Norge

Metall	Foreslått klassifisering
Arsenforbindelser, uorganiske	K2
Bariumkromat	K3
Beryllium	K3
Berylliumhydroksid	K3
Berylliumoksid	K3
Beryllmalm	K3
Berylliumsulfat	K3
Berylliumsulfat-tetrahydrat	K3
Blyacetat	K3
Blyfosfat	K3
Blykromat	K3
Blysubacetat	K3
Kadmiumklorid	K3
Kadmiumcyanid	K3
Kadmiumflorid	K3
Kadmiumformat	K3
Kadmium heksafluorsilikat	K3
Kadmiumjodid	K3
Kadmiumklorid	K3
Kadmiumoksyd	K3
Kadmiumsulfat	K3
Kadmiumsulfid	K3
Kalsiumkromat	K3
Kromkromat	K3
Kromtrioksid	K3
Nikkelsubsulfid	K2
Nikkeltetra-karbonyl	K2
Sinkberyllium-silikat	K3
Sinkkaliumkromat	K3
Sinkkromat	K2
Strontiumkromat	K3

Arbeidstilsynet klassifiserer alle berylliumforbindelser, alle kromater og alle nikkelforbindelser som karsinogene

kompleks i gruppe 2 B, dessuten visse arbeidsoperasjoner som medfører metalleksponering, nemlig arbeid i hematittgruver og i jern- og stålstøperier. I hematittgruvene er det imidlertid en kombinasjon med radoneksponering så det er uklart hvilken rolle metalleksponering her spiller. I støperier regner man med at den økede risiko er knyttet til eksponering for polyaromatiske hydrokarboner. Når det gjelder andre metaller som ikke er klassifisert, er kobolt det mest interessante fordi det her finnes entydige eksperimentelle data når det gjelder kreftutvikling, men ingen epidemiologiske resultater (2).

### Vurdering av kreftfremkallende metaller i Norge

Som underlag for den offisielle klassifiseringen av kreftfremkallende stoffer i Norge ligger et kriteriesett der man vurderer epidemiologiske undersøkelser, dyreforsøk og korttidstester, langt på vei etter samme modell som benyttes av International Agency for Research on Cancer. Som et resultat av dette utgir Statens forurensningstilsyn en liste over kreftfremkallende stoffer. I Direktoratet for arbeidstilsynets liste over administrative normer for for-

urensninger på arbeidsplassen forekommer en K-merking for kreftfremkallende stoffer. De to direktorater søker å samordne de stoffer som merkes. I tillegg har de norske myndigheter nylig innført en potensgradering av kreftfremkallende stoffer etter et nærmere kriteriesett basert først og fremst på dyreeksperimentelle forsøk. Tabell 1 viser de metaller som for tiden står på den norske kreftlisten med foreslåtte potensgradering i gruppe 1-3. Det er på kreftlisten stort sett bare polyaromatiske hydrokarboner og visse nitrosaminer som er klassifisert som K-1.

### Litteratur

1. Sunderman FW jr. Recent advances in metal carcinogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 1984; 14: 93-122.
2. Kazantakis G, Lilly LJ. Mutagenic and carcinogenic effects of metals. I: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, red. *Handbook on the toxicology of metals*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 319-90.
3. Costa M, Abbraccio MP, Simmons-Hansen J. Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol Appl Pharm* 1981; 60: 313-23.
4. Connett PH, Wetterhahn KE. Metabolism of the carcinogen chromate by cellular

constituents. *Structure and Bonding* 1983; 54: 93-124.

5. Sunderman FW jr. Recent research on nickel carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 131-43.

6. Sunderman FW jr, Hopfer SM, Knight JA et al. Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis* 1987; 8: 305-13.

7. Norseth T. Metal carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 534: 377-86.

8. Norseth T. The carcinogenicity of chromium. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 121-30.

9. Wetterhan K. The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 233-52.

10. Pershagen G. The carcinogenicity of arsenic. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 93-105.

11. Kuschner M. The carcinogenicity of beryllium. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 101-5.

12. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, (suppl 7). Lyon: WHO, IARC Monographs (suppl), 1987.

13. Piscator M. Role of cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of the prostate. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 167-71.

14. Takenaka S, Oldiges H, König H, Hochrainer D, Oberdörster G. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1979; 70: 367-73. ○

### Carcinogenic metals

*Tor Norseth, MD*

Cancer risk after occupational exposure to metals has been known for more than 50 years. The most extensive documentation refers to cancer in the respiratory organs after exposure to arsenic, chromates and nickel salts. Skin cancer is also relevant in connection with arsenic exposure. Compounds of the same metal differ in carcinogenic potency. The potency is affected by solubility, particle size and particle surface, in addition to chemical form. More limited documentation of carcinogenic effect exists for beryllium, cadmium and lead, but altogether 25 different metals show interaction with genetic material in experimental systems, and have thus a possible genotoxic potential. However, generalization of such results to cancer risk in humans is doubtful.

# Kvikksølveksponering – yrkeshygienisk risikovurdering

Forskjellige kvikksølvforbindelsers toksikologi og rolle i yrkesmedisin/miljømedisin omtales i denne artikkelen. Elementært kvikksølv er relativt flyktig og absorberes lett fra lungene, og representerer en yrkesmedisinsk risiko bl.a. for arbeidere i kloralkaliindustri. Første tegn på overeksponering kan være relativt uspesifikk neurasteni. Risiko for diffuse forgiftningssymptomer er til stede ved daglig opptak over 100 µg. Fra amalgamfyllinger frigjøres sjelden over 10 µg/døgn. Uorganisk kvikksølvavfall kan i naturen omdannes til metylkvikksølv, som kan finnes som forurensning i ferskvannsfisk. Nyere skandinaviske utredninger har tilrådet lavest mulig eksponeringsnivå hos gravide, uansett om det er snakk om yrkeseksponering, amalgambehandling eller inntak i form av ferskvannsfisk.

Kvikksølv forekommer i mange forskjellige kjemiske former. De tre vanligste formene er: a) metall i flytende form, f.eks. i termometre b) uorganiske salter av kvikksølv, f.eks. kvikksølvklorid (sublimat) c) metylkvikksølv som kan forekomme som forurensning i fisk.

Flytende metallisk kvikksølv er relativt flyktig. Kvikksølv damp kan derfor representere en helsefare ved en rekke arbeidsplasser. Risikabel eksponering for elementær kvikksølv damp forekommer blant annet i forbindelse med utvinning av kvikksølv under gruvarbeid, beskrevet av Paracelsus allerede i 1533 og av Ramazzini i 1713 (1). Innenfor kloralkaliindustrien, i metallraffinerier, ved fremstilling av batterier, lysrør og elektriske likerettere og ved søppel-forbrenning av enkelte avfallsprodukter kan det frigjøres kvikksølv damp. Tannhelsepersonell utsettes for slik damp under fremstilling og arbeid med amalgam som for ca. 50 % vedkommende består av kvikksølv. I oljeindustrien anvendes også metallisk kvikksølv.

Metylkvikksølv har liten interesse i yrkesmedisinsk sammenheng, men har vært mye diskutert innenfor generell miljømedisin. Interessen for metylkvikksølv startet særlig etter at større befolkningsgrupper – spesielt i Japan – ble utsatt for giftige mengder gjennom sin daglige kost. Denne eksponeringen skyldes at kvikksølv i industriell

---

Jan Aaseth  
Yrkesmedisinsk avdeling  
9012 Regionsykehuset i Tromsø

Lars Barregård  
Yrkesmedicinska kliniken  
Sahlgrenska sjukhuset  
Göteborg

---

avfall, kan metyleres av mikroorganismer i vann (2). Metylkvikksølv konsentreres i ernæringskjedene, og kan finnes i risikable konsentrasjoner i ferskvannsfisk, også i Skandinavia.

## Hvordan omsettes kvikksølv i kroppen?

Damp av metallisk kvikksølv ( $Hg^0$ ) absorberes lett fra lungene med en absorpsjonsfraksjon på ca. 80 % av inhalert mengde. I blodet opptas en stor andel raskt i de røde blodcellene. Intracellulært oksyderes  $Hg^0$  til  $Hg^{++}$  under medvirkning av enzymet katalase. Alkohol og andre stoffer som påvirker katalaseaktiviteten kan forandre kvikksølvfordelingen i kroppen. En del av det metalliske kvikksølv ( $Hg^0$ ) trenger inn i organene, bl.a. gjennom hjerne-blod-barrieren. Også i hjernecellene oksyderes kvikksølv til  $Hg^{++}$ , som deponeres for lengre tid. Metallisk kvikksølv kan passere placenta og tas opp av fosteret hos gravide.

I løpet av de første par uker etter en kortvarig kvikksølv eksponering skjer det en omfordeling fra blod, lunger og andre organer til nyrene, som siden inneholder mesteparten av kroppens kvikksølv.

Uorganisk kvikksølv salt ( $Hg^{++}$ ), absorberes i liten utstrekning fra munn og mage-tarm-kanal, mindre enn 10 % opptas. Forgiftninger med kvikksølv salt er sjeldne, men kan forekomme ved ulykkestilfeller eller suicidalforsøk. Kvikksølv i denne formen ( $Hg^{++}$ ) passerer relativt langsomt over celledemembraner, og tas i mindre grad enn damp opp i hjerne eller foster. Kvikksølv salt deponeres etter hvert hovedsakelig i nyrene.

Både etter inntak av kvikksølv salt og etter inhalasjon av damp foregår utskil-

lelsen med en biologisk halveringstid på omkring to måneder, dels via urin, dels via avføring. Det finnes imidlertid «depoter» med lengre halveringstid. For uorganisk kvikksølv i hjernen kan halveringstiden sannsynligvis være flere år.

Metylkvikksølv absorberes nesten fullstendig fra tarmen, og diffunderer lett intracellulært f.eks. inn i hjerneceller. Utskillelsen av metylkvikksølv fra kroppen foregår overveiende via avføringen, med en biologisk halveringstid på vel tre måneder.

## Toksikologiske mekanismer

Når kvikksølv mengdene øker i en organisme, vil det før eller senere opptre alvorlige funksjonelle forandringer innen enkelte celler.

Det kritiske organet defineres som det organet der det først utvikles forandringer (3). Sentralnervesystemet og nyrene er de kritiske organene ved eksponering for uorganisk kvikksølv. De biokjemiske mekanismene bak skadevirkningene er bare delvis klarlagt. Det er kjent at kvikksølvforbindelser kan forårsake funksjonelle forandringer i kroppen ved å reagere med tiolgrupper på proteiner, og derved hemme enzymatiske funksjoner. På grunn av sin sterke binding til enkelte proteiner kan kvikksølv dessuten utløse lokalallergiske reaksjoner. Også glomerulonefritt med immunologisk bakgrunn kan utløses av kvikksølv eksponering. En spesiell sjelden overfølsomhetsreaksjon er kjent under navnet akrodyini. Denne tilstanden kjennetegnes av generelt utslett, frysninger og irritabilitet. Kvikksølv s virkninger på immunsystemet er foreløpig utilstrekkelig kjent.

## Hvilke symptomer gir kvikksølv forgiftning?

Ved langtidseksponering for kvikksølv damp kan det utvikles neurologiske symptomer, som regel med en snikende start med nedsatt appetitt, vekt tap og nervøsitet (tab 1). Symptomene er uspesifikke og minner om neurasteni (4, 5). Ved litt høyere doser opptrer en fin tremor i muskulaturen. Denne begynner i de perifere kroppsdeler som fingre, øyelokk og lepper og har karakter av intensjonstremor. Under søvn forsvinner tremoren. Ved høyere grad

av kvikksølvdampeksponeering kan det komme personlighetsforandringer med irritabilitet, depresjoner og eventuelt hallusinasjoner. Metylkvikksølvforgiftning gir helt andre symptomer fra sentralnervesystemet, først og fremst sentrisk synsfeltutfall og ataksi.

Nyreskader med proteinuri kan opptre etter innånding av kvikksølv-damp. Hos dyr er det vist at kvikksølv kan indusere antistoffer mot glomerulusbasalmembranen. Hos mennesker med liknende former for glomeruluskader er det gjort elektronmikroskopiske studier som støtter hypotesen om en immunologisk årsak (5). Tubulære nyreskader er fremfor alt beskrevet ved eksponering for uorganisk kvikksølv-salt. En lett påvirkning på nyretubuli, målbar gjennom en øket utskillelse i urinen av tubulære enzymer, fremfor alt N-acetylglukosaminidase, finnes ved eksponering for kvikksølv-damp i nivåer omkring den administrative norm. Den kliniske betydningen av slike lette tubulære skader er sannsynligvis liten.

I en nylig utført kohortstudie av 1 200 svenske kloralkaliarbeidere, fant man ingen øket mortalitet pga. sykdom i de nevnte målorganene, dvs. i nyrene eller sentralnervesystemet (6). Det kunne imidlertid konstateres en moderat øket dødelighet av hjerte- og kar-sykdom, men da det ikke var noen systematisk dose responsammenheng, ble det vurdert som lite sannsynlig at årsaken virkelig skulle være selve eksponeeringen for kvikksølv.

In vitro har uorganisk kvikksølv kun en svak mutagen virkning. Dyreeksperimentelle undersøkelser av eventuell kreftfremkallende virkning foreligger så å si ikke i litteraturen. I en svensk registreringsundersøkelse har man imidlertid funnet en fordoblet insidens av hjernetumores hos tannhelsepersonell (7). Noen signifikant øket risiko for hjernesvulster ble ikke påvist i den tidligere nevnte kohortstudien av kloralkaliarbeidere. Den sammenfattende vurderingen av det foreliggende materialet er fortsatt at kvikksølv-eksponering ikke virker kreftfremkallende.

Fosterskader er iaktatt ved metyl-kvikksølvforgiftning, og det er først og fremst sentralnervesystemet som rammes. En undersøkelse av barn i New Zealand taler for at den mentale utviklingen kan forsinkes selv ved ganske små inntak av metylkvikksølvkontaminert fisk (8). Socialstyrelsen i Sverige fraråder derfor gravide å spise innsjø-fisk, hvis fiskens kontamineringsgrad ikke er kjent (9). Også metallisk kvikksølv kan som nevnt passere placenta. Eksperimentelle eller epidemiologiske

**Tabell 1** Hyppighet (i prosent) av enkelte ukarakteristiske symptomer hos arbeidere eksponert for kvikksølv-damp og hos ikke-eksponerte kontrollpersoner (4)

Symptom	Ikke-eksponerte n = 382	Kvikksølvnivå hos eksponerte (mg/m <sup>3</sup> )		
		<0,05 n = 334	0,06–0,10 n = 145	0,11–0,14 n = 61
Nedsatt matlyst	1,3	3,6	4,1	11,5
Vekttap	2,6	7,8	9,7	18,0
Skjelvinger	6,8	6,6	7,6	9,8
Søvnløshet	5,5	7,2	7,6	11,5
Diaré	1,1	1,2	3,4	6,6

undersøkelser som kan gi grunnlag for en risikobedømmelse i denne forbindelsen foreligger ikke.

### Hvilke kvikksølv-doser kan gi symptomer?

Den nåværende administrative norm ved norske arbeidsplasser er 0,05 mg/m<sup>3</sup> (= 50 µg/m<sup>3</sup>). De administrative normer, slik de fastsettes og praktiseres i Norge, tar hensyn til tekniske og økonomiske forhold, i tillegg til de rent medisinsk-toksikologiske vurderingene. En yrkeseksponering som overskrider den norske normen fører til uspesifikke symptomer, bl.a. nervøsitet, hos en større prosent av arbeidstakerne enn man vil finne hos en ikke-eksponert kontrollgruppe (tab 1). Forutsetter vi en kvikksølvabsorpsjon på 80 %, en ventilasjon på 15 l/min og en arbeidsuke på 40 timer, kan vi beregne at 50 µg Hg/m<sup>3</sup> i arbeidsatmosfæren gir et gjennomsnittlig kvikksølvopptak på 200 µg/dag. Denne «grenseverdien» 200 µg/dag ≈ 50 µg/m<sup>3</sup> gir en forholdsvis liten toksikologisk sikkerhetsmargin. Lett øket hyppighet av diffuse neurasteniforme symptomer er rapportert ved noe lavere eksponeringsnivåer. På medisinsk-toksikologisk grunnlag har WHO's ekspertgruppe foreslått å sette den «hygieniske grenseverdien» til 0,025 mg/m<sup>3</sup> (10) svarende til et daglig opptak på ca. 100 µg kvikksølv. Våre kunnskaper om dose/responsammenhengene omkring dette aktuelle grenseområdet er imidlertid mangelfulle. En gruppe arbeidstakere ved en norsk klorfabrikk, med eksponeringsnivåer over 100 µg daglig i perioden 1950–70, er for tiden gjenstand for medisinske etterundersøkelser (11).

Kvikksølvopptak fra amalgam ansees i alminnelighet å ligge omkring 2–10 µg/dag, med en betydelig individuell spredning (12, 13). Dette opptak er klart lavere enn det som tilsvarer de nevnte grenseverdier i arbeidslivet. For

personer med uvanlig høyt opptak fra amalgam er likevel ikke sikkerhetsfaktoren betryggende høy (14). Hvorvidt enkelte få individer i større populasjoner kan reagere med «neurasteniske» besvær ved slik eksponering er uklart. Enkelte personer reagerer med lichenoid utslett i munnslimhinnen pga. kvikksølvfrigjøring.

### Hvilke spesialundersøkelser bør utføres?

Det er viktig at både arbeidsatmosfæren og den enkelte arbeidstaker overvåkes. Det bør gjennomføres regelmessige helseundersøkelser med spesiell vekt på tidlige symptomer ved kvikksølv-påvirkning. I tillegg må arbeidsatmosfæren kontrolleres ved regelmessige luftprøver tatt ved hjelp av bærbart prøvesamlingsutstyr.

Etter som den overveiende delen av kvikksølvet utskilles i urinen, kan også biologiske prøver fra arbeidstakernes urin være av interesse. Nivåer over 80 µg/døgn (0,4 µmol/døgn) indikerer utilfredsstillende forhold. Målinger i morgenurin, relatert til kreatininutskillelsen, kan også brukes for å vurdere arbeidsmiljøet. På gruppenivå tilsvarer den norske administrative norm en utskillelse av kvikksølv på ca. 50 µg/g kreatinin i morgenurin (≈ 80 µg/l ≈ 30 nmol/mmol kreatinin).

Korrelasjonen mellom kvikksølvutskillelsen i urin og konsentrasjonen i arbeidsatmosfæren gjelder bare på gruppebasis. Det er ikke kjent om kvikksølvkonsentrasjonen i blod eller urin er korrelert til konsentrasjonen i hjernen. Følgelig kan kvikksølvbestemmelser i blod eller i urin ikke brukes for å bekrefte eller avkrefte diagnosen lettgradig kvikksølvforgiftning. Analyser i hår kan være direkte villedende i slike tilfeller. Først ved relativt betydelig kvikksølv-eksponering gir blod- og urinprøver entydig informasjon. Symptomene ved lett grad av kvikk-

sølvforgiftning er så ukarakteristiske at leger flest vil betegne plagene som «neurasteniske». Henvi­sing til neurolog og/eller neuropsykolog, eventuelt yrkesmedisiner kan i enkelte tilfeller være aktuelt. En neurolog kan avdekke perifere toksiske neuropatier og/eller utelukke andre organiske nervesykdommer som årsaksfaktor til symptomene. Tross slike spesialundersøkelser vil det by på store vansker å diagnostisere lette grader av kvikksølvforgiftning.

#### Finnes det noen behandling?

Chelatorbehandling kan gis ved manifest kvikksølvforgiftning med relativt alvorlige symptomer, for å fjerne kvikksølv fra de kritiske organer. Den klassiske metallmotgiften dimerkaptopropanol er imidlertid uegnet fordi den tvert imot øker kvikksølvmengden i hjernen, ved at den setter i gang en omfordeling av kroppens kvikksølvdepoter. Nyere forskningsresultater viser at derivatene dimerkaptopropan-sulfonat eller dimerkaptoravsyre gir færre bivirkninger og bør foretrekkes, hvis chelatorbehandling skal gis (15). Dimerkaptopropan-sulfonat (Dimaval, Heyl Co.) foreligger som kapsler på 0,1 g. Anbefalt dose er 0,5–1,0 g/dag. Ved lette grader av forgiftning er også dette midlet for risikabelt å bruke.

På grunnlag av resultater fra dyreforsøk (16) har det vært foreslått å behandle lette kvikksølvforgiftninger med tilskudd av selen og E-vitamin. Disse stoffene synes å nedsette giftighe­ten av det kvikksølv som deponeres i de kritiske organene. Men det må innrømmes at våre kunnskaper er temmelig mangelfulle når det gjelder virkningene av slikt tilskudd hos mennesker. Der er tenkelig at retensjonen av kvikksølv i kroppen øker om selen gis.

#### Diskusjon og konklusjon

Lett påvirkning på sentralnervesyste­met og/eller nyrenes funksjon kan opptre ved eksponeringsnivåer omkring den nåværende norske admini­strative normen for kvikksølv i luft. Ved anbefaling av akseptable eksponeringsverdier på medisinsk grunnlag må man ta utgangspunkt i de mest sensitive individene. Her bør det også bemerkes at våre generelle terskelverdier ikke kan gjøres gjeldende for gravide, da mulige effekter på fosteret av Hg<sup>0</sup>-eksponering i området 0,01–0,05 mg/m<sup>3</sup> ikke er undersøkt (17).

For å eliminere risikoen for helse­skadelig påvirkning bør man i alle tilfel­ler tilstrebe et lavest mulig eksponeringsnivå, både i yrkesmessig og andre sammenhenger. Ved kloralkalifabri­kene ser man i dag sjelden særlige overskridelser av den nåværende gren­severdien, dvs. 0,05 mg/m<sup>3</sup>. Ved tann­legekontorer sees ikke slike overskri­delser i det hele tatt. Ved moderne kloralkalifabriker, så vel som ved tann­legekontorer, greier man i dag å holde eksponeringen under 0,025 mg/m<sup>3</sup>. For gravide tilsier generell forsiktighet at man tilstreber enda lavere eksponeringsnivåer, og om mulig også unngår omfattende amalgamterapi (17).

#### Litteratur

1. Ramazzini B. Diseases of workers. Oversatt fra den latinske tekst *De morbis Artificum* fra 1713 av Wright, W.C. New York: Hafner Publishing, 1964.
2. Skerfving S. Mercury in fish, some toxicological considerations. *Food Cosmet Toxicol* 1972; 10: 545–56.
3. Task Group on Metal Accumulation. Accumulation of toxic metals with special reference to their absorption, excretion and biological half times. *Environ Physiol Bioclim* 1973; 3: 65–107.

4. Smith RG, Worwald AJ, Patil LS, Mooney TF. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970; 31: 687–700.
5. Skerfving S, Berlin M. Organisk kvikksølv. Nordiska ekspertgruppen for gränsvärdesdokumentation. *Arbete och Hälsa* 1985; 20: 1–73.
6. Barregård L, Sällsten G, Järholm B et al. Dödsårsaker och cancerincidens efter yrkesmässig exponering för organisk kvikksølv. YMK-rapport nr. 23. Göteborg: Sahlgrenska Sjukhuset, 1988.
7. Ahlbom A, Norell S, Rodwall Y. Dentistis, dental nurses and brain tumours. *Br Med J* 1986; 229: 662–5.
8. Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Report no. 3080. Stockholm: National Swedish Environment Protection Board, 1988: 1–96.
9. Socialstyrelsen. Kvikksølv/amalgam hälsorisker. Stockholm: Socialstyrelsen redovisar 1987; 10: 1–159.
10. WHO Study Group. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Report nr. 647. Genève: WHO, Technical Report Series, 1980.
11. Kjuus H, Nordhagen HP. Kartlegging av helseeffekter blant kvikksølveksponerte arbeidere ved en kloralkalifabrik – en prosjektbeskrivelse. I: Abstracts «37. Nordiska Arbetsmiljömötet». Stockholm: Arbetsmiljöinstitutet, 1988: 263.
12. Langworth S, Köllbeck KG, Åkesson A. Mercury exposure from dental fillings. II. Release and absorption. *Swed Dent J* 1988; 12: 71–2.
13. Vimy MJ, Lorscheider FL. Serial measurements of intra-oral air mercury: estimation of daily dose from dental amalgam. *J Dent Res* 1985; 64: 1072–5.
14. Friberg L, Kullman L, Lind B, Nylander M. Kvikksølv i centrala nervesystemet i relation till amalgamfyllningar. *Läkartidningen* 1986; 83: 519–22.
15. Aaseth J. Recent advance in the therapy of metal poisoning with cheating agents. *Human Toxicol* 1983; 2: 257–72.
16. Levander OA. Metabolic interactions between metals and metalloids. *Environ Health Perspect* 1978; 25: 77–80.
17. Alexander J, Dahl JE, Hongslo JK. Helse­risiko ved eksponering for kvikksølv fra amalgamfyllinger. SIFF-TOKS rapport nr. 3/88. Oslo: SIFF, 1988.

### Laboratorium for patologi

Peder Claussøns gate 5  
Postboks 6727 St. Olavs plass, Oslo 1 - Tlf. 20 33 48

**Histologiske og cytologiske prøver mottas  
Frysesnitt etter avtale**

Kjell Elgjo  
Sigvald B. Refsum d.y.

Peter Lexow  
Brynjulv Øystese

### Laboratorium for klinisk mikrobiologi

Postboks 6731 St. Olavs plass, Oslo 1  
Peder Claussøns gt. 2. Tlf. (02) 11 44 24

Bakteriologiske prøver mottas

Miklos Degré Berit Hovig  
Eirik Holten Tore Midtvedt

Spesialister i medisinsk mikrobiologi

# Tema: Arbeidsmiljø

I Tidsskriftet nr. 14–21/1989 presenteres en serie artikler om enkelte utvalgte emner innen arbeidsmedisin og arbeidsmiljø. Serien er redigert i samarbeid med Vidar Skaug og Jahn M. Nesland

## Asbest på arbeidsplassen

Forekomst av lungeforandringer blant asbesteksponerte arbeidstakere i en elektroteknisk industribedrift

Mens asbest tidligere var et meget brukt stoff som på grunn av en rekke gode egenskaper hadde stor utbredelse, er det i de senere år kommet i fokus som en uønsket bestanddel av bygningsmassen, og som offentlige myndigheter og private huseiere satser store summer på å bli kvitt. Denne artikkelen redegjør for en retrospektiv undersøkelse fra en elektroteknisk industribedrift, hvor grupper av ansatte har vært asbesteksponert gjennom lengre tid.

### Bakgrunn

Asbest er i de siste hundre år blitt mye brukt i industrien verden over på grunn av sine meget gode varme- og lydisolerende egenskaper, samt store motstandsdyktighet mot syrer og baser.

Verdens totalproduksjon av asbest (hovedsakelig i Sovjet, Canada, Syd-Afrika, Kypros, Kina og USA) var omkring år 1900 ca. 100 000 tonn, mens den i 1976 var 5,7 millioner tonn (1). Etter at man i større grad ble oppmerksom på farene ved å bruke asbest, er forbruket gått tilbake: i 1983 var produksjonen ca. fire millioner tonn. Også i Norge er bruken av asbest blitt kraftig redusert. Mens importen i 1975 var ca. 8 000 tonn, var den i 1987 bare 11 tonn (hovedsakelig til bruk i asbestement).

Ordet asbest er gresk og betyr usluttelig. Asbest er i dag fellesbetegnelsen for en rekke naturlige forekommende mineraler med fiberform og fiberstruktur, dvs. partikler hvor forholdet mellom lengde og bredde er større enn 3:1. Kjemisk består disse to stoffene av hydrerte silikater. Navnet asbest er brukt i USA og Nord-Europa; i Middelhavslandene er betegnelsen amiantos alminnelig.

Asbest inndeles i hovedformene serpentinit, som består av magnesiumsilika-

---

**Petter Faye-Lund**  
EB Telecom

**Per Holck**  
**Eirik Rutlin**  
Bedriftshelsetjenesten  
EB Eiendomsservice

Postboks 98  
1360 Nesbru

---

ter og utgjør ca. 90 % av verdensproduksjonen, samt amfibol som igjen inndeles i flere typer av jern-, natrium- og kalsiumsilikater.

I Norge har følgende typer asbest vært mest vanlige: a) krysotil («hvitastbest»), b) amosit («brunasbest»; navn etter landsbyen Amosa i Transvaal) og c) krokidolit («blåasbest»; navnet betyr ullaktig sten). De to sistnevnte har tradisjonelt blitt regnet som de «farligste». Fargene er imidlertid rettet mot det kjemiske innholdet, og «farligheten» er dels avhengig av løseligheten i lungevev, dels av fiberdimensjonen, idet de tynneste fibrer har størst evne til å fremkalle kreftsykdommer.

### Historikk

At asbest har fått den feilaktige betydningen «usluttelig», skriver seg fra Plinius d.e. (år 23–79), som hadde observert at asbesten fortsatte å brenne, tilsynelatende i det uendelige, etter at man hadde dypet den i olje. Bruken av stoffet har vært kjent i årtusener, bl.a. i keramikproduksjonen, men det er først i nyere tid at det er satt i forbindelse med lungesykdommer.

Både Agricola (1556) og Paracelsus (1567) nevner lungesykdommer blant kiselgruvearbeidere, og yrkesmedisine-

ren Ramazzini beskriver tilstander som vi kan identifisere som silikose, så tidlig som 1700.

I moderne tid begynte de første rapporter om asbestskader på medisinsk basis å komme omkring århundreskiftet (2, 3), men det ble ikke rettet stor oppmerksomhet mot disse fra myndighetenes side, på tross av at enkelte amerikanske forsikringsselskaper alt i 1911 nektet å forsikre asbestarbeidere. I 1924 ble det for første gang offentliggjort en medisinsk rapport med røntgenbilder som viste at en kvinne, som i 20 år hadde arbeidet i en asbestfabrikk, hadde utviklet en massiv lungefibrose med pleurafortykkelse (4). I en senere artikkel over samme sykdomstilfelle ble ordet «asbestose» brukt for første gang (5).

En rekke rapporter, først og fremst engelske, slo i løpet av 1930-årene fast at asbeststøv var farlig å innånde, og de samme symptomer og utviklingsformer som vi kjenner av asbestose i dag, var allerede kjent på den tid. I 1940 ble de første tilfellene av asbestose i Norden beskrevet av en norsk lege (6).

### Asbestbetingede helseskader

I 1976 kom Direktoratet for Arbeidstilsynet med forskrifter vedrørende bruk av asbest og asbestholdige produkter, samt gjennomføringen av den tekniske og medisinsk-hygieniske kontroll av miljøet hvor slike stoffer blir brukt. Et forbud fulgte seks år senere. Forskriftene retter seg både mot arbeidsgiverens og arbeidstakerens ansvars- og aktsomhetsforhold i omgang med asbest. Selv om forbruket av asbest har sunket betydelig etter dette, er det likevel gitt dispensasjon fra Arbeidstilsynet i noen tilfeller.

Felles for de forskjellige helseska-

dene er at det som oftest går lang tid fra en person kommer i kontakt med asbest, og til denne personen eventuelt utvikler sykdom som en direkte eller indirekte følge av kontakten. Dette gjelder spesielt kreftsykdommene. Det kan gå opptil 30–50 år fra den første eksponering og til sykdommen utvikler seg.

Det er vanlig å dele helseskader forårsaket av asbest inn i følgende hovedgrupper:

**Interstitiell lungefibrose.** Ytrer seg ved en økt bindevevsdannelse med nedsatt elastisitet og redusert lungekapasitet til følge. Tilstanden kan oppstå av flere årsaker, men forbindes gjerne med asbesteksponering. Derfor brukes ofte betegnelsen pulmonal asbestose.

**Pleuraforandringer.** Tilsvarende kalles denne tilstanden av enkelte for pleural asbestose; den består i en bindevevsaktig fortykkelse av pleura hvor det ofte dannes kalk som gjør at tilstanden synes godt ved røntgenundersøkelser (pleuraplaque), i motsetning til f.eks. fibrose i et tidlig stadium. Diffus eller lokal fortykkelse av pleura, eventuelt med økning av pleuravæsken, er den vanligste følgen av asbesteksponering og fører bare unntaksvis til respirasjonsbesvær (7).

**Mesoteliom.** Dette er en kreftform i bryst og/eller bukhinne som kan sies å være typisk for asbesteksponerte personer. Mens f.eks. sigarettøyking alene ikke har noen betydning for utviklingen av denne sykdommen, er det en klar sammenheng mellom asbeststøveksponering og mesoteliomdannelse. Spesielt synes kromdioxid å øke risikoen for mesoteliom.

**Bronkialcancer.** Det er påvist øket forekomst av dette hos asbesteksponerte – både røykere og ikke-røykere. Imidlertid potenserer røykingen risikoen for bronkialcancer hos asbesteksponerte – ikke bare som en additiv virkning. Risikoen for sykdom øker også her med eksponeringstiden og eksponeringsgraden (8).

### Bruk av asbest i bedriften

Vår undersøkelse har funnet sted i en elektroteknisk industribedrift i Oslo som siden århundreskiftet har produsert vannkraftgeneratorer og elektriske motorer. Asbest har vært i bruk i produksjonen som isolasjonsmateriale og som hjelpemateriale, antakelig siden tidlig i 1920-årene. Etter krigen tok bruken seg opp og var på sitt høyeste i første halvdel av 1970-tallet. I 1974 var

årsforbruket på over ni tonn, hovedsakelig vetroasbest brukt som vindingsisolasjon. Med dispensasjon fra Arbeidstilsynet ble det brukt asbest i bedriften frem til 1984.

De enkelte arbeidsoperasjonene har bestått i:

– Krymping av polhjul på generatorer ved at dette ble oppvarmet med en varmekabel isolert med asbest, før det ble montert på akselen

– Saging og sliping av vetroasbest ved produksjon av polspoler

– Bruk av asbesttråd ved lodding. Her kunne støvintensiteten være særlig sterk

– Bearbeiding av asbestplater brukt som byggemateriale

– Blanding av asbestpulver brukt som fyllstoff i visse støpemasser og lakker

– Klipping av asbestduk til isolasjon

– Reparasjon av maskiner med asbestisolasjon. Høy eksponering var det også ved reparasjon av turboladere på skip, hvor demontering av eksosmanifolden som var isolert med asbest, frigjorde særlig mye støv.

Ved de mest støvete arbeidsoperasjonene har det blitt gjort målinger av fibermengde pr. ccm luft.

### Materiale og metode

Planleggingen av undersøkelsen startet i januar 1982. I samarbeid med bedriftens ledelse, personalkontor, tillitsmannsapparat og vernetjeneste, ble arbeidstakere som hadde vært eksponert for asbeststøv i et tidsrom på mer enn tre måneder, plukket ut. På denne måten fikk bedriftshelsetjenesten henvist 205 personer, hvorav 24 var pensjonister og tre hadde skiftet arbeidsgiver. 28 personer ble ekskludert fra undersøkelsen (ikke tilstrekkelig eksponert, flyttet, ikke møtt etc.). 177 personer inngikk således i undersøkelsens første fase.

Alle deltakerne fylte ut et spørreskjema og hadde samtale med bedriftslegen. Det ble gjort en klinisk undersøkelse av hjerte og lunger. Spirometri ble utført med et Jones Pulmonaire belgspirometer tilkoblet Jones Data-mite III, som ga utskrift av de aktuelle lungefunksjoner: FVR, FEV1, FEV1 % og PEFr. Den individuelle måleverdi ble også sammenliknet med forventet gjennomsnittsverdi for personer av samme kjønn, alder og kroppshøyde som den undersøkte, utarbeidet ved Rikshospitalets lungeavdeling (9).

Eksponeringstid i måneder ble registrert for hver enkelt ut fra personal-

opplysninger, spørreskjema og samtale, basert på hele den tid vedkommende var i arbeid som ga mulighet for asbesteksponering.

Det ble foretatt en skjermbildefotografiering (100 mm) i samarbeid med daværende Statens Skjermbildefotografiering. Undersøkelsen fant sted i bedriftens lokaler høsten 1984; her møtte 165 personer.

Etterundersøkelse av personer med patologiske funn ved skjermbildefotografiering ble gjort etter henvisning ved Oslo Helseråds avdeling for lungesykdommer.

Våren 1988 ble de 177 som hadde gjennomgått undersøkelsen fire år tidligere, innkalt og undersøkt på nytt etter den samme prosedyre som i 1984. Etter et rimelig, naturlig frafall (flyttet, døde, unnlatt å møte etc.), ble spørreskjemaene besvart og klinisk undersøkelse gjort på 143 personer. Til skjermbildefotografiering møtte 139.

### Resultater

Ved undersøkelsen i 1984 ble det fra Statens Skjermbildefotografiering gitt kommentarer til i alt 36 av de undersøkte. Av disse var det 11 (6,7 %) som fremviste forandringer som kunne skyldes asbesteksponering, dvs. tegn til fibrose eller/og pleurafortykkelse. For 1988 var tallene henholdsvis 26 og 13 (9,1 %). Personer med pleurafortykkelse kun i lungetoppen(e), uten samtidig fibrose eller pleurafortykkelse i andre deler av lungene ble ekskludert. Det samme ble personer med fibrose/pleurafortykkelse og kjent tuberkulose i sykehistorien.

Antall kommentarer fra skjermbildefotografieringen er mindre i 1988 enn i 1984 på grunn av strengere kriterier (utelatt diagnoser som «aortakalk» o.l.). Personer med rent asbestrelaterte funn var hovedsakelig «gjengangere» fra 1984. En av disse møtte ikke (går til spesialist). Fire av de nye hadde kommentarer uten sikker asbestdiagnose alt i 1984; bare ett nytt tilfelle ble oppdaget.

I tabell 1 vises en del av undersøkelsesresultatene fra 1984 og 1988 for henholdsvis samtlige deltakere og for de 11/13 med asbestosefunn. På grunn av et meget lite antall kvinner (N=5, 1988), ble menn og kvinner regnet under ett.

### Diskusjon

En gruppe asbesteksponerte arbeidstakere ved en elektroteknisk industribedrift er med fire års mellomrom blitt undersøkt med hensyn til mulige lungeskader og eventuell utvikling av disse. En del av dem som hadde sluttet i

bedriften eller blitt pensjonister, er ikke inkludert. Vi må derfor regne med en viss «Healthy worker effect», og tallene vi er kommet frem til, må således betraktes som minimumsverdier.

Eventuelle dødsfall før 1984 ble ikke forsøkt registrert. I alt seks av dem som gjennomgikk undersøkelsen første gang, var avgått ved døden innen undersøkelsen i 1988 begynte; disse dødsårsakene ble kontrollert, men ingen av dem kunne settes i relasjon til asbesteksponering.

Det er rimelig å anta at røntgenbilder av lungene med stort filmformat, inklusive skråbilder, lettere avslører de tidligste tilfellene av lungefibrose og pleurafortykkelse. Vi valgte å bruke skjermbilder av praktiske hensyn, og for å vurdere spesifisiteten av skjerm-bildeundersøkelsen med tanke på asbestrelaterte lungeforandringer. Undersøkelsen kan imidlertid ikke fortelle oss noe om metodens sensitivitet,

ettersom vi hverken har en kontrollgruppe, eller kjennskap til falskt negative skjermbilder. Imidlertid har Oslo Helseråds avdeling for lungesykdommer bekreftet diagnosen «sannsynlig asbestbetingede forandringer» ved kontroll av disse forekomstene med konvensjonelle røntgenbilder og spesialistvurdering. På tross av vårt beskjedne materiale tyder dette likevel på at 100 mm skjerm-bildeundersøkelse som metode har en høy spesifisitet hos asbesteksponerte grupper.

Når vi finner tegn til asbestose hos ca. 7–9 % av de undersøkte, både i 1984 og 1988, er dette en vesentlig lavere andel enn hva man har kunne fremvise i enkelte andre undersøkelser (10, 11). Det kan ha flere årsaker: forskjellige asbesttyper, forholdsvis mindre eksponering, «Healthy worker effect», undersøkelsesmetode med submaksimal sensitivitet. Nå bedømmes vår eksponeringsgrad som lav ut fra

beskrivelsen av arbeidsoperasjonene og ut fra de støvmålinger som har blitt gjort på asbestarbeidsplassene i bedriften siden 1974. Til og med 1976 lå de yrkeshygieneiske grenseverdiene på 2–5 fibrer pr. ccm luft. Fra 1977 var kravene lavest mulig under 2 fibrer/ccm luft. Ingen av våre målinger har ligget over 1,03 fibrer/ccm luft, selv ikke ved de mest støvete arbeidsoperasjonene. Man kan ha grunn til å merke seg dette i en tid hvor skoler og arbeidsplasser stenges ved ubetydelige forekomster av asbest.

Det er likevel viktig å være klar over at verdien av fibermålinger kan være beheftet med atskillig usikkerhet. Lysmikroskopi med fasekontrast kan ikke oppdage de tynneste fibre; skal dette gjøres, må elektronmikroskop brukes (12).

På grunn av den forholdsvis store andelen av parenkymforandringer i forhold til pleuraforandringer, må vi like-

**Tabell 1** Resultatene fra undersøkelsen i 1984 og 1988. Til sammenlikning med hver gruppe er funnene til personer med asbestbetingede lungefunn oppstilt

Gjennomsnitt	1984		1988	
	n = 177	n = 11	n = 143	n = 13
Alder (år)	47,2 (24–76)	62,3 (52–74)	50,5 (28–78)	63,5 (42–78)
År siden 1. eksponering	24,2 (3–61)	33,0 (19–49)	27,9 (7–57)	35,2 (21–52)
Eksponeringstid (måneder)	202 (8–620)	326 (168–516)	195 (4–600)	307 (120–516)
Eksponeringshyppighet				
Daglig	24 (14 %)	0		1 (8 %)
Ukentlig	43 (24 %)	6 (55 %)		6 (46 %)
Månedlig	50 (28 %)	4 (36 %)		5 (38 %)
Sjeldnere	60 (34 %)	1 (9 %)		1 (8 %)
Vurdering av støvmengde				
Liten	43 (24 %)	3 (27 %)		5 (38 %)
Moderat	73 (41 %)	5 (46 %)		5 (38 %)
Stor	61 (35 %)	3 (27 %)		3 (23 %)
Røykevaner				
Aldri røykt	45 (25 %)	1 (9 %)	34 (24 %)	0
Daglig > 1 år	132 (75 %)	10 (91 %)	109 (76 %)	13 (100 %)
Antall år	25	39	15	34
Gjennomsnittlig antall sigaretter	14	21	9	15
Spirometri				
FVC	4,65 (1,6–6,8)	3,81 (3,2–5,1)	4,53 (1,7–7,0)	3,41 (1,7–5,9)
FVC i % av norm	93,3 (55–132)	88,2 (70–105)	93,2 (44–122)	75,0 (44–108)
FEV <sub>1</sub> i % av norm	+2 (–33–+18)	+2 (–8–+10)	+4 (–27–+28)	–14 (–27–+2)
PEFR i % av norm	83,4 (29–133)	77,4 (57–96)	91,1 (9–141)	76,4 (9–115)
Symptomer				
Morgenhoste	62 (35 %)	6 (55 %)	47 (33 %)	8 (62 %)
Ekspektorat	36 (31 %)	5 (46 %)	45 (32 %)	7 (54 %)
Dyspné	25 (14 %)	4 (36 %)	32 (23 %)	8 (62 %)
Sibili	50 (28 %)	5 (46 %)	50 (35 %)	8 (62 %)
Funn				
Pleuraforandringer		4		5
Fibrose		5		5
Pleuraforandringer m/fibrose		2		3



vel tro at eksponeringen kan ha vært høy i perioder ved enkelte (tidligere) arbeidsoperasjoner, uten at vi ved målinger har kunnet bekrefte dette.

Nedsatt lungefunksjon av restriktiv type er et typisk funn ved asbestose (13). I begge våre undersøkelser ble det påvist en reduksjon av både FEV og FVC hos personene med asbestrelaterte lungefunn, i forholdt til de øvrige. Dette var ogstå til dels tilfelle med PEF, selv om det var uventet lave verdier (83 % og 91 %), også hos gruppen som helhet.

Noe overraskende var det videre at en forholdsvis stor andel av den totale gruppen svarte ja på våre spørsmål om respirasjonsproblemer (hvorav noen få er angitt i tabell 1). Vår ja-andel ligger nær 50 % høyere enn tilsvarende andel i enkelte andre undersøkelser (9).

Det materialet denne studien bygger på, er lite; små, tilfeldige avvik kan således få betydelige følger. Man merker seg likevel de åpenbare forskjellene mellom gruppene med lungefunn og gruppene uten slike i begge undersøkelsene. De 11/13 utmerker seg ved

1) høyere alder; 2) lenger eksponeringstid; 3) tidspunktet for deres førstegangseksponering ligger lenger tilbake i tid; 4) de har røykt lenger og mer enn de andre, selv om det oppgitte antall sigaretter synes å ligge merkelig lavt i 1988 for begge gruppene, og 5) deres lungefunksjonsprøver er betydelig dårligere.

Noen sikker utvikling synes ikke å kunne registreres for intervallet mellom de to undersøkelsene, hvilket bekrefter det vi vet om asbestosens langsomme forløp.

#### Litteratur

1. Selikoff IJ, Lee DHK. Asbestos and disease. New York: Academic Press, 1978: 20-1.
2. Anderson AM. Historical sketch of the development of legislation for injurious and dangerous industries in England. I: Oliver T, red. Dangerous trades. New York: Dutton, 1902.
3. Auribault M. Note sur l'hygiène et la sécurité des ouvriers dans les filateurs et tissages d'amianté. Bull Insp Trav Paris 1906; 14: 120.

4. Cooke WE. Fibrosis of the lungs due to the inhalation of asbestos dust. Br Med J 1924; 2: 147.
5. Cooke WE. Pulmonary asbestosis. Br Med J 1927; 2: 1024.
6. Wolff A. Om lungeasbestose med demonstrasjon av 3 tilfelle. Nord Hyg Tidsskr 1940; 1-2: 535-41.
7. Hillerdal G. Pleural plaques in health survey material. Frequency, development and exposure to asbestos. Scand J Resp Dis 1978; 59: 257-63.
8. Sheers G, Templeton AR. Effects of asbestos in dockyard workers. Br Med J 1968; 2: 574.
9. Gulsvik A. Obstructive lung disease in an urban population. Oslo: Rikshospitalet, 1979.
10. Hilt B. Undersøkelse av forekomsten av lungeforandringer blant asbesteksponerte arbeidere i salpetersyrefabrikken ved Porsgrunn Fabrikker. Rapport 81.05 1981. Porsgrunn: Telemark sentralsjukehus, Yrkesmedisinsk avdeling, 1981.
11. Young I et al. Prevalence of asbestos related lung disease among employees in non-asbestos industries. Med J Aust 1981; 1: 464-7.
12. Hogstedt C et al. Ny rön om asbestrisker. Läkartidningen 1985; 82: 3035-9.
13. Arzt GH et al. Review of lung function in 195 patients with asbestosis of the lung. Int Arch Occup Environ Health 1980; 45: 63-79.

○

**Health effects of asbestos and other mineral fibers**

Vidar Skaug, MD  
Gunnar Mowé, MD  
Asbjørn Skogstad, Cand. real

Occupational exposure to asbestos is associated with malignant tumors in the lung and malignant mesothelioma in the pleura and peritoneum. Tumors at other sites have also been reported. The benign asbestos-related disorders are asbestosis and pleural fibrosis, effusion and plaques. Chronic bronchitis may be associated with previous asbestos exposure.

Fiber dimensions and durability are main factors for carcinogenicity. For practical reasons, long and thin fibers like asbestos should be considered carcinogenic.

The diagnosis of asbestos-related disease is based upon information on occupational exposure. Analysis of lung fiber burden supports information given by the occupational history and gives valuable information on dose-response and dose-effect relationships. Building materials with good maintainance of the surfaces do not release asbestos fibers, whereas materials subject to mechanical stress should be replaced by non-asbestos-containing materials to avoid the stipulated very low increase in cancer risk.

## Helseskader av asbest og andre mineralfibrer

Virkningene etter yrkeseksponering for asbest har lenge vært kjent i litteraturen.

Benigne asbestrelaterte sykdommer omfatter interstitiell lungfibrose (asbestose), men også fibrose, plaques og effusjon i pleura. Kronisk obstruktiv lungesykdom forekommer også. Det er overhyppighet av kreft i lunger og mesotel (pleura, peritoneum), og sannsynligvis i andre organer.

Fibrenes dimensjoner og motstand mot oppløsning i kroppsvæsker er vesentlige faktorer av betydning for kreftfremkallende virkning, men mekanismene er ikke kjent i detalj. Andre mineralfibrer med dimensjoner som asbest og som ikke brytes ned i lungevevet, mistenkes å føre til tilsvarende skadevirkninger.

Yrkesanamnesen er sentral for etiologisk diagnostikk. Bestemmelse av asbestfiberkonsentrasjon i lungevev kan være et supplement til yrkesanamnese for dokumentasjon av tidligere asbestpåvirkning, og til vurdering av dose-effekt/doserrespons.

---

Vidar Skaug  
Gunnar Mowé  
Asbjørn Skogstad  
Statens Arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Dep  
0033 Oslo 1

---

Beregninger tyder på at innånding av svært lave fiberkonsentrasjoner fører til en svak økning i risiko for å få kreft. Denne økningen er ikke målbar i epidemiologiske undersøkelser. Asbestfibrer i inneluft frigjort fra asbestholdige bygningsmaterialer representerer likevel en unødvendig eksponering. Godt vedlikeholdte plater frigir ikke fibrer, men ved mekanisk påkjenning bør de erstattes med materiale uten asbest.

Asbestsykdommene har fått allmenn oppmerksomhet her i landet bare i løpet av de siste 10–15 årene. Skade-

virkningene har lenge vært kjent i litteraturen (tab 1).

I Norge ble asbestose første gang grundig beskrevet av Wolff i 1940 (1). Asbestskader oppstår etter innånding av fibre. Asbest i drikkevann gir ikke målbar forhøyet risiko. Arbeidsmiljømyndighetene anbefalte erstatningsstoffer i 1977, og i 1985 kom bruksforbudet i arbeidslivet. Et generelt import- og omsetningsforbud kom først i 1986. Direktoratet for arbeidstilsynet registrerte nær 400 asbestrelaterte sykdommer i 1988. Dette registeret gir ikke full oversikt over problemets omfang fordi på langt nær alle meldes. Ved etterkontroll av positive skjermbilder ved tversnittundersøkelsen i befolkningen i Telemark 1982–84 ble det oppdaget 2,2 % asbestrelaterte lungefunn blant 21 483 undersøkte (2).

### Mineralogi

Asbest betegner navn på flere silikatmineraller med fiberform. Det er to hovedgrupper; serpentin- og amfibolas-

best. Krysolitt tilhører den første, mens amfibolene inndeles i fire undergrupper; kroidolitt, amositt, antofyllitt og tremolitt. Begge gruppene består av SiO-tetraedere; i serpentinasbest danner de flere lag som er knyttet sammen og igjen rullet sammen slik at det danner seg bøyelige fibrer med et sentralt hulrom. I amfibolene danner tetraedrene dobbeltkjeder som er parallelle med fiberaksen. Amfibolasbest består av typisk rette, nålformede fibrer. Asbest tåler de fleste kjemikalier, er ikke brennbar, har gode isolerende, lyd-dempende og absorberende egenskaper; den er strekkfast og lar seg veve til asbesttekstiler og er billig. Derfor har den hatt en bred kommersiell anvendelse.

Syntetiske uorganiske fibrer fremstilles industrielt oftest fra smeltet stein (steinull), glass (glassfiber) eller metallslag. De atskiller seg fra de naturlige fibrene ved at de er amorfe (uten krystallstruktur), lettere løselige i biologiske væsker, og at de brytes på tvers i motsetning til asbest, som gjerne brytes ned også på langs slik at det oppstår enda tynnere fibrer. Industriefremstilte fibrer er ofte tykkere enn asbest. Fibrer som produseres til helt spesielle industriformål, kan likevel ha dimensjoner som asbest. Syntetiske uorganiske fibrer består oftest av varierende oksidmengder av silisium, aluminium, kalsium, natrium og magnesium i tillegg til andre elementer i svært små konsentrasjoner.

### Ikke maligne tilstander

#### Asbestose

Det er lungefibrose som utvikler seg, ofte langsomt, etter langvarig og/eller intens eksponering for asbest. Latens-tiden er oftest lengre enn 20–30 år. Asbestose oppstår etter langvarig innånding av store mengder asbeststøv. Pasientene beskriver betydelige asbestpåvirkninger i arbeidssituasjoner som i dag ville være utenkelige («kunne ikke se gjennom rommet» – «luften var hvit av asbeststøv»). Luftkonsentrasjonen har ofte vært høyere enn 20–35 fibrer/ml luft (høyest tillatte konsentrasjon i arbeidsatmosfæren i dag er 0,1 fibrer/ml luft for å beskytte mot asbestkreft). Samlet eksponeringstid hos asbestosepasienter er oftest mer enn fem år, og sykdommen forekommer fortsatt i dag hos isolatører, asbest/sementarbeidere, reparatører, skipsverftarbeidere, rørleggere og maskinister.

Sykdommen utvikler seg relativt sakte over lang tid etter eksponering. I løpet av oftest mange år oppstår en gradvis økende dyspné med ventilasjonsinnskrenkning (hovedsakelig res-

**Tabell 1** Helsekader av asbest. Historiske årstall

1899 Murray	Ved obduksjon påvist lungefibrose hos asbesteksponert
1927 Cooke	Innførte betegnelsen «asbestosis»
1947 Merewether	Ved obduksjon påvist 13,2 % lungekreft hos asbestosepasienter
1955 Doll	Sammenheng mellom asbesteksponering og lungekreft
1960 Wagner	Sammenheng mellom asbesteksponering og malignt mesoteliom

triktiv). Sigarettøyk forverrer asbestosen. Endestadiet kan være en betydelig og invalidiserende kronisk respiratorisk insuffisiens.

De tidligste morfologiske forandringer sees oftest i underlappene. Sentralt i patogenesen er fibrenes evne til positivt kjemotakse for nøytrofile granulocytter og makrofager distalt i luftveiene. Alveolare makrofager fagocytterer mineralfibrer i sin helhet når lengden er  $<5\mu\text{m}$ . Fibrer  $>5\mu\text{m}$  fagocytteres ikke fullstendig, og ved en slik «frustrert fagocytose» frigjøres en rekke enzymer og betennelsesmediatorer uten at cellene dør (3). Fibrene elimineres svært langsomt fra lungene og opprettholder derfor en lavgradig betennelsesreaksjon hvor reparasjon (kollagendannelse) dominerer over den initiale betennescellereaksjonen («asbestalveolitt»). Fibrer transporteres også direkte til interstitiet omkring bronkiene hvor de forårsaker lokal fibrose. Fibrosen er ujevnt fordelt også innen lungesegmentene og mer alvorlig uttalt jo lengre latenstid og jo større fiberdeponering i lungevev. Fibrenes samlede overflate er av stor betydning for fibrosegrad.

#### Pleuraeffusjon (asbestpleuritt)

Det er en av de tidligste kliniske manifestasjonene etter asbestpåvirkning (4). Diagnosen stilles på grunnlag av yrkesanamnesen. Undersøkelse av pleuravæsken bidrar til å utelukke andre tilstander. Den kan være forbigående og pasienten merker det knapt, men kan også gi symptomer slik at pleura-tapping blir nødvendig.

#### Pleuraplaques

Det er hyaline cellefattige opphøyninger i pleura parietale. De oppstår oftest

på laterale og bakre deler av thorax samt på diafragmaakuplene, og er skarpt avgrenset mot omgivelsene med uregelmessige konturer og overflater. Hyppigheten øker med økende latenstid fra første gangs eksponering. Etter 10–20 år får de kalkavleiringer og erkjennes lettere ved røntgenundersøkelse. De fleste oppdages likevel først ved obduksjon. De fører vanligvis ikke til symptomer. Typiske plaques er entydige merker på tidligere eksponering for mineralfibrer. I Norge er det først og fremst asbest. I andre land finnes også andre helseskadelige mineralfibrer i jordsmonnet, og det forekommer derfor endemiske områder med pleuraplaques. Pleuraplaques er også registrert hos personer som bor i nærheten av asbestindustri eller hos familiemedlemmer til asbestarbeidere.

Patogenesen er ukjent. Pleuraplaques utvikler seg ikke til malignt mesoteliom. Asbesteksponerte personer med pleuraplaques har derfor ikke høyere risiko for å få malignt mesoteliom enn asbesteksponerte uten pleuraplaques.

#### Kronisk obstruktiv lungelidelse

Det er en hyppig tilstand i befolkningen og det er derfor vanskeligere å påvise sammenhengen med tidligere asbestpåvirkning. En del kliniske og patologisk anatomiske observasjoner passer godt med at asbest har etiologisk betydning for utvikling av kronisk obstruktiv lungesykdom (4).

#### Maligne asbestrelaterte sykdommer Malignt mesoteliom

Det er en signalcancer for asbest fordi den relative risiko øker 100–500 ganger hos yrkeseksponerte. Det er fortsatt en sjelden tumorform i Norge, selv om den i løpet av de siste 10–15 årene er fordoblet til åtte pr. million hos menn. 50–80 % av pasienter med malignt mesoteliom oppgir at de har vært utsatt for asbestpåvirkning. Insidensen øker eksponentielt med tiden fra første eksponering, og latenstiden er fra 20 til 60 år, uavhengig av eksponeringsdosen. I Norge er det betydelige regionale forskjeller i insidens (5). Hyppigheten er størst i områder hvor det fantes skipsverft og annen asbestbrukende industri før 1950. Malignt mesoteliom finnes også i befolkningsgrupper hvor spesielle mineralfibrer (erionitt) er en bestanddel av berggrunnen (vissé deler av Tyrkia). Dose-ene som forårsaker malignt mesoteliom, er lavere enn for asbestose og lungekreft. Tumor er beskrevet hos familiemedlemmer til asbestarbeidere og hos husdyr utsatt for asbest i miljøet.

Eksponering for blåasbest gir malignt mesoteliom, men krysotilfibrer alene synes ikke å gjøre det. Syntetiske uorganiske fibrer har heller ikke gitt malignt mesoteliom hos mennesker. Slike undersøkelser må likevel vurderes i lys av at latenstiden ved mesoteliom er lang og at observasjonstiden for noen av produksjonsbedriftene kan være for kort. Dyreforsøk (intratrakeal instillasjon) viser at i tillegg til kromidolitt kan både krysotil og syntetiske uorganiske fibrer føre til malignt mesoteliom.

Klinisk oppdages tumor sent (6). De tidligste symptomene ved malignt mesoteliom i pleura er oftest brystmerter og dyspné. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, tilkommer pleuraeffusjon, hoste og vekttnap. Tidlige symptomer ved peritoneal lokalisasjon er magesmerter og øket bukromfang. Etter hvert tilkommer vekttnap, ascites og anoreksi. Diagnosen stilles på grunnlag av kliniske funn, røntgenundersøkelse og histologi. Det er flere histologiske varianter, og biopsi alene kan være utilstrekkelig for en sikker diagnose. Overlevelsen er sjelden mer enn 2–3 år.

### Lungekreft

Lungekreft er den hyppigste kreftform blant asbesteksponerte. Verken forløp eller histologisk type er karakteristisk for asbest som etiologisk faktor.

Tobakkryk virker sammen med asbest, slik at risikoen for å få lungekreft øker til mer enn summen av risikoene for hvert stoff. Asbesteksponerte isolatører har fem ganger høyere risiko for å få lungekreft. Det gjelder både røykere og ikke-røykere. Den kombinerte virkningen av asbest og tobakkryk øker risikoen 50 ganger. Risikoen for å få lungekreft øker jevnt opp til syv ganger ved tidsperioden 35–40 år etter første eksponering, og avtar deretter igjen. Denne tilleggsrisikoen er uavhengig av alder ved første eksponering. Antall krefttilfeller øker lineært med økende eksponeringsgrad. I USA forventes omkring 130 000 nye tilfeller av asbestrelatert kreft, hvorav 75 000 lungekreft, i løpet av 1985–2009 (7).

### Andre kreftformer

Enkelte epidemiologiske undersøkelser viser overhyppighet av kreft i gastrointestinaltractus, nyre og larynx (8). Non-Hodgkin-lymfomer har sporadisk vært rapportert. Det er ikke allmenn enighet om hvor stor betydning asbest har for slike kreftformer.

### Kreftmekanismer

Mineralfibrers evne til å forårsake kreft er i betydelig grad relatert til deres dimensjoner. Når vi injiserer mineralfibrer i brysthule eller bukhule hos smånagere, oppstår det lokale svulster, oftest av typen malignt mesoteliom, når fibreene er smalere enn 0,25  $\mu\text{m}$  og lengre enn 8  $\mu\text{m}$  (9). Krefttrisikoen avtar med økende bredde og avtakende lengde. En annen forutsetning er at fibreene er motstandsdyktige mot nedbryting i kroppsvæsker. Andre fiberegenskaper enn lengde og bredde kan også ha betydning.

Samvirkningen mellom asbest og sigarettøyk kan tenkes å skyldes at sigarettøykens tjærestoffer absorberes til fibreens overflate, etter interaksjon med lipidkomponentene i epitelets slimlag. Karsinogener i sigarettøyk transporteres derved lettere inn i respiratorisk epitel når fibreene blir fagocyttert (10). Det er ingen sammenheng mellom asbest og sigarettøyk for utviklingen av malignt mesoteliom.

Asbest har promotoregenskaper (10), og såkalte epigenetiske virkningsmekanismer har vært postulert. Det er først i de senere årene at asbestens genotoksiske virkning er dokumentert. Den fører til malign celletransformasjon in vitro (11). Amfibolasbest virker direkte inn på mitosen i mesotelceller i kultur. Den danner addukter med DNA og forårsaker kromosomabberasjoner. Argumenter for asbest som komplett karsinogen er også satt frem. Teorier for mekanismer ved asbestbettinget lungekreft involverer også frie radikaler, karsinom utviklet fra «asbestarr» i lungevevet og «fremmedlegemekarsinogenese» uten at disse er riktig forstått.

### Andre mineralfibrer

Syntetiske, uorganiske fibrer (glassfiber, steinull) kan også forårsake lungefibrose og svulster eksperimentelt. De har dessuten gitt genskade og malign transformasjon in vitro (11). I 1970-årene startet et stort prosjekt for å utrede skadevirkningene av syntetiske mineralfibrer hos ansatte i produksjonsindustrien. En svak, men sikker overhyppighet av lungekreft kunne tilbakeføres til industriens tidligste produksjonsår (12). En mulig forklaring kan være manglende støvdempning på den tiden, men tolkningen vanskeligjøres av faktorer som man ikke hadde kontroll over. Spørsmålet om den kreftfremkallende virkning av fibreene som ble påvist i produksjonsindustriens tidligste år, er derfor ikke helt avklart. Med dagens eksponeringsnivåer i produksjonsindustrien foreligger det sann-

synligvis ikke øket risiko for kreftutvikling. Fibrene i denne typen industri er oftest tykkere (større enn 1  $\mu\text{m}$ ) enn asbest. Tykke fibrer forårsaker vanligvis ikke kreft, men derimot hud- og øyeirritasjon. I brukerindustrien hvor eksponeringsnivåene ofte kan være høyere, er det heller ikke påvist øket kreftisiko. Det kan likevel være forskjeller mellom produktene slik at hvert produkt bør vurderes for seg. Spesielt har dyreforsøk med gruppen keramiske fibrer gitt grunn til at kreftisiko bør utredes nærmere. I løpet av de senere årene er det dukket opp nye fiberprodukter, såkalte komposittmaterialer. Her bør fiberdimensjoner og helsefare utredes i produksjonsindustrien.

### Påvisning av asbestfibrer i lungevev

Asbestfiberinnholdet i lungevev avspeiler kumulert eksponering for amfibolasbest (13). Krysotil som innåndes, kan ikke vurderes ved å kvantitere denne «interne dose» fordi slike fibrer sjeldnere deponeres i lungeparenkymet. De er også mindre tungtløselige enn amfibolasbest. Ved analysen betyr antall fibrer mest for sykdomsutvikling. Biologisk aktive mineralfibrer er så tynne at mange av dem ikke oppdages i lysmikroskop. De må derfor telles ved hjelp av elektronmikroskop. Den kvalitative bestemmelsen benytter seg av mikroanalytiske teknikker (røntgen- og elektrondiffraksjonsanalyse). Lungevevet må først dekomponeres ved hjelp av foraskningsteknikker som skåner mineralfibreene. Til det trenges vanligvis mer lungevev enn biopsimateriale, f.eks. i form av lungeresektat eller obduksjonsmateriale. Mindre biopsier kan også analyseres, men metoden er ikke kvantitativ, og feilkilder pga. regionale forskjeller i asbestfiberkonsentrasjoner er større.

Asbestfibreene kvantifiseres i antall pr. gram tørt lungevev. Vanligvis finner vi følgende konsentrasjoner hos personer med opplysninger om yrkeseksponering; yrkeseksponerte lett grad: oftest høyere enn én million/gram tørt vev; yrkeseksponerte moderat grad: 2–10 millioner. Pasienter med asbestose har vært eksponert i moderat grad eller høyere. Ved malignt mesoteliom finnes konsentrasjoner svarende til lett yrkeseksponering, men også i grenseområdet til «ikke yrkesmessig eksponert» (14). Ved asbestrelatert lungekreft er konsentrasjonene høyere.

Asbestlegemer sees oftest etter yrkeseksponering for amfiboler, og de dannes ved at fibrer lengre enn 10  $\mu\text{m}$  utsettes for fagocytose og får et jernproteinlag. De kan sees ved lysmikro-

skopi av histologiske snitt, i ekspektoratprøver eller i bronkoalveolar skyllevæske, men sees enda bedre ved hjelp av elektronmikroskopiske teknikker. Antallet reflekterer bare delvis yrkeseksponeringen. Funn av asbestlegemer betyr heller ikke nødvendigvis at pasienten har asbestrelatert sykdom.

### Helserisiko ved lave asbestkonsentrasjoner

Hvilken risiko utsettes barn og voksne for når de innånder asbest i lave konsentrasjoner, for eksempel frigjort fra bygningsmaterialer innendørs? Spørsmålet lar seg ikke besvare ved hjelp av epidemiologiske undersøkelser fordi antall personer som trenges i denne sammenheng er så stort at undersøkelsen praktisk ikke lar seg gjennomføre. Risikoen er altså ikke målbar. Beregninger over forventede asbestrelaterte sykdommer i denne sammenheng baserer seg derfor på ekstrapoleringer fra høydoseeksponeringer, til konsentrasjoner som er 500–1000 ganger lavere. En forutsetning for beregningene er at det ikke finnes en terskel for eksponering som fører til asbestrelatert kreft. Både for lungekreft og malignt mesoteliom står dette spørsmålet åpent. En undersøkelse viser asbestfiberkonsentrasjoner i lungevev ved malignt mesoteliom som overlapper referansegruppens verdier, og det taler for at det ikke er terskel for malignt mesoteliom (14). Det er også kliniske observasjoner på malignt mesoteliom som er oppstått etter svært kortvarige, indirekte eksponeringer.

Beregninger tyder på at økningen i kreftrisikoen pga. asbest i slike konsentrasjoner er svært lav. Det er blitt gjort sammenlikninger med risiko pga. passiv røyking eller spising av grillt mat, hvor beregningene naturlig nok også er beheftet med usikkerhet.

Asbestkonsentrasjonene i inneluft er altfor lave til å forårsake asbestose, sannsynligvis også plaques, selv etter livslang eksponering.

### Overvåking og forebyggelse Tidligere asbesteksponerte arbeidere

Epidemiologiske undersøkelser har gitt god informasjon om sykdomspanoramaet hos gruppen yrkesasbesteksponert som helhet, med positive konsekvenser i form av forbedret arbeidsmiljø. Aktiv oppfølging med informasjon og røykeavvenningstiltak kan redusere antall asbestrelaterte krefttilfeller med størst gevinst i gruppen hvor asbesteksponering har vært høy og hvor tobakkforbruket fortsatt er høyt.

I Norge i dag er det asbestsaneringsarbeidere som påvirkes av asbest i sitt arbeid. Denne virksomheten er svært godt regulert i forskrifts form fra Direktoratet for arbeidstilsynet for å forhindre asbestsykdommer. Den medisinske overvåking av denne yrkesgruppen må vurderes i lys av slike endrede eksponeringsforhold, og derved lavere kreftrisiko. En nylig svensk undersøkelse av skipsverftarbeidere (N = 3 902) utsatt for lave asbestkonsentrasjoner i yrket viste at de ikke har øket risiko for lungecancer i dag (15). Andre undersøkelser viser mangedobling av risikoen. Problemet er ofte å vite hvilke konsentrasjoner de har vært utsatt for. Arbeidstakere utsatt for større asbestkonsentrasjoner, bør følges opp som ledd i en epidemiologisk overvåking, men også fordi vi går inn i en tid hvor diagnostiske og terapeutiske muligheter utvikler seg raskt.

### Eksponeringskilder

Helseskadelige virkninger av asbest kan i dag bare unngås ved forebyggende tiltak. Man regner med at asbest vil bli erstattet av andre materialer i sin helhet i vårt land. Asbestproblemet i dag ligger i produkter som allerede er i bruk, først og fremst i bygningsmaterialer, bremseklosser og isolasjonsmaterialer.

Asbest kan frigjøres til inneluften fra ventilasjonskanaler eller defekte veggplater med asbest. Asbeststøv kan frigjøres i enda høyere grad under riving av slikt materiale. I forbindelse med asbestkartlegging og sanering ble det i 1988 analysert omkring 800 materialprøver ved Statens arbeidsmiljøinstitutt, som er ett av mange laboratorier som utfører slike analyser.

Asbestholdige bygningsplater skal være godt vedlikeholdt slik at inneluften ikke forurenses unødvendig. Derksom lokale forhold tilsier at de skal fjernes, for eksempel ved vannskade, åpenbare sprekker eller at de utsettes

for mekanisk påvirkning, må rivningsarbeidet (i henhold til forskrifter) gjennomføres slik at det også er kontroll av forurensningen til omgivelsene.

### Litteratur

1. Wolff Aa. Asbestosis pulmonum. Nord Hyg Tids 1949; 21: 1–48.
2. Hilt B, Lund-Larsen PG, Lien JT, Langård S. Asbesteksponering og asbestbetingede lungefunn; en tverrsnittsundersøkelse i Telemark. Tidsskr Nor Lægeforen 1984; 104: 2518–20.
3. Skaug V, Davies R, Gylseth B. In vitro macrophage cytotoxicity of five calcium silicates. Br J Ind Med 1984; 41: 116–21.
4. Becklake MR. Asbestos-related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. Am Rev Resp Dis 1976; 114: 187–227.
5. Mowé G, Gylseth B. Occupational exposure and regional variation of malignant mesothelioma in Norway 1970–1979. Am J Ind Med 1986; 9: 323–32.
6. Ribak J, Lillis R, Suzuki Y, Penner L, Selikoff IJ. Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: clinical presentation, diagnosis and causes of death. Br J Ind Med 1988; 45: 182–7.
7. Lilienfeld, Mandel JS, Coin P, Schuman LM. Projections of asbestos-related disease in the United States, 1985–2009. I. Cancer. Br J Ind Med 1988; 45: 283–91.
8. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidmann H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada. Ann NY Acad Sci 1979; 330: 91.
9. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Kent E. Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 587–97.
10. Craighead JE, Mossman BT. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. N Engl J Med 1982; 306: 1446–55.
11. Mikalsen SO, Rivedal E, Sanner T. Morphological transformation of Syrian hamster embryo cells induced by mineral fibers and alleged enhancement of benzo (a)pyrene. Carcinogenesis 1988; 9: 891–9.
12. Walton WH. Man-made mineral fibers in the working environment. Ann Occup Hyg 1987; 31:4B.
13. Gylseth B, Mowé G, Wannag A. Fiber type and concentration in the lungs of workers in an asbestos cement factory. Br J Ind Med 1983; 40: 375–9.
14. Mowé G, Gylseth B, Hartveit F, Skaug V. Fiber concentration in lung tissue of patients with malignant mesothelioma. Cancer 1985; 56: 1089–93.
15. Sandén Å, Järholm B. Cancer mobility in Swedish shipyard workers 1978–1983. Int Arch Occup Environ Health 1987; 59: 455–62.

○

# Yrkesrelatert støvlungesykdom og Arbeidstilsynets røntgenkontroll

Direktoratet for arbeidstilsynet mottar lovbestemte legemeldinger om yrkesykdom. Etter mottatt melding om mulig støvlungesykdom innkalles røntgenbilder.

Thoraxrøntgenogrammer av støvlungemistenkte arbeidstakere granskes fortløpende av direktoratets to røntgenkonsulenter. Røntgenfunn blir beskrevet og klassifisert etter det internasjonale ILO-systemet.

Materialet i denne artikkel er samlet gjennom  $\frac{3}{4}$  år og omfatter 177 meldte tilfeller av støvlungesykdom. Av disse hadde 162 hovedsakelig vært utsatt for asbest, og positive funn ble gjort hos 78 % av disse. Av de positive hadde 96 personer utelukkende parietale pleuraforandringer, såkalte plaques, mens 21 hadde forandringer av den viscerale pleura med fibrose i tilstøtende lungevev. Fem personer hadde utelukkende pulmonale forandringer, og fire hadde lungeforandringer med samtidig pleura-plaques. En pasient hadde mesoteliom.

Asbestrelaterte røntgenfunn kan gjøres i vidt forskjellige yrkesgrupper, også slike hvor man primært ikke ville vente dem. Bedre yrkesanamnese i legenes meldinger er nødvendig for mer nøyaktig kartlegging av utbredelsen hos de ulike arbeidstakere.

Yrkesbetinget lungesykdom i form av silikose hos stein- og gruvearbeidere utsatt for kvartsstøv er velkjent (1). Lungesykdommer fremkalt av asbest har fått oppmerksomhet først og fremst de siste 10-15 år, til tross for at de har vært kjent i flere decennier. Asbestrelaterte sykdommer forekommer i mange forskjellige yrker (2). I tillegg til den store gruppe arbeidstakere utsatt for kvarts og asbest, har vi her i landet arbeidstakere som er eksponert for karbon (kullgruver på Svalbard, grafitt-

---

Arne Borgersen  
Harald Østensen  
Rolf Hanao  
Direktoratet for arbeidstilsynet  
Postboks 8103 Dep.  
0032 Oslo 1

---

gruve på Senja) (3), talkum, oljetåke (4) og enkelte andre stoffer. De eksponerte personer kan ha typiske lungeforandringer.

I denne artikkel gis en oversikt over hvordan Direktoratet for arbeidstilsynets røntgenkontroll av de meldte støvlungetilfeller fungerer, og hvilke funn som ble gjort ved en fortløpende registrering gjennom en tilfeldig valgt periode på  $\frac{3}{4}$  år.

## Kontrollbedømmelse av meldte støvlungetilfeller

Ifølge gjeldende bestemmelser om forebygging av støvlunger (5-7) skal

---

**Tabell 1** Direktoratet for arbeidstilsynet. Bedømte meldte tilfeller av støvlungesykdom 1/10 1986-1/7 1987. Totalt antall og asbesteksponerte. Aldersfordeling

---

Alder	Totalt	Asbesteksponerte
20-30	2	2
30-40	9	9
40-50	15	12
50-60	58	55
60-70	68	61
70-80	24	22
80-90	1	1
Sum	177	162

---

arbeidsgiver sørge for røntgenundersøkelse av støvutsatte arbeidstakeres lunger hvert tredje år. Røntgenundersøkelsen skjer vanligvis i røntgenavdeling, lungeavdeling, diagnosetasjon eller ved Statens helseundersøkelser. Enkelte bedriftshelsetjenester har eget røntgenutstyr. Bedriftslegene i samarbeid med involverte spesialister må ta standpunkt til hvilke tilfeller som kan være støvlunger. Alle nye sikre eller suspekke støvlungetilfeller skal meldes til Direktoratet for arbeidstilsynet. Alle leger har meldeplikt etter arbeidsmiljølovens paragraf 22. Fra og med 1988 skal meldende lege sende røntgenbilder sammen med meldingen. Før har Direktoratet innkalt bildene etter å ha mottatt meldingen. Det skal være thoraxbilde i fullformat, minst front- og sidebilde - ved mistanke om asbestrelatert lungesykdom helst også til skråbilde i fullformat. Opplysninger om støvtype, varighet av eksposisjon og andre relevante data om arbeidsmiljøet, og meldt sykdom skal fremgå av yrkessykdomsmeldingen. De innkomne røntgenogrammene blir gransket av Arbeidstilsynets to røntgenkonsulenter i fellesskap, beskrevet og klassifisert etter ILO-systemet (8-10). Dette er et internasjonalt anvendt system for gradering av røntgenologiske lungeforandringer ved pneumokoniose etter utseende, størrelse og utbredning. Pleuraforandringer graderes etter tykkelse og utstrekning langs thoraxvegg og på diafragma. Forkalkninger og andre røntgenfunn blir også registrert.

## Materiale og metode

Thoraxrøntgenogrammer av i alt 178 personer er gransket, 177 menn og én kvinne. Kvinnen som var 73 år gammel, er ikke tatt med i tabellene, da hun ikke var arbeidstaker, men husmor. Hun hadde i en årrekke vasket

**Tabell 2** Bedømte meldte tilfeller av støvlungesykdom med eksponeringstid for asbest. n = 162

Funnkategori	Eksponeringstid			Sum
	1 år	1–5 år	≥ 5 år	
Pleural (pleuraplaques)	2	5	89	96
Pulmonal	0	0	5	5
Pulmonal og pleural <sup>1</sup>	0	2	3	5
Pleuro-pulmonal	0	1	20	21
Ingen relevante funn <sup>2</sup>				35

<sup>1</sup> I denne gruppen var det en pasient med mesoteliom

<sup>2</sup> For denne gruppen har vi ikke registrert eksponeringstiden

tøy for mann og sønn som arbeidet i en asbestutsatt industri. Aldersfordelingen fremgår av tabell 1 og viser at de aller fleste (151) var over 50 år, den største gruppen mellom 60 og 70 år.

Materialet omfatter alle meldte tilfeller undersøkt av røntgenkonsulentene fortløpende i tidsrommet 1/10 1986 – 1/7 1987. I materialet er inkludert to støvlungekasus som var kjent fra før, ellers består det av førstegangs bedømte, altså tilfeller som er meldt Arbeidstilsynet for første gang.

Av de undersøkte hadde 162 hovedsakelig vært utsatt for asbest. Blant de øvrige 15 hadde ti vært utsatt for kvarts, tre for grafitt, én for oljetåke og én uten angitt eksposisjon (tab 2). Pneumokoniose ble påvist hos seks av de kvartseksponerte og to av de grafitt-

eksponerte. De to øvrige viste forandringer som antas ikke å ha relasjon til yrkesmessig støveksposering. Akkurat i den valgte registreringsperiode var andelen av ikke-asbestrelaterte støvlungetilfeller uvanlig lav.

Siden gruppen asbesteksponerte var den største, har vi i denne oversikten tatt for oss denne.

Vi har inndelt våre funn i følgende grupper:

– *Pleuraforandringer (pleuraplaques)* er lokaliserte fibrøse fortykkelser på pleura parietalis, altså på innsiden av brystveggen eller på diafragma, men ikke på selve lungen. Disse er patologisk-anatomisk gulhvite, velavgrensede forhøyninger. De inneholder ofte kalk (11) (fig 1), og sees da som hvite striper på røntgenbildene.

– *Lungeforandringer alene, pulmonal asbestose.* Dette er såkalt fibrose, økte interstitielle irregulære og stripeformede fortetninger som i og for seg har et uspesifikt utseende, men med særegenheter som basal lokalisasjon og ofte uskarp avgrensning av hjerte og diafragma (12). Sammen med positiv yrkesanamnese representerer disse en høy grad av sannsynlighet for at det foreligger en pulmonal asbestose (fig 2).

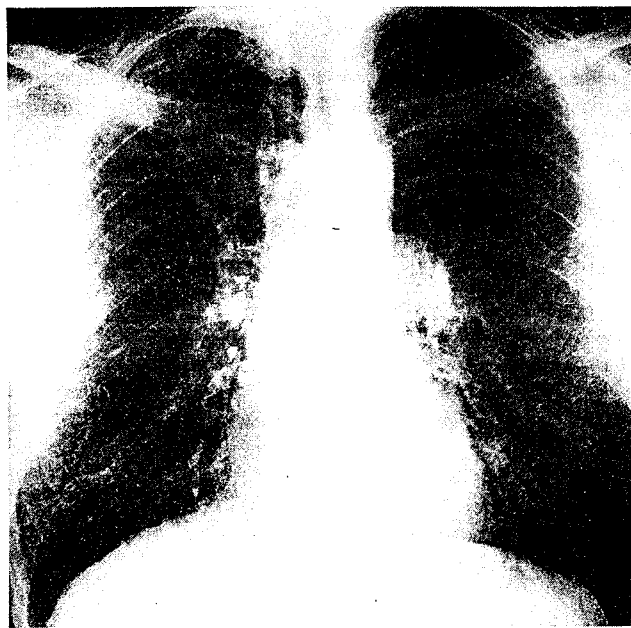
– Oftest er slik pulmonal asbestose kombinert med pleuraplaques. Vi betegner dette *pulmonal og pleural asbestose* (fig 3).

– *Pleuro-pulmonal asbestose.* Dette er vår betegnelse på en spesiell form for asbestforandringer hvor det foreligger en diffus, uskarpt avgrenset fortykkelse av selve pleura visceralis. Fortykkelsen synes å være resultat av en asbestindusert eksudativ pleuritt (13). En slik pleuritt kan ofte forløpe asymptomatisk, men etterlater seg spor i form av utfylt sinus og visceral pleura fortykkelse med adheranser. Adheransene ser ut til å kunne strekke seg også inn i lungen med karakteristisk vifteformet utbredelse av fibrøse drag som stråler fra pleura og inn i lungeparenkymet (fig 4). Med fibrose følger skrumpning, og i noen tilfeller kan en liten del av lungen med adherent pleura rulle seg sammen til en såkalt «rundatelektase» (14, 15).

– *Tumor.* Mesoteliom i form av svær pleura fortykkelse med eller uten eksu-



**Figur 1** 73 år gammel kvinne. Vasket asbestbefengt arbeidstøy fra 16 til 24 års alder. Pleuraplaques med kalk begge flanker (sorte piler) og diafragma (hvit pil). Innlagt pacemaker. Skråbilde



**Figur 2** 53 år gammel snekker. Saget eternittplater med betydelig støvutvikling. Ikke brukt maske. Utbredt lungefibrose, særlig midtre og basale felter. «Honeycombing» og «shaggy outline» av hjerte og diafragma. Ikke spesifikt, men forenlig med pulmonal asbestose



**Figur 3** 71 år gammel rørlegger. Yrkesaktiv i 40 år. Basal lungefibrose med uskarp hjertekontur. Pleuraplaques på thoraxveggen, særlig venstre (piler) og forkalket plaque på venstre diafragma. Pulmonal og pleural asbestose. NB! Ikke utfylt sinus



**Figur 4** 63 år gammel rørlegger. Skjæring av eternittør og bruk av asbestgarn ved skjøting av rør. Høyresidig diffus pleurafortykkelse med utfylt sinus, opptrukket diafragma og brede, fibrøse drag vifteformig inn i parenkymet, «kråkeføtter» (sort pil). Pleuro-pulmonal asbestose. I tillegg venstresidig pleuraplaque (hvit pil). Skråbilde

dat, eller primær lungetumor eventuelt sammen med andre asbestinduserte forandringer.

### Resultater

Tabell 2 viser de røntgenologiske funn hos de 162 asbesteksponerte. 35 (22 %) hadde ingen relevante lunge- eller pleuraforandringer, men var meldt på grunn av usikkerhet eller feiltolkning hos primærtyderne. Av de 127 med positive funn hadde 96 utelukkende pleuraforandringer. Pleuro-pulmonal asbestose utgjør den nest største positive gruppe (21 tilfeller). Den ene pasienten med mesoteliom var en 54 år gammel bygningsarbeider som hadde vært i asbesteksponert arbeid i mange år. Pasienten hadde en stor, tumorliknende fortetning og dessuten tegn til både pleural og pulmonal asbestose.

Den tid den enkelte har vært eksponert for asbest, er relatert til røntgenfunnene (tab 2). Det bør bemerkes at bare ti av de 127 har vært eksponert mindre enn fem år.

### Diskusjon

Arbeidsmiljø og yrkesmedisin har i de senere år vært gjenstand for økende interesse både ute i verden og her hjemme. Blant de mest omtalte yrkessykdommer er de som skyldes inhalasjon av støv. Disse kan gi synlige lunge- og/eller pleuraforandringer med funksjonsnedsettelse og eventuelt klinisk sykdom.

Fra gammelt av er silikose den best kjente støvlungesykdom i Norge. Flest

tilfeller av støvlunger ble i perioden 1933–37 meldt fra yrkesgruppene gruvearbeidere, støperiarbeidere, porselensarbeidere, tunnelarbeidere og smelteverksarbeidere (1). Antall meldte tilfeller av nyoppdaget silikose er gått ned med årene. Forebyggende tiltak er i mange bransjer blitt vesentlig bedre. Men fortsatt mottar Direktoratet for arbeidstilsynet meldinger om nye tilfeller av silikose.

Når det gjelder asbest, er det bare i de siste 10–15 år man i økende grad har tatt konsekvensen av kunnskapen om asbeststøvet farer. Tidligere har mange arbeidstakere i ulike yrker som rørleggere, isolatører, elektrikere, bygningsarbeidere og bilmekanikere intetanende pustet inn det farlige støvet. Nå, 20–40 år etterpå, ser vi følgene av dette på lungebildene. Ikke bare hos arbeidstakeren selv, men noen ganger også hos familiemedlemmer som har stelt med støvfylte arbeidsklær.

Vi har som ventet funnet at de langt fleste som blir meldt som yrkessykdomstilfeller, er eldre arbeidstakere. Dette gjenspeiler det faktum at asbestforandringene utvikler seg langsomt med latenstid på 20–40 år. Våre tall viser dessuten at 91 % har vært eksponert mer enn fem år (tab 2).

Den største næringsgruppen blant bedømte støvlungetilfeller er industri, den nest største bygg og anlegg. Vårt materiale viser imidlertid at yrker hvor man normalt ikke skulle forvente det, også frembringer tilfeller av asbestrelatert lungesykdom. En gårdbruker som

har skåret asbestplater til isolasjon i sin driftsbygning, eller en fisker som har varmet seg på den asbestisolerte pipa i styrehuset, kan begge ha pleuraplaques. Arbeidsform og eksposisjonstid er i det enkelte tilfelle ofte utilstrekkelig beskrevet i yrkessykdomsmeldingen. Bare meldende lege, oftest bedriftslegen, kan spørre arbeidstakeren om tidligere arbeid med mulighet for støveksposisjon, varighet og tidsrom, men dette blir ofte glemt. Ofte savner man opplysninger om arbeidets art. Betegnelser som «reparatør» eller «sjåfør» er utilstrekkelige. Arbeidstilsynets meldingsskjemaer gir imidlertid lite rom for slike opplysninger, og det arbeides med å gjøre disse mer detaljerte.

Vi fant et relativt høyt antall av pleuro-pulmonal asbestose (21 tilfeller). Denne form indikerer en viss aktivitet i forhold til både inaktive plaques og «fibrøse» lungefortetninger, idet den forutsetter at det på ett eller annet tidspunkt har foreligget en mer eller mindre symptomgivende asbestindusert eksudativ pleuritt (13).

Direktoratet for arbeidstilsynet har drevet kontrollbedømmelse av støvlungetilfeller i over 50 år. Først i de senere år har vi systematisk brukt ILO-koding.

Støvlungekontrollen kan hjelpe oss til å kartlegge pneumokoniosenes utbredelse og graden av lunge-/pleuraforandringer innen de forskjellige yrker og bedrifter. I denne oversikt har

→



vi ikke gradert funnene etter ILO-skjemaets skala. Det er nødvendig for å kunne sammenlikne resultatene for det enkelte tilfelle fra gang til gang – f.eks. om det er skjedd progresjon i løpet av en fem års periode. Vi håper å komme tilbake med en slik undersøkelse senere.

#### Litteratur

1. Bruusgaard A. Pneumokoniose i Norge gjennom 25 år. I: Festskrift til Karl Evang ved 60-års dagen. Oslo: Gyldendal, 1962, 152–9.
2. Hilt B, Lien JT, Lund-Larsen PG, Lund K, Langård S. Asbestos-related findings in chest radiographs of the male population of the county of Telemark, Norway. A cross sectional study. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 567–73.
3. Hanoa R. Helse- og arbeidsmiljø i en gruvebedrift. Helsetjenesten ved A/S Skaland Grafittverk. Oslo: Universitetsforlaget, 1985.
4. Skyberg K, Rønneberg A, Kamøy J-I, Dale K, Borgersen A. Pulmonary fibrosis in cable plant workers exposed to mist and vapor of petroleum distillates. *Environ Res* 1986; 40: 261–73.
5. Forebyggelse av silikose i bergverk. Kgl.res. av 1. oktober 1937. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1937: Bestillingsnr. 134.
6. Forebyggelse av støvlunger. Veiledning. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1974: Bestillingsnr. 140.
7. Asbest. Forskrifter fastsatt 9. desember 1976. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1976: Bestillingsnr. 235.
8. ILO. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Genève: International Labour Office, 1980.
9. ILO. Classification of radiographs of the pneumoconioses. *Med Radiogr Photogr* 1981; 57: 1–17.
10. Greenberg M. The ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis 1980: where do we go from here? *Am J Ind Med* 1984; 6: 405–6.
11. Hillerdal G. Pleural plaques. Occurrence, exposure to asbestos, and clinical importance. *Acta Univ Upsal* 1980; 363: 35–47.
12. Bristol LJ. Pneumoconioses caused by asbestos and by other siliceous and nonsiliceous dusts. *Semin Roentgenol* 1967; 2: 283–305.
13. Mattson S-B. Monosymptomatic exudative pleurisy in persons exposed to asbestos dust. *Scand J Resp Dis* 1975; 56: 263–72.
14. Bakke SJ, Kolbenstvedt A. Røntgenfunn ved rundatektase. En atelektatisk pseudotumor. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985; 105: 209–12.
15. Aspestrand F. Rundatektase. En viktig differensialdiagnose til tumor. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985; 105: 208–9.

#### Pneumoconiosis panel at the Norwegian Directorate of Labour Inspection

*Arne Borgersen, MD  
Harald Østensen, MD  
Rolf Hanoa, MD*

In Norway the Directorate of Labour Inspection's pneumoconiosis panel consists of two radiologists. Pneumoconioses are notifiable diseases, and doctors are required by law to notify suspected and confirmed cases to the Directorate of Labour Inspection. Chest films are sent to the Directorate. The pneumoconiosis panel reads and classifies the cases according to ILO-standards. During a 9 months' period, 177 chest films were examined, 162 of which were from persons exposed mainly to asbestos. In this group of 162, 96 persons had parietal pleural plaques only, and 21 or 17 % had pleuropulmonary asbestosis with visceral pleural thickening from which fibrous streaks radiated into the lung. Ten persons had pulmonary asbestosis alone or combined with pleural plaques. This group included one mesothelioma.

The notification form used by the doctors demands adequate information on occupational history and exposures. More specific information would facilitate the work of the panel.

○

# H<sub>2</sub>S-forgiftning og skader i nervesystemet

H<sub>2</sub>S (hydrogensulfid) er en svært giftig gass. Selv kortvarig eksponering for høye konsentrasjoner kan føre til dødelig forgiftning. Bevisstløshet kan inntre uten forvarsel. Ofte rammes også de som kommer til hjelp. I Norge forekommer forgiftninger særlig ved kloakkarbeid, i sildolje- og fiskemelindustri og ved håndtering av bløtgjødsel i landbruket. H<sub>2</sub>S kan også forekomme i oljeindustrien. Det er betydelig risiko for hypoksisk skade i nervesystemet. Det kliniske bildet er variabelt. Sammenhengen mellom pasientens symptomer og forgiftningen blir lett oversett, særlig ved forsinkede skader, som kan oppstå flere uker etter en akutt forgiftning. Risikoen for skader henger sammen med både eksponeringstiden og konsentrasjonen av H<sub>2</sub>S, og en nøyaktig anamnese med registrering av hendelsesforløpet er viktig for den diagnostiske utredningen.

H<sub>2</sub>S (hydrogensulfid) er en fargeløs, lett antenkelig og vannløs gass, litt tyngre enn luft. Ved lave konsentrasjoner har den en karakteristisk lukt som av råtne egg (tab 1). Ved konsentrasjoner over 150 ppm (parts per million)

**Tabell 1** Akutte effekter ved eksponering for H<sub>2</sub>S. Administrativ norm er 10 ppm (1, 2)

Konsentrasjon av H <sub>2</sub> S i ppm	Effekt
0,0005–0,15	Terskelverdi for lukt
10–20	Terskelverdi for øyeirritasjon
50–100	Alvorlig øyeskade
150–250	Svekket, etterhvert lammet luktesans
300–500	Lungeødem, livsfare
500–1 000	Hyperpné, senere apné
1 000–	Kollaps, død

Bjørn Tvedt  
Knut Skyberg  
Statens Arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Dep.  
0033 Oslo 1

Olaf Aaserud  
Astrid Edland  
Neurologisk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo 1

Ånund Hobbesland  
Tove Mathiesen  
Yrkesmedisinsk avdeling  
Telemark sentralsjukehus  
3900 Porsgrunn

lammes luktesansen raskt, slik at lukten er et upålitelig faresignal (1, 2). Administrativ norm er 10 ppm.

H<sub>2</sub>S forekommer oftest i arbeidsmiljøer der det skjer anaerob bakteriell nedbrytning av svovelholdig organisk materiale (tab 2). Tidlig på 1800-tallet ble man klar over at mange dødsfall blant kloakkarbeidere skyldtes forgiftning med H<sub>2</sub>S (3). Faren for skader i nervesystemet hos overlevende har vært kjent siden århundreskiftet.

I Norge har det vært mange forgiftninger under lossing i sildolje- og fiskemelfabrikker (4), og blant bønder under håndtering av bløtgjødsel (5, 6). Lengre tids eksponering for lavere H<sub>2</sub>S-konsentrasjoner kan forekomme i kloakkrensingsanlegg, som oftest er innebygget pga. frostfaren. H<sub>2</sub>S kan også oppstå ved utvinning, transport og foredling av olje og gass, ved forråttelse i vannet i ballasttanker på skip og oljeplattformer, og ved produksjon av rayonull (tab 2).

H<sub>2</sub>S er ved siden av CO den vanligste årsaken til yrkesbetingede cerebrale hypoksiskader. Ved Statens Arbeidsmiljøinstitutt i Oslo og Yrkesmedisinsk

avdeling i Telemark ble det fra 1983–88 undersøkt 15 H<sub>2</sub>S-eksponerte pasienter (tab 2). Fem hadde vært bevisstløse og hadde symptomer på varige skader av nervesystemet. De vil bli nærmere beskrevet for å vise forskjellene i sykdomsbildet. Også en pasient med subakutte forgiftninger beskrives.

## Pasientbeskrivelser

### Akutt forgiftning

*Pasient 1.* Mann 59 år, hadde vært lossearbeider ved en sildoljefabrikk i åtte år. Han besvimte i lasterommet på en båt da han

**Tabell 2** Arbeidsplasser med fare for H<sub>2</sub>S-eksponering, og fordeling av undersøkte pasienter

Arbeidsplasser	Undersøkte pasienter
Kloakk- og industrirensingsanlegg	7 <sup>1</sup>
Septiktransport	1
Landbruk (gjødselhåndtering)	1
Sildolje/fiskemelindustri	2
Kjemiske laboratorier	1
Garverier og lærfabrikker	1
Skip og oljeplattformer (tanker)	1
Olje- og gassproduksjon	
Olje- og gassraffinerier	1
Kjemisk industri	
Kunstfiber (rayonull)produksjon	
Papirindustri	
Bryggerier	
<b>Totalt</b>	<b>15</b>

<sup>1</sup> Tre hadde arbeidet mest i kloakkpumpestasjoner

skulle spyle løs bedervet fisk. Også en som forsøkte å hjelpe ham, besvimte (pasient 2). En arbeidstaker med filtermaske fikk festet redningstau på dem. Pasienten hadde da ligget bevisstløs ca. 15 min. Han hadde kramper og fråde om munnen i ambulansen, der han våknet opp. Ifølge sykehusets journal var han symptomfri ved innleggelsen, bortsett fra hodepine, og ble utskrevet i velbe-finnende etter to dager.

Etter en uke begynte han å arbeide igjen, men måtte da få et lettere arbeid. Han var svimmel, kunne få skjelvinger i hele kroppen, var ustø på hendene og syntes synet var blitt dårligere. Familien merket at han var blitt oppfarende og glemsom. Året etter ble han uførepensjonert pga. hjertesykdom.

Etter to år fikk han påvist tyreotoksikose og atrieflimmer. Cerebral CT viste utvidede sideventrikler temporalt og oksipitalt, med tydelig redusert parenkymbredde oksipitalt. Sinsundersøkelse var normal. Søknad om yrkesskadeerstatning ble avslått, begrunnet med at cerebral atrofi kunne skyldes aldersforandringer.

Pasienten mente at plagene hadde begynt etter forgiftningen, og anket avgjørelsen. Ved yrkesmedisinsk utredning fire år etter forgiftningen viste orienterende neurologisk undersøkelse nedsatt sensibilitet i hender og føtter, og lett tremor og ataksi. Ved neuropsykologisk testing var resultatene svakest på tester for innlæring av ordrekker. Sammenliknet med anslått tidligere funksjonsnivå var resultatene svakere enn forventet også på tester for psykomotorisk tempo og visuokonstruktive ferdigheter.

Ved neurologisk undersøkelse syv år etter forgiftningen var det en rekke lette funn. Han hadde bilateral exophthalmus, dysfasi, ataksi i hender og føtter, falltendens ved Rombergs prøve, sokkformig redusert temperatur- og vibrasjonssans i ankelnivå, og svake akillesreflekser. Visuelt fremkalte responser viste grenseverdi for P2-latens på venstre side. EEG viste lett bitemporal thetaaktivitet med venstresidig overvekt. CT viste lokalisert utvidelse av bakhorn og 3. ventrikel – corpus callosumagenesi?, og noe grove sulci som uttrykk for mulig kortikal atrofi. EMG med neurografi viste lette forandringer som kunne være forenlige med motorisk polyneuropati i bena. Ny neuropsykologisk undersøkelse ga uendrede resultater.

Funnene var forenlige med encefalopati og mulig polyneuropati, og kunne ikke forklares med aldersforandringer. Utvidede ventrikler og redusert parenkymbredde oksipitalt ble ved siste CT oppfattet som mulig corpus callosumagenesi. Det er kjent at slik agenesi kan være asymptomatisk. Siden han hadde fungert normalt før ulykken, er det ikke sannsynlig at agenesi alene var årsaken til hans symptomer og neurologiske utfall. Symptomenes opptreden kort etter ulykken og manglende forverring siden er forenlig med H<sub>2</sub>S som årsak. Han har fått innvilget yrkesskadeerstatning.

Sykehistorien viser at skader etter H<sub>2</sub>S-forgiftning kan bli oversett til tross for klare symptomer og funn.

**Pasient 2.** Pasient 1 opplyste at han som besvimte under forsøk på å redde ham hadde fått liknende plager. Han ble derfor tilbudt undersøkelse.

Han var ved undersøkelsen 58 år, og hadde vært lossesarbeider i 13 år. Han ble brakt opp fra lasterommet etter ca. ti minutter, og våknet opp i ambulansen. Han var innlagt i to dager. Etter en uke begynte han i arbeid. På grunn av sterk aversjon for lukten fra fiskelasten, økende nervøse plager,

og etter hvert smerter i brystet ved anstren-gelse, ble han syv måneder etter ulykken uførepensjonert (80 %). Spørsmålet om yrkesskade ble ikke tatt opp.

Ved undersøkelsen anga han at hukommelsen og synet var blitt dårligere etter ulykken, og at han var blitt tregere og stivere i bevegelsene. Orienterende neurologisk undersøkelse viste lett nedsatt sensibilitet distalt i føttene, lett tremor og ataksi, og falltendens på Rombergs prøve. Ved neuropsykologisk undersøkelse var resultatene svakere enn forventet på tester for psykomotorisk tempo og visuokonstruktive ferdigheter. EEG var på grensen til det normale, med noe mer thetaaktivitet enn normalt for alderen. CT ble ikke tatt. Neurologisk undersøkelse konkluderte med encefalopati. Det ble ikke funnet annen sannsynlig årsak enn forgiftningen.

**Pasient 3.** Mann 31 år, ansatt på en lærfabrikk. Han besvimte under oppsteking av en avfallskum. Han ble funnet liggende på bunnen, og skal ha vært bevisstløs maksimalt 15 minutter. Ved innkomsten til sykehuset hadde han lett respiratorisk acidose og sprennende hodepine. Han var innlagt i to dager.

Ved neurologisk undersøkelse tre måneder senere viste EEG innslag av langsom aktivitet diffust utbredt. Luftencefalografi og spinalvæskeanalyser var normale. På grunn av vedvarende hodesmerter ble han åtte år senere henvist til ny neurologisk undersøkelse, som ga normale resultater, bortsett fra lett generalisert dysrytmi på EEG, og noe sviktende korttidshukommelse. Neuropsykologisk testing etter ti år ga svakere resultater enn forventet, særlig på tester for visuokonstruktive ferdigheter. Han var tross plagene i fullt arbeid, og ønsket ikke å søke om yrkesskadeerstatning.

**Pasient 4.** Mann 47 år, operatør ved et kloakkrensaneanlegg i syv år. Den siste tiden hadde rekeavfall ført til problemer med H<sub>2</sub>S, og målinger hadde vist over administrativ norm. Han besvimte da han skulle ta prøve av avløpsvann fra en slamsentrifuge. Han var antakelig H<sub>2</sub>S-eksponert under ett minutt, og kom til seg selv i løpet av få minutter. På vei hjem fikk han en følelse av prikking i hele kroppen, klem for brystet og åndenød. Han ble samme kveld lagt inn i sykehus med obstruktivt respirasjonsbesvær og tåkesyn. Ved undersøkelsen neste dag virket hukommelse og konsentrasjonsevne nedsatt. Luktesansen var helt borte, for øvrig ikke neurologiske utfall. EEG var normalt. Han ble utskrevet etter to dager, men fikk på ny pustevansker, og var innlagt en dag til.

Han fortsatte i samme arbeid. Ved undersøkelse etter ti måneder anga han at han ble fortere trett, hadde mindre initiativ, ikke kunne uttrykke seg og skrive så godt som før, og kunne få kortvarige skjelvetokter. Sinsundersøkelse viste redusert akkomodasjon og fusjon. Neuropsykologisk testing ga i hovedsak upåfallende resultater. Ved neurologisk undersøkelse etter to år var CT og EEG normale. Luktesansen kom tilbake etter ca. tre år, men de andre symptomene var fortsatt ikke helt borte ved oppfølging etter fem år.

Pasienten er et eksempel på mangfoldet i det kliniske bildet. Årsaken til at luktesansen ble mest rammet kan være at han fikk en særlig høy konsentrasjon av gass rett i ansiktet. Indisier på dette var lungesyntomer tross kortvarig eksponering, og at huden flasket av i ansiktet i dagene etter forgiftningen.

## Akutt forgiftning med forsinkede skader

**Pasient 5.** Mann 31 år, arbeidet på et skipsverft med overhaling av boreplattform. Han besvimte da han skulle ta av mannlokket på et stag i søylefoten. Det rant ut vann som luktet råttent. En som forsøkte å gå inn og hjelpe, måtte gi opp. Han besvimte straks han kom ut, men kom raskt til seg selv. Pasienten ble hentet ut av røykdykkere etter 20–30 minutter. Det ble senere målt 200 ppm H<sub>2</sub>S, etter innblåsing av frisk luft.

Ved innleggelse var han dypt komatøs og hadde lungeødem, ble respiratorbehandlet. Han våknet opp etter to døgn. Han klaget over nedsatt hørsel og litt flimrende syn, men virket ellers kjekk.

To dager senere ble han tiltakende urolig, og klaget over gradvis redusert syn og hørsel. Han ble etter hvert psykotisk med syns-hallusinasjoner; liten effekt av neuroleptika. Fikk igjen anstrengt respirasjon, oppfattet som pneumoni. De neste ukene var han soporøs til komatøs, med periodevis svær motorisk uro, fikk store doser sedativa. Ti dager etter skaden viste EEG betydelig generell dysrytmi. Fire uker etter skaden begynte han å våkne opp, men virket svært redusert både motorisk og mentalt, hadde markert hukommelsessvikt, og var nærmest blind.

Ved utskrivning etter to måneder var synsfeltet konsentrisk innskrenket. Hørselstest viste god rentonehørsel, men dårlig taleforståelse, forenlig med kortikal skade. Han hadde generelt retarderte bevegelser. EEG viste moderat generell dysrytmi. CT var normalt.

Ved undersøkelse etter 4½ måned mente han hukommelsen var blitt bra. Han fikk hodepine ved forsøk på å konsentrere seg. Han hadde vansker med avstandsbedømming, og lesning gikk sakte. Han var ustø på hendene og ved gange. Neuropsykologisk testing ga svakest resultater på motoriske tester. Han hadde kun lette vansker på tester for innlæring. Ved oppfølging etter fem år var han uførepensjonert. Han var blitt bedre, men hadde fortsatt bl.a. lett ataksi og synsforstyrrelser, og periodevis kraftig hodepine. Han husket ikke noe fra ulykkesdagen og måneden etter.

## Subakutt/kronisk forgiftning

**Pasient 6.** Mann 59 år, operatør på et kloakkrensaneanlegg i åtte år. De siste to årene hadde han vært trett og irritabel, og hadde hatt lite initiativ. Han fikk etter hvert også hodepine, tung pust, såre og røde øyne, svettetokter, diaré, nervøsitet og vansker med konsentrasjon og hukommelse. Da han ble bedre i ferien og under sykmelding, ble han henvist til yrkesmedisinsk utredning.

Det kom frem at plagene oppsto i perioder med mye osteavfall fra et ysteri. Avfallet ble liggende og råtne i tykke lag på overflaten i forsedimenteringsbassenget, og måtte skyffes videre i anlegget. Det tok ham daglig inntil en halv time, og ga et sterkt ubehag. Det var målt H<sub>2</sub>S over administrativ norm.

Ved yrkesmedisinsk vurdering var konjunktivae lett injisert. Spirometri viste lett obstruksjon. Orienterende neurologisk undersøkelse var upåfallende.

Ved neuropsykologisk testing tre måneder etter at anlegget sist var overbelastet, følte han seg atskillig bedre, men syntes hukommelsen fortsatt var dårligere enn før. Tester for innlæring ga noe svake resultater. Symptomer fra mange organer samtidig er vanlig ved kronisk forgiftning.

## Toksikologiske mekanismer

H<sub>2</sub>S tas opp ved innånding. Hudopptaket er ubetydelig. Det utskilles ved utånding i uforandret form og i urinen som sulfat eller sulfid. Litt utskilles også i avføringen. Skadevirkningene skjer via to hovedmekanismer: slimhinneirritasjon og blokkering av celledenes utnyttelse av oksygen.

H<sub>2</sub>S er i vann en svak syre. Slimhinneirritasjon kan føre til alvorlig øyeskade (tab 3) fra ca. 50 ppm, og inflammasjon med lungeødem fra ca. 300 ppm.

H<sub>2</sub>S hemmer på liknende måte som blåsyre (HCN) den oksydative fosforylering i mitokondriene, ved å binde seg til Fe<sup>+++</sup> i cytokrom-oksydasekomplekset. Elektrontransporten blir dermed effektivt hindret, og ATP-dannelsen avtar eller opphører (histotoksisk hypoksi). Selv kortvarig eksponering for konsentrasjoner over ca. 500 ppm er livsfarlig, bevisstløshet kan inntre uten forvarsel. Over ca. 1 000 ppm lammes respirasjonssenteret raskt, og kommer ofte ikke i gang igjen uten kunstig åndedrett, slik at man også kan få en anoksisk hypoksi eller anoksi.

Dyreforsøk med H<sub>2</sub>S-eksponering tyder på at skadene i nervesystemet er de samme som ved hypoksi med annen årsak (7). 4–5 minutter ansees som kritisk grense for anoksiskader. Avklemning av arteriae carotis gir på forsøksdyr skader i hippokampus etter ca. fem minutter (8). Dette bekrefter den klinisk erfaring at nedsatt hukommelse er det hyppigste funn etter anoksi (9). Etter noe lengre tids ischæmi oppstår skader i mange områder av sentralnervesystemet, hyppigst i basalgangliene (globus pallidus, putamen og nucleus caudatus). I cortex rammes særlig oksipitale og parietale områder. Også cerebellum er utsatt. Mer langvarig hypoksi rammer særlig subkortikal hvit substans. De forholdsvis fokale skadene antas å skyldes at grenseområdene mellom de store arteriene er mest utsatt (9). Både dyreforsøk og kliniske obser-

**Tabell 3** Organskader etter H<sub>2</sub>S-forgiftning

Sentralnervesystemet	Encefalopati
Perifere nerver	Polyneuropati
Hjernenerver	Nedsatt luktesans <sup>1</sup> Nedsatt akkomodasjon og fusjon <sup>1</sup>
Indre øre	Svimmelhet Nedsatt hørsel
Lunger	Toksisk alveolitt, ødem <sup>1</sup>
Lever	Parenkymatøs leverskade <sup>1</sup>
Nyrer	Nyreskade <sup>1</sup>
Hjerte	EKG-forandringer <sup>1</sup> Myopati? Infarkt uten arteriell okklusjon
Stoffskifte	Tyreotoksikose?
Øye	Keratokonjunktivitt (gassøye) <sup>1</sup> Skleritt

<sup>1</sup> Oftest forbigående

vasjoner tyder på stor individuell forskjell i følsomhet for H<sub>2</sub>S.

Forsinkede skader kan oppstå etter forbigående bedring, fra noen dager til ca. seks uker etter en akutt forgiftning, og kan ende dødelig. Neuropatologisk sees demyelinisering av subkortikal hvit substans. Forsinkede skader forekommer oftest etter forholdsvis langvarig hypoksi. Mekanismene bak hypoksiskadene er ufullstendig klarlagt (9).

## Klinikk og utredning

En rekke organer kan få alvorlige skader (tab 3). Varige skader forekommer først og fremst i nervesystemet. Typiske symptomer er trøtthet, nedsatt initiativ, hodepine, nedsatt hukommelse, svimmelhet, irritabilitet, og øket følsomhet for H<sub>2</sub>S og andre sterke lukter.

Ved klinisk undersøkelse kan funnene være svært varierende. Vanligst er nedsatt hukommelse. Alvorlig selektiv innlæringsvikt (amnestisk syndrom) er

et sterkt indisium på hypoksiskade. Pasient 1 hadde markerte utfall ved neuropsykologisk testing av innlæring, de øvrige hadde lette utfall (tab 4). Pasient 5 hadde forbigående fullstendig hukommelsessvikt. Også andre intellektuelle funksjoner kan være nedsatt, oftest i lettere grad.

Motoriske symptomer som ataksi, tremor og rigiditet er vanlige. I motsetning til ved parkinsonisme er det oftest posisjons- og/eller intensjonstremor, som kan være vanskelig å skille fra essensiell tremor. Tremoren kan ha tendens til å komme i utbrudd (10), og forverres ved fysisk eller psykisk anstrengelse. Pasient 1, 2 og 5 hadde motoriske utfall, pasient 4 rapporterte kortvarige utbrudd av tremor.

Alvorlige forgiftninger kan gi kortikal blindhet, oftest forbigående (pasient 5), med nedsatt synsskarphet eller innsnevret synsfelt som varige følger. Pasient 1 og 2 hadde subjektivt nedsatt syn.

Det er også beskrevet bl.a. nedsatt

**Tabell 4** Funn hos de beskrevne pasientene

Pasient	Alder <sup>1</sup> år	Tid siden forgiftet	Viktigste funn <sup>1</sup>	EEG	CT/ LEG	Psykolo- gisk test	Tid bevisstløs i H <sub>2</sub> S-gass (minutter)
1	63	4 år	Hukommelse, motorikk (syn)	+	+	+	ca. 15
2	58	4 år	Motorikk (hukommelse, syn)	(+)		+	ca. 10
3	41	10 år	Uspesifikke funn	+	–	+	Inntil 15
4	47	10 måneder	Luktesans (syn, hukommelse)	–	–	(+)	Under 1
5	31	4½ måned	Motorikk, syn (hukommelse)	+	–	+	20–30
6	59	3 måneder	Hukommelse			+	0

<sup>1</sup> Ved yrkesmedisinsk og neuropsykologisk undersøkelse (forbigående og/eller usikre funn i parentes)

hørsel (pasient 5), nedsatt akkomodasjon og fusjon, nedsatt luktesans (pasient 4), og polyneuropati.

EEG gir ofte utfall (tab 4), men kan være normalt selv ved meget alvorlige skader (5, 11). CT er oftest normalt.

Lungeødem (pasient 5) kan oppstå inntil ca. 70 timer etter eksponering, og kan være livstruende (12).

Hjertesymptomer er forholdsvis vanlige (1, 2). Pasient 1 og 2 fikk begge slike symptomer. Aterosklerose og høy alder gir øket risiko for H<sub>2</sub>S-skader både i sirkulasjons- og nervesystemet.

Øyesymptomer forekommer særlig ved subakutt eller kronisk forgiftning (pasient 6).

### Medvirkende faktorer

Ved forgiftninger i sildoljefabrikker er det ofte samtidig høye konsentrasjoner av H<sub>2</sub>S og CO<sub>2</sub> og mangel på O<sub>2</sub> (13).

Merkaptaner kan forekomme bl.a. ved kloakkarbeid, og har liknende virkning som H<sub>2</sub>S. På kloakkrenseanlegg er det ved normal drift lave verdier av H<sub>2</sub>S. Endotoksiner fra bakterier antas å være den viktigste årsaken til plagene mange ansatte rapporterer. Pasient 4 og 6 arbeidet begge ved renseanlegg som var belastet med mer organisk avfall fra næringsmiddelindustri enn de var dimensjonert for.

Det er observert at alkohol øker giftigheten av H<sub>2</sub>S (13, 14). Dyreforsøk har bekreftet dette (15). Ingen av våre pasienter hadde misbrukt alkohol. To var avholdsmenn.

H<sub>2</sub>S-forgiftning kan føre til hodeskader og andre fallskader (16) fordi man mister bevisstheten så plutselig at man ikke rekker å ta seg for. H<sub>2</sub>S-eksponerte dyr faller som rammet av et slag, mens CO-eksponerte dyr gjerne legger seg ned før de besvimer (7).

### Prognose ved akutte forgiftninger

Det er beskrevet mange enkeltpasienter med varige H<sub>2</sub>S-skader av nervesystemet. Eldre yrkesmedisinsk litteratur har beskrevet prognosen som alvorlig (17). De siste årene er det publisert artikler fra kanadisk olje- og gassindustri (16, 18) og amerikansk tungtvannproduksjon (14), hver med ca. 200 forgiftede. Det hevdes der at svært få har fått varige skader.

Det opplyses imidlertid ikke hvor lenge pasientene har vært bevisstløse i H<sub>2</sub>S-gass, til tross for at dette er avgjørende for prognosen. Spesielt Podas pasienter har sannsynligvis vært kortvarig bevisstløse, pga. rutiner for å sikre rask hjelp ved forgiftning (14). Det er lagt vekt på neurologiske utfall, som bare forekommer ved de alvorligste skadene. Pasientene er heller ikke fulgt

opp etter den akutte fasen.

Derimot foreligger flere etterundersøkelser av pasienter med CO-forgiftning, som tidligere var en vanlig årsak til hypoksiskader. De store forskjellene i registrerte varige skader (fra 0,3 % til 43 %) skyldes trolig forskjeller både i eksponering, behandling av forgiftningene, utvalg av pasienter, undersøkelsesmetoder og kriterier for skade. Der man hadde etterundersøkt pasientene personlig, fant man at bare et mindretall av skadene var registrert ved utskrivningen fra sykehus.

Våre fem pasienter med varige skader etter akutte H<sub>2</sub>S-forgiftninger ble undersøkt siste gang etter i gjennomsnitt seks år. Fire hadde ligget mer enn fem minutter bevisstløse i gassen, den femte hadde hatt kortvarig, svært høy eksponering. Også hos andre forfattere som har oppgitt eksponeringstiden ved varige skader, har denne vært fra 5–10 minutter (5, 16) til 30 minutter (10) og lenger.

Våre erfaringer fra et prosjekt i landbruket synes å bekrefte at forgiftning med svært kortvarig H<sub>2</sub>S-eksponering vanligvis ikke gir varige skader. Det ble registrert åtte husdyrbrukere som hadde besvimt pga. H<sub>2</sub>S. De aller fleste hadde vært mindre enn ett minutt bevisstløse i H<sub>2</sub>S-gass, og alle våknet opp i løpet av få minutter. Ingen mente de hadde fått varige plager (6).

Konsentrasjonen av H<sub>2</sub>S, og eventuell respirasjonsstans, er selvsagt også av betydning. Dødsfall kan forekomme etter svært kortvarig eksponering (3). Man må også ta i betraktning hvor lenge pasienten oppholdt seg i gassen før han besvimte, dyreforsøk viser at dette er av betydning (7).

Forsinkede skader forekommer forholdsvis sjelden, bl.a. fordi langvarig ikke dødelig forgiftning er sjelden (9). Pasient 5, som fikk forsinkede skader, var den av våre pasienter som hadde ligget lengst i H<sub>2</sub>S-gass (tab 4). At langvarig eksponering gir øket risiko, forklarer at forsinkede skader har forekommet etter CO-eksponering uten bevisstløshet (11); hvis gasskonsentrasjonen ikke er høy nok til å gi bevisstløshet, er det mulig å oppholde seg lenger i gassen.

Hos pasient 5 kom tilbakefallet forholdsvis kort tid etter forgiftningen, og symptomene var dramatiske. Ved senere start misoppfattes ofte tilstanden som psykiatrisk lidelse (19), lettere tilfeller kan bli oversett. Symptomene begynner ofte kort etter at pasienten har begynt i arbeid. Det anbefales derfor at pasienten følges opp, og holder seg i ro de første ukene etter alvorlige forgiftninger (19).

### Prognose ved subakutt/kronisk forgiftning

Fra svensk oljeskiferindustri er det beskrevet 15 arbeidere med langvarige symptomer etter forgiftninger uten bevisstløshet (20). De fleste hadde hatt flere episoder med akuttssymptomer. Dette kan tyde på subkliniske skader som adderes ved gjentatte forgiftninger. Dyreforsøk synes å bekrefte dette (21).

Det er registrert varige skader etter noen timers H<sub>2</sub>S-eksponering uten bevisstløshet (3, 22).

Ved kronisk forgiftning er det gjerne en gradvis utvikling av symptomer fra flere organer, som hos pasient 6. Særlig karakteristisk er øyesymptomer. Hos de pasienter vi har fått henvist, har neurologisk og neuropsykologisk undersøkelse oftest gitt normale resultater.

Oljeskiferarbeidere ofte eksponert over 20 ppm i sitt daglige arbeid hadde flere symptomer enn en kontrollgruppe (20). Størst var forskjellen for tretthet og øyesymptomer. Det er siden ikke gjort noen omfattende undersøkelser av dette, og muligheten for kronisk forgiftning må tas alvorlig.

### Sluttkommentarer

H<sub>2</sub>S-forgiftninger kan lett bli oversett, selv ved klare tegn på skader. Det kan også være vanskelig å påvise skader selv om eksponeringen er kjent, pga. sparsomme objektive funn. Hvis pasienten har hatt en langvarig arbeidsoppgave i høy konsentrasjon av H<sub>2</sub>S-gass, eller er blitt liggende en tid bevisstløs i gassen, er det sannsynlig at eventuelle symptomer skyldes skade av nervesystemet. Det er derfor viktig å registrere hendelsesforløpet ved forgiftninger nøyaktig. Dette er viktig også for å forebygge nye ulykker.

### Litteratur

1. World Health Organization. Hydrogen sulfide. Environmental health criteria 79. Geneva: WHO, 1981.
2. Savolainen H. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 40. Dihydrogensulfid. Arbete och Hälsa 1982; 31: 1–29.
3. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to hydrogen sulfide. Washington: National Institute of Occupational Safety and Health. 1977: 61, 92.
4. Hysing E, Wergeland E. Gasseksposisjon og helseproblemer i sildolje- og fiske-melindustrien. Tidsskr Nor Lægeforen 1975; 95: 226–8.
5. Heimdal K. Akutt gjødselgassforgiftning. Tidsskr Nor Lægeforen 1980; 100: 1913–4.
6. Tvedt B, Brunstad OP, Mathiesen T.

→

- Skade av nervesystemet etter H<sub>2</sub>S-forgiftning uten bevisstløshet. Hva med norske bønder? Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 1428-9.
7. Lund OE, Wieland H. Pathologisch-anatomische Befunde bei experimenteller Schwefelwasserstoff-Vergiftung (H<sub>2</sub>S). Eine untersuchung bei Rhesusaffen. Int Arch Gewebepathol Gewebehyg 1966; 22: 46-54.
8. Kirino T, Sano K. Selective vulnerability in the gerbil hippocampus following transient ischemia. Acta Neuropathol 1984; 62: 201-18.
9. Fahn S, Davis J, Rowland L, red. Advances in neurology. Bind 26. New York: Raven Press, 1979; 5, 21-47.
10. Hurwitz LJ, Taylor GI. Poisoning by sewer gas with unusual sequelæ. Lancet 1954; 1: 1110-2.
11. Min S. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelæ following acute carbon monoxide intoxication. Acta Psychiatr Scand 1986; 73: 80-6.
12. Høyem-Johansen A. Toksisk lungeødem etter H<sub>2</sub>S-forgiftning. Tidsskr Nor Lægeforen 1981; 101: 1580-2.
13. Dalgard JB, Dencker F, Fallentin B et al. Fatal poisoning and other health hazards connected with industrial fishing. Br J Ind Med 1972; 29: 307-16.
14. Poda G. Hydrogen sulfide can be handled safely. Arch Environ Health 1966; 12: 795-800.
15. Beck JF, Cormier F, Donini JC. The combined toxicity of ethanol and hydrogen sulfide. Toxicol Lett 1979; 3: 311-3.
16. Arnold I, Dufresne R, Alleyne B, Stuart P. Health implication of occupational exposures to hydrogen sulfide. J Occup Med 1985; 27: 373-6.
17. Baader EW. Gewerbekrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1931: 81-4.
18. Burnett WW, King EG, Grace M, Hall WF. Hydrogen sulfide poisoning: review of 5 years' experience. Can Med Assoc J 1977; 117: 1277-80.
19. Plum F, Posner J, Hain F. Delayed neurological deterioration after anoxia. Arch Intern Med 1962; 10: 56-63.
20. Ahlborg G. Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. Arch Ind Hyg Occup Med 1951; 3: 247-66.
21. Savolainen H, Tenhunen R, Elovaara E, Tossavainen A. Cumulative biochemical effects of repeated subclinical hydrogen sulfide intoxication in mouse brain. Int Arch Occup Environ Health 1980; 46: 87-92.
22. Tvedt B, Brunstad OP, Mathiesen T. Skade av nervesystemet etter H<sub>2</sub>S-forgiftning uten bevisstløshet. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 845-6.

#### Hydrogen sulfide poisoning and damage to the nervous system

*Bjørn Tvedt, MA  
Knut Skyberg, MD  
Olaf Aaserud, MD  
Astrid Edland, MD  
Ånund Hobbesland, MD  
Tove Mathiesen, MA*

H<sub>2</sub>S (hydrogen sulfide) is a very toxic gas. Even brief exposure to high concentrations may be fatal. Unconsciousness may occur without warning. Those who try to help are often poisoned too. In Norway, most poisonings have been described in connection with the herring oil and fish meal industry, farmers handling manure, and sewage work. The risk of hypoxic damage to the nervous system is considerable. The clinical picture varies, and the connection between the patients' symptoms and the poisoning is easily overlooked, especially with delayed sequelæ, which may occur several weeks after the acute poisoning. The risk of damage depends on both the exposure time and the concentration of H<sub>2</sub>S, and a thorough anamnesis, noting the course of events, is important in order to achieve a correct diagnosis.

○

# Sensskader etter yrkeseksponering for organiske løsemidler

Vurdering av eksponeringen i den diagnostiske utredning av kronisk toksisk encefalopati

Organiske løsemidler er en omdiskutert årsak til kronisk toksisk encefalopati. De patofysiologiske mekanismer er ikke avklart, men det er indikasjoner på strukturelle forandringer i sentralnervesystemet. Epidemiologiske studier av løsemidlenes virkning på sentralnervesystemet er utsatt for metodeproblemer og feilkilder. Sett samlet gir epidemiologien likevel god evidens for en årsaks-sammenheng.

Diagnostikken går først ut på å påvise eventuell encefalopati ved neurologiske og neuropsykologiske vurderinger. Der- nest må man sannsynliggjøre at løse- midler kan være årsaken.

Feildiagnostisering skyldes ofte usik- kerhet ved eksponeringsvurderingen. Momenter i denne vurdering blir drøf- tet. Neuropsykologisk testing som et ledd i diagnosen blir omtalt.

Organiske løsemidler er kjemiske for- bindelser som inneholder karbon, og som er flytende og flyktige ved værelse- temperatur (tab 1). De kan løse opp fett, oljer, plastråstoffer, gummiråstof- fer, bindemidler, asfalt, harpikser m.v. De aller fleste organiske løsemidler er kjemisk inerte.

Kronisk toksisk encefalopati etter langvarig yrkeseksponering for orga- niske løsemidler (såkalt løsemiddel- skade) er et omdiskutert sykdomsbilde (1, 2). Betydningen av det vurderes ulikt, og de toksikologiske og patolo- giske mekanismer er ikke avklart. I til- legg er det rom for skinnuenighet ved at samme begrep kan oppfattes for- skjellig i ulike fagmiljøer. Et eksempel på dette er den danske bruk av «pre- senil demens» som betegnelse for løse- middelskade. I de fleste land er dette betegnelsen på Alzheimers sykdom og andre alvorlige, progredierende neuro- logiske lidelser, og derved en viktig dif- ferensialdiagnose.

Organiske løsemidler kan også forår- sake andre senskader enn encefalopati (3–5) (tab 2). I det følgende vil vi begrense oss til å omtale den toksiske encefalopati.

## Hva vet vi om løsemiddelencefalopati?

### Historikk

Det finnes en riklig historisk doku- mentasjon på sentralnervøse funk-

Petter Kristensen  
Bjørn Tvedt  
Finn Levy  
Statens Arbeidsmiljøinstitutt  
Postboks 8149 Dep.  
0033 Oslo 1

sjonsforstyrrelser hos løsemiddeleks- ponerte (6). Delpech beskrev alvorlige sentralnervøse skader etter eksponering for karbondisulfid i gummiindu- strien allerede i 1856. Fra begynnelsen av dette århundre ble det publisert tall- rike beskrivelser og epidemiologiske studier, særlig fra de tysktalende land og USA. Foruten karbondisulfid kom særlig xylen, trikloretylen og ulike pe- troleumsdestillater i søkelyset. Oftest er enkeltkasuistikker eller små pa- sientgrupper beskrevet. Fra 1920-åre- ne finner man også tverrsnittundersø- kelser av eksponerte grupper, enkelte

**Tabell 1** Et utvalg av de mest anvendte industrielle løsemidler i Norge

Petroleumsdestillater
White-spirit
Ekstraksjonsbensin
Aromatiske hydrokarboner
Toluen
Xylen
Styren
Halogenerte forbindelser
1.1.1-trikloreten
(metylkloroform)
Trikloretylen (tri)
Perkloretylen (per)
Diklormetan (metylenklorid)
Klorfluorkarboner
Alkoholer
Etanol
Metanol
Isopropanol
Butanol
Andre oksygenerte hydrokarboner
2-butanon (metyletylketon)
Aceton
Etylacetat
Glykoletere

med kontrollgrupper. Disse har, ikke uventet, alvorlige metodiske svakheter etter våre dagers normer. Rundt 1950 benevner forskere i bl.a. Norge, Dan- mark og Sveits senskadene av løsemid- ler som organiske hjerneskader eller organisk psykosyndrom etter Bleulers definisjon. Deres erfaringer skrev seg først og fremst fra arbeidere eksponert for karbondisulfid og trikloretylen. Schiøtz bruker betegnelsen «dypere- gående hjerneskade» (7).

De siste 15 år er det publisert en rekke tverrsnittstudier av yrkesaktive løsemiddeleksponerte, med ikke- eksponerte kontrollgrupper. De fleste skriver seg fra de nordiske land, USA og Storbritannia (6, 8).

### Epidemiologiske studier

Hogstedt & Axelson har gått kritisk gjennom litteraturen og påpeker bety- delige metodeproblemer (9). I tverr- snittundersøkelser er det gjennom- gående lagt vekt på å kontrollere for alkohol, kjønn og alder. Dette gjelder til dels også basisintellekt. Med en tverrsnittdesign kan man ikke unngå en seleksjon av de arbeidsføre og friske arbeidstakerne. Dette vil tendere til å maskere en eventuell eksponeringsas- sosiert effekt. Ulik kvalitet på informa- sjon fra eksponerte og ikke-eksponerte kan skape falske eksponeringsas- sosierte effekter. Samlet viser disse under- søkelsene at arbeidstakergrupper i en rekke yrker har symptomer og funn som bare kan rimelig forklares av løse- middeleksponering: hyppigere subjek- tive symptomer (nedsatt innprenting, konsentrasjonsevne, våkenhet m.v.), og svakere resultater ved neuropsyko- logisk testing. Gjennomsnittlig har løsemiddeleksponeringen vært godt un- der datidens administrative normer, men oftest litt høyere enn det vi vanlig- vis finner i norsk arbeidsliv i dag.

Tverrsnittundersøkelsene gir ikke svar på om funnene er uttrykk for sub- akutte effekter eller en subklinisk en- cefalopati, og heller ikke om de er re- versible. Enkelte registerbaserte longi- tudinelle undersøkelser, de fleste med case control design, gir supplerende holdepunkter. Også disse har sine feil- kilder. Ofte brukes ansettelsestid som mål på eksponering, dermed inklude- res en del med sparsom eksponering.

Diagnosegruppene som er brukt som effektmål, er ofte brede og diffuse. Dette vil svekke assosiasjonen mellom løsemidler og neuropsykiatrisk sykdom i resultatene. Enkeltvis må hver undersøkelse tas med mange forbedringer, men samlet har de en klar tendens: Malere og arbeidstakere i møbelindustri med mangeårig løsemiddel-eksponering har en øket risiko for å bli uførepensjonert med neuropsykiatrisk diagnose. I de fleste undersøkelser ligger odds ratio mellom to og tre. Prevalensen av neuropsykiatrisk uførhet som kan tilskrives løsemiddeleksponering vil ut fra disse undersøkelsene være 3–4 % blant byggmalere.

Mikkelsen og medarbeidere har fulgt opp en registerundersøkelse som er prospektiv kohortundersøkelse (8). Den eksponerte gruppen er byggmalere, murere er kontrollgruppe. Malerne har høyere neuropsykiatrisk uførhet, utslag på neuropsykologiske tester og øket antall symptomer. Cerebral CT viser at malere med midlere og høyere eksponering oftere har tegn på diffus cerebral atrofi sammenliknet med malere med lav eksponering. Denne studien har flere metodologiske fortrinn fremfor tverrsnittundersøkelsene. Den utmerker seg ved presise eksponeringsangivelser. Malerne i kohorten klassifiseres etter resultatene fra neurologisk undersøkelse, cerebral CT og neuropsykologisk undersøkelse. Risikoen for «mild or more than mild dementia» (som kan tilsvare neurasteni og kronisk toksisk encefalopati i Norge) øker med økende eksponering. Denne undersøkelsen viser ikke bare dose-respons-assosiasjon, men antyder også en terskelverdi for risikoøkning (gjennomsnittlig forbruk tilsvarende 1,5 liter white-spirit daglig i ti år).

Epidemiologiske data tyder på at blandinger av mange løsemidler øker risikoen for sentralnervøse skadevirkninger (10).

Etterundersøkelser av pasientmateriale tyder på at lav alder og kortvarig eksponering er gunstig prognostisk. Undersøkelsene tyder på at hodepine, svimmelhet og tretthet samt EEG-forandringer bedres. Utfall ved neuropsykologisk testing og cerebral CT holder seg oftest uendret (11).

#### Ekperimentelle data

Humane data gir få holdepunkter for å utlede noe om skademekanismer ved toksisk encefalopati. Den kliniske erfaring er at de fleste pasienter ikke har påvisbar cerebral atrofi ved CT-undersøkelse med nåværende kriterier. Epidemiologiske data er ikke entydige. Har man å gjøre med en reversibel

**Tabell 2** Senskader ved yrkesmessig bruk av løsemidler (3–5)

Organsystemer	Skadelig effekt	Spesielle toksiske løsemidler
Sentralnervesystemet	Encefalopati	Karbondisulfid, white-spirit, klorerte, aromatiske
Hjernenerver/sanseorganer	Hyposmi Trigeminusneuritt Hypacusis Svekket fargesyn	Trikloretylen Xylen, toluen Heksan
Perifere nervesystem	Polyneuropati	Heksan, karbondisulfid, metyl n-butyl keton
Hud	Irritativ kontaktdermatitt	
Slimhinner	Kronisk inflammasjon Hyperreaktivitet	
Hjerte- og karsystem	Koronar hjertesykdom	Karbondisulfid
Urogenitalsystem	Reproduksjonsskader Nefritt Tubulær nyresykdom	Glykoletere, heksan
Lever	Hepatocyttskade  «Drug type» skade	Karbonditetraklorid, kloroform, andre klorerte Halotan
Bloddannende organer	Beinmarghypoplasi Leukemi Lymfom	Benzen, glykoletere Benzen Styren?
Immunsystem	Skleroderma	Diverse klorerte?

intoksikasjon eller irreversible strukturelle forandringer i sentralnervesystemet? Skyldes skadene en uspesifikk membraneffekt pga. løsemidlenes lipofile egenskaper, eller de reaktive metabolitteres evne til å binde til makromolekyler i nervecellene (12)?

De løsemidlene som er allment godtatt som neurotoksiske (tab 3), har alle vist seg å ha vannløselige metabolitter som spesifikt neurotoksin. Skadene er reproduisert i dyreforsøk (13). Fra neurotoksikologisk hold har man satt

krav til liknende dokumentasjon for at andre løsemidler, inkludert white-spirit, kan aksepteres som neurotoksiske (13). Dette har vært vanskelig bl.a. fordi man har manglet en egnet dyremodell. I Sverige har Haglid og medarbeidere lagt frem interessante data (14). En gnagerart (gerbil) har blitt langtidseksponert for enkelte klorerte løsemidler i konsentrasjoner fem ganger dagens svenske grenseverdier. Når de undersøkes etter en lengre eksponeringsfri periode, har de tegn på

**Tabell 3** Løsemidler med spesifikk neurotoksisk virkning hos menneske, modifisert etter (13)

Løsemiddel	Skadeeffekt i nervesystemet
Karbondisulfid	Encefalopati, polyneuropati, basalganglieskade, cerebellumskade
Metyl n-butyl keton, heksan	Polyneuropati («central distal axonopathy»)
Teknisk trikloretylen (dikloroacetylen)	Trigeminusneuritt, hjernestammedegenerasjon, tverrsnittmyelopati
Toluen (sniffing)	Irreversibel dysfunksjon av hjernestamme, cerebellum, pyramidebaner o.a.



strukturelle sentralnervøse forandringer. I ulike hjerneavsnitt finner man økning av gliamarkører og en reduksjon i DNA-mengden. Det første som en indikasjon på gliose, det annet som uttrykk for neurontap. Ulike løsemidler gir disse forandringene i ulike deler av cerebrum og cerebellum. Dette støtter opp under hypotesen om strukturelle skader ved løsemiddelencefalopati, videre at skademekanismen tildels kan være spesifikk for de ulike løsemidler.

### Diagnosen

Det er internasjonalt stort sett enighet om kriteriene for diagnosen. De forutsetter subjektive symptomer og objektive tegn forenlig med toksisk encefalopati, at eksponeringen er tilstrekkelig høy (konsentrasjon, tid), og at andre mulige årsaker med rimelighet kan utelukkes (1).

Diagnostikken er forholdsvis nylig beskrevet i Tidsskriftet (15). Hovedvekten ble her lagt på den neurologiske diagnose. Vi vil utfylle bildet med en mer detaljert omtale av yrkesanamnesen, eksponeringsvurderingen og den neuropsykologiske testing.

Feildiagnostikk av toksisk encefalopati har vært i søkelyset. Det var tidligere en betydelig underdiagnostikk som bl.a. skyldtes at helsepersonell o.a. manglet kunnskap om løsemidlene. Dette problem er avtakende (tab 4). Det er den siste tiden fokusert på overdiagnostikk som et problem. Vurderingene som ender i diagnosen løsemiddelindusert toksisk encefalopati, kan selvsagt svikte i flere ledd: feilvurdering av skadeeffekten, mangler i eksponeringsvurderingen og mangelfull vurdering av alternative årsaker. Erfaringer fra Arbeidstilsynets meldesystem for yrkessykdommer og fra Arbeidsmiljøinstituttet taler for at vurderingen av eksponeringen er det største problemet. Arbeidstakere, arbeidsgivere, vernepersonale og medisinsk personell mangler ikke sjelden kunnskap og erfaring til å vurdere løsemiddeleksponeringen. Det har forekommet at pasienter har fått diagnosen løsemiddelindusert encefalopati uten å ha vært eksponert for organiske løsemidler.

### Eksponeringsvurderingen

Retrospektive eksponeringsdata er ofte usikre. Pasienten vil ofte huske verdifulle detaljer, men det er oftest av verdi å innhente tilleggsinformasjon fra andre kilder (bedrift, bedriftshelsetjeneste, Arbeidstilsynet). De samlede data fra ulike kilder bør systematiseres i en eksponeringsvurdering (16).

**Tabell 4** Yrkessykdommer meldt til Direktoratet for arbeidstilsynet 1980–87. Neurasteni og kronisk toksisk encefalopati med organiske løsemidler angitt som arbeidsmiljøfaktor (Direktoratet for arbeidstilsynet, upubliserte data)

År	Antall
1980	11
1981	7
1982	23
1983	43
1984	148
1985	259
1986	245
1987	200
<b>Totalt</b>	<b>936</b>

### Stoffer og produkter

Flere hundre kjemiske forbindelser som brukes i norsk arbeidsliv, hører til de organiske løsemidler. 15–20 av disse står for nesten hele forbruket (tab 1).

Oversikten vanskeliggjøres av at løsemidler inngår i mange tusen produkter som er i bruk i arbeidslivet. En eksponeringsvurdering forutsetter derfor kunnskap både om stoffenes kjemi og fysikalske kjemi, og om hvilke produkter som inneholder organiske løsemidler. Av og til blir ikke-organiske løsemidler (syrer, baser o.a.) feilaktig oppfattet som organiske.

Muligheten for interaksjoner mellom ulike løsemidler har vært omfattet med stor interesse, og kunnskapsmengden øker raskt. Metyletylketon potenserer den neurotoksiske effekt av heksan ved at detoksifiseringen av den aktive metabolitt forsinkes. Metallavfettere kjenner til potensering av akutteffektene fra trikloretylen ved inntak av etanol. Dette skyldes substratkonkurranse og opphopning av acetaldehyd. Toluen og etanol i blanding gir sannsynligvis en inhibisjon av enkelte av akutteffektene, bl.a. svimmelhet.

### Bruksmåter

Vurderingen av dosen er viktig. Dette krever detaljerte opplysninger om bruksmåten. Man må oftest ha innblikk i selve prosesseteknologien for å kunne gi riktige mål på eksponering. Detaljer i arbeidsrutinene kan bety mye for den personlige eksponering. To som arbeider side ved side med samme oppgave, kan ha forskjellig dosebelastning. Faktorer som øker eksponeringen mye, er applisering på store flater (forskjell på hellakkering av en buss og flekk-

lakkering av biler), høye temperaturer og trange rom (skipsmalere).

Risiko for løsemiddelindusert encefalopati finnes i en lang rekke yrker (tab 5). To typer arbeidsoperasjoner gir særlig stor risiko: manuell avfetting/rengjøring og bruk av sprøyteutstyr (lakkering o.a. overflatebelegning, liming og rengjøring).

### Betydningen av teknisk forebyggelse

Eksponeringsvurderingen forutsetter også kunnskaper om teknisk forebyggelse. Ventilasjon er viktig for å hindre eksponering, men fungerer ofte ikke etter forutsetningene. Detaljinformasjon om ventilasjonssystemer på en arbeidsplass kan bety mye for totalvurderingen. Automatisering betyr for mange «ikke-eksponering». Automatiske anlegg krever imidlertid vedlikehold, service, reparasjon og rengjøring. Dette er oppgaver som ofte gir meget høye eksponeringer. Bruk av verneutstyr må kartlegges i yrkesanamnesen. Også her er detaljer viktig. Hvorledes er utstyret brukt, og hva slags utstyr er det? Hvor ofte skiftes kullfilter i filtermasker? Åndedrettsvern med partikkelfilter benyttes av og til, men er helt uten effekt mot løsemiddeldamper. Man skal også tenke på hudopptak av løsemidler. For bl.a. glykoletere kan dette bidra vesentlig til totaleksponeringen. Vi vet at løsemidler kan trenge lett gjennom enkelte hanskematerialer.

### Andre forhold som påvirker dosen

For å estimere dosen må man også trekke inn toksikokinetiske og toksikodynamiske aspekter. Både totaldose og toppkonsentrasjoner bør registreres. Mange pasienter har hatt mye overtidsarbeid eller private jobber i fritiden. Mangel på tilstrekkelige løsemiddelfri intervaller må oppfattes som en risikofaktor. De aller fleste pasienter beskriver tallrike episoder med akutte cerebrale symptomer (rus, hodepine, kvalme, unormal tretthet m.v.) i tilknytning til eksponert arbeid. Varigheten av eksponering i arbeidet er også av stor betydning. Det er først og fremst de som eksponeres daglig og jevnlig over lang tid som er under risiko. De fleste pasienter med påvist løsemiddelencefalopati har hatt mer enn ti års eksponering. Imidlertid tyder tverrsnittundersøkelsene på at kortere eksponering kan føre til utfall ved neuropsykologisk testing, i tillegg til neurasteniske symptomer.

Ikke sjelden blir yrkeseksponeringer for annet enn organiske løsemidler oversett. For en del yrkesgrupper er eksponering for andre toksiske stoffer

mer kritisk enn for løsemidlene. Iso-cyanater i billakker, industrilakker o.a. fører ofte til symptomer fra luftveier og andre slimhinner, som lett forveksles med løsemiddelinduserte plager. Av og til har det også foreligget eksponering for andre neurotoksiske stoffer. De vanligste er karbonmonoksyd og tungmetaller. Enkelte som primært mistenkes for løsemiddelencefalopati, har hatt annen yrkesbetinget encefalopati.

#### Tidstrender for bruk av løsemidler

Det er et problem at eksponeringsvurderingen er retrospektiv. Objektiv dokumentasjon av eksponeringsnivåer er bare unntaksvis mulig. Slike målinger har dessuten mange feilkilder. Ofte er det vanskelig å finne ut hva tidligere produkter har inneholdt. Det vil ofte være vanskelig å huske detaljer som kan være viktig for eksponeringsvurderingen. Man må også ta hensyn til at både prosesser og produktspekter har endret seg over tid. Innendørs byggmaling er et godt eksempel. Mange malere har arbeidet med tre generasjoner av produkter: Oljemaling basert på linolje med vegetabilisk terpentin som løsemiddel dominerte inntil midten av 1950-tallet. Da overtok alkydmalinger med white-spirit som løsemiddel. Fra omkring 1970 har de vannfortynnbare malinger overtatt som hovedprodukt. Parallelt har det vært en økende bruk av metoder (rulle, høytrykksprøyting) som øker effektiviteten i arbeidet og dermed eksponeringen.

Som det fremgår, er yrkesanamnesen og eksponeringsanalysen ofte komplisert, og forutsetter kunnskaper som mange leger ikke har. En yrkesanamnese blir derfor i mange tilfeller en spesialoppgave for bedriftsleger og yrkesmedisinere. Ofte kan yrkeshygienikere bidra vesentlig. Erfaring viser at en nøyaktig yrkesanamnese er av stor betydning for korrekt etiologisk diagnose.

#### Neuropsykologisk testing i diagnostikken

De fleste pasienter henvist med spørsmål om løsemiddelskade, har betydelige subjektive symptomer, men små utfall ved neuropsykologisk testing (17). Hovedproblemet er usikkerhet i avgrensningen til normalbefolkningen, det er normalt stor variasjon i prestasjonene ved slike tester. Denne usikkerheten kan til en viss grad kontrolleres. Godt innlærte ferdigheter, som språkforståelse og allmenne kunnskaper, er lite følsomme for lettere diffus organisk affeksjon, og kan derfor brukes som mål på tidligere funksjonsnivå.

**Tabell 5** Yrkesykdommer meldt til Direktoratet for arbeidstilsynet 1985–87. Neurasteni og kronisk toksisk encefalopati med organiske løsemidler angitt som arbeidsmiljøfaktor. Fordeling etter bransje/yrke (N = 704) (Direktoratet for arbeidstilsynet, upubliserte data)

Bransje/yrke	Andel av total (%)
Bygningsmaling	22
Billakkering	13
Industrilakkering	10
Øvrig maling/lakkering	2
Avfetting, maskinreparasjon i metallindustri	12
Malingproduksjon	7
Herdeplastproduksjon	6
Øvrig kjemisk prosessindustri	2
Grafisk industri	4
Laboratorier	2
Skoproduksjon	1
Kjemiske renserier	1
Øvrige bransjer/yrker	18
Total	100

Det legges også vekt på opplysninger om skoleferdigheter, og eventuelt testing ves sesjonen. Følsomme funksjoner er først og fremst psykomotorisk tempo, oppmerksomhet og konsentrasjon, samt evnen til å lære nye ting. Prinsippet for tolkningen er sammenlikningen mellom lite følsomme og følsomme funksjoner; pasienten sammenliknes med seg selv. Det er nødvendig med gode normer for testene, basert på et representativt utvalg av befolkningen. De aktuelle funksjoner forandrer seg med økende alder, og normene for testene må tilpasses alder.

Ved løsemiddelskader og andre lettere diffuse skader er det vanligvis nødvendig med omfattende testing over 4–5 timer eller mer, helst fordelt på to dager. Det blir av og til publisert artikler som gir inntrykk av at en kort screening er tilstrekkelig. Dette gjelder i beste fall alvorligere lidelser med markerte utfall, som Alzheimers sykdom, men har vist seg utilstrekkelig ved løsemiddelskader.

Neuropsykologisk testing er et nyttig hjelpemiddel differensialdiagnostisk. Dette gjelder særlig ved Alzheimers sykdom (mer markerte utfall, rask forverring ved retesting), hypoksiskader og andre årsaker til amnestiske tilstander (sterkt nedsatt læringsevne, kombinert med overveiende normal funksjon for øvrig). Ved multippel sklerose er det ofte asymmetriske og fokale motoriske utfall. Derimot er det oftest ikke

mulig å skille mellom løsemiddelskader og alkoholskader, lettere følgetilstander etter hodeskader og lettere grader av cerebral arteriosklerose. Neuroser er en aktuell differensialdiagnose, ofte med lignende symptomatologi. Som oftest er testresultatene normale ved lettere neurotiske lidelser. Psykotisk depresjon og schizofrene tilstander kan gi testutfall som ikke kan skilles fra organiske tilstander.

#### Symptomscreening i diagnostikken

Spørreskjemaer (f.eks. «Ørebro-skjemaet») er godt egnet til å registrere overhyppighet av symptomer på gruppenivå. Man må imidlertid være klar over at det er en forholdsvis høy andel falske positive (svak spesifisitet). Også andelen falske negative er høy, mange med klare tegn på skader oppgir få eller ingen symptomer på slike spørreskjemaer. I den individuelle diagnostikken kan de derfor bare bli et supplement som ikke bør tillegges for stor vekt.

#### Diskusjon

Det foreligger en reell risiko for utvikling av toksisk encefalopati ved langvarig løsemiddeleksponering i en rekke yrker. Vi vet at de personlige og sosiale konsekvensene er alvorlige for pasientene.

Vi kjenner fortsatt lite til skademekanismene, og det er spesielt dyreeksperimentell forskning, til dels stringent analytisk epidemiologi, som kan øke kunnskapene om disse.

Forebyggelsen er først og fremst teknisk-hygieniske tiltak for å bedre arbeidsmiljøet. Miljøtiltak vil alltid ha konsekvenser for f.eks. produktivitet og produktkvalitet. Av og til er hensyn til arbeidsmiljøet og andre hensyn i konflikt. Bruken av klorfluorkarbone i arbeidslivet er et godt eksempel. Mye taler for å erstatte disse stoffene ut fra hensynet til det ytre miljø (stratosfærens ozonlag). På mange arbeidsplasser vil konsekvensen av dette i dag være overgang til klorerte hydrokarbone som er langt mer betenkelige ut fra arbeidsmiljøhensyn.

Likevel er det et kunnskapsmessig og teknologisk grunnlag for å forebygge effektivt, og vi er i dag inne i en utvikling hvor miljøet bedres for mange som bruker løsemidler i sitt arbeid. Vi må derfor forvente at risikoen for løsemiddelencefalopati vil synke.

#### Litteratur

1. Environmental health 5. Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. København: WHO, 1985.

2. Baker EL, Bus JS, Cranmer JM et al. International workshop on neurobehavioral effects of solvents. Consensus summary. *Neurotoxicology* 1985; nr. 4: 99–102.
3. Lundberg P, red. Proceedings of the international conference on organic solvent toxicity, Stockholm 15.-17. October 1984. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11 (suppl 1): 5–103.
4. Riihimäki V, Ulfvarson U, red. Safety and health aspects of organic solvents. *Prog Clin Biol Res* 1986; 220: 1–335.
5. Aarli JA, Fossan GO. Organiske løsemidler. Skader på det perifere nervesystem. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985; 105: 417–20.
6. Mikkelsen S, Gregersen P, Hansen K, Døssing M, Nielsen H. Præsenil demens som erhvervsygdrom ved industriel eksposition for organiske opløsningsmidler. En literaturgennemgang. *Ugeskr Læger* 1978; 140: 1633–8.
7. Schiøtz EH. Organiske opløsningsmidler. *Vern og Velferd* 1951; nr. 4: 59–60.
8. Mikkelsen S, Jørgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. *Acta Neurol Scand* 1988; 78 (suppl 118): 1–143.
9. Hogstedt C, Axelson O. Long-term health effects of industrial solvents – a critical review of the epidemiological research. *Med Lav* 1986; 77: 11–22.
10. Hansson A-C, Höglund G, Knave B. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning. Kriteriedokument för gränsvärden. Solna: Arbete och Hälsa, 1984: 1.
11. Antti-Poika M. Overall prognosis of patients with diagnosed chronic organic solvent syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51: 127–38.
12. Savolainen H. Some aspects of the mechanisms by which industrial solvents produce neurotoxic effects. *Chem Biol Interact* 1977; 18: 1–10.
13. Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity: facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11 (suppl 1): 53–60.
14. Haglid KG, Karlsson J-E, Kyrklund T, Rosengren L, Wikgren A, Kjellstrand P. Animal models of neurotoxicity: aspects of organic solvent-induced alterations in the gerbil brain during and after exposure: adaption, tolerance and irreversibility. I: *Environmental health 5. Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria*. København: WHO, 1985: 136–48.
15. Aaserud O, Gjerstad L. Løsemiddelinusert encefalopati. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 1635–7.
16. Harris RL, Arp EW. The emission inventory. I: Cralley LV, Cralley LJ, red. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Vol III. New York: Wiley, 1979: 11–41.
17. Tvedt B. Nevropsykologisk testing ved løsemiddelskader. *Tidsskr Nor Psykiologforen* 1984; 21: 500–5.

#### Late sequela after occupational exposure to organic solvents

*Exposure assessment in the diagnosis of chronic toxic encephalopathy*

Petter Kristensen, MD, MSc

Bjørn Tvedt, MA

Finn Levy, MD

Organic solvents are debated as a cause of chronic toxic encephalopathy. The pathogenesis is not completely known. There are some indications of structural changes in the central nervous system. Epidemiological studies are saddled with potential faults and methodological problems, but in total the epidemiological evidence for a causal association between solvents and encephalopathy is sound.

The first step in the diagnosis is to demonstrate encephalopathy by neurological and neuropsychological methods. The next step is to estimate the probability of solvents being the cause of this encephalopathy.

Misjudgement of diagnosis is often due to uncertainty in the exposure evaluation. We discuss elements of the exposure assessment, and outline neuropsychological testing as part of the diagnostic process.

○