



Statens
arbeidsmiljøinstitutt

Nevropsykologiske, neurofysiologiske og visuelle effekter blant arbeidstakere tidligere eksponert for akrylamid og N-methylol-akrylamidholdige tetningsstoffer under tunnelarbeid

Forfatter: Lars Ole Goffeng¹, Helge Kjuus¹, Mona Skard Heier², Monica Alvestrand¹, Vidar Skaug¹, Hans Sjöholm², Kjell Aage Sørensen³, og Bente Ulvestad⁴.

Prosjektleder: Helge Kjuus, MD PhD

Dato: 16. 12. 2002

Serie: STAMI-rapport Årg. 3, nr. 6 (2002) ISSN:1502-0932

Sammendrag:

Bakgrunn Akrylamidholdige tetningsmidler (Rhoca-Gil/Siprogel) har vært brukt i en rekke større tunnelprosjekter i Norge sent på 1980-tallet og tidlig på 1990-tallet. I forbindelse med rapportering av mulige helseskader på grunn av akrylamideksponering i Romeriksporten høsten 1997, ble det reist spørsmål om andre tunnelarbeidere også kunne ha pådratt seg helseskader etter bruk av akrylamidholdige tetningsstoffer.

Metode Vi har undersøkt effekter på nervesystemet, og andre helseeffekter hos 50 tunnelarbeidere tidligere eksponert for akrylamid og N-methylolakrylamid under tunnelarbeid. Femti tunnelarbeidere som ikke hadde arbeidet med akrylamidholdige tetningsstoffer var kontrollgruppe. De besvarte spørreskjema om symptomer og eksponering, gjennomgikk nevropsykologisk undersøkelse, fikk målt nerveledningshastighet i armer og ben, fargesyn og synsfelt, samt visuelt utløste responser (VEP) og elektroretinografi (ERG).

Resultater De eksponerte arbeiderne rapporterte økt forekomst av symptomer sammenlignet med kontrollgruppen. Nevropsykologisk undersøkelse avdekket ingen gruppeforskjeller. Neurografi viste få forskjeller mellom gruppene. Det var imidlertid signifikant reduksjon i sensorisk nerveledningshastighet i n.suralis, og hos flere av de eksponerte lot sensorisk svarpotensial seg ikke fremkalle i denne nerven. Ved testing av fargesyn var eksponert gruppe litt svakere til å sortere blånyanser, samtidig som amplitudene ved elektroretinografi ved fotoptisk (30 Hz) stimulering var lett, men ikke statistisk signifikant redusert sammenlignet med kontrollgruppen. Ved synsfeltundersøkelse var terskel for å se enkle stimuli signifikant høyere i sentralt i synsfeltet hos de eksponerte enn hos kontrollene. I tillegg var det samlet sett tegn til en signifikant høyere terskel for å se lysstimuli i en ring ca. 20° ut til siden fra fovea.

Konklusjon Resultatene indikerer en mulig lett vedvarende redusert sensorisk nerveledningshastighet i suralisenerven i beina hos de akrylamideksponerte tunnelarbeiderne sammenlignet med kontrollgruppen. En lett svekket fargediskrimineringssevne for blåtoner, samt svekket lyssensitivitet i fovea kan indikere lett vedvarende affeksjon av fotoreseptorer (tapper) sentralt i retina (fovea), noe som også understøttes ved lette forandringer ved elektroretinografi.

¹ Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo

² Ullevål Universitetssykehus, Klinisk Neurofysiologisk Laboratorium, Oslo

³ Bedriftshelsetjenesten, Veidekke ASA, Oslo.

⁴ Bedriftshelsetjenesten, Selmer Skanska, Oslo

Stikkord: akrylamid, N-metylolakrylamid, tetningsmidler, nevropsykologi, nerveledning, perifere nervesystem, fargesyn, reversibilitet, symptomer, tunnelarbeidere

Key terms: acrylamide, N-methylolacrylamide, grouting agents, neuropsychology, nerve conduction velocity, Peripheral Nervous System, colour vision, reversibility, symptoms, tunnel workers

Utgitt av:
Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI)
Arbeidsmedisinsk seksjon
Pb 8149 Dep
N-0033 OSLO, Norway
Tlf: 23 19 53 70
Faks: 23 19 52 05
www.stami.no

Innholdsfortegnelse

	Side
Sammendrag	1
Innholdsfortegnelse	3
1 Introduksjon	5
2 Generell bakgrunn	5
2.1 Akrylamid – opptak og metabolisme	5
2.2 Toksikodynamikk	6
2.3 Noen aspekter ved synssystemets oppbygging hos mennesker	7
2.4 Akrylamid og synsfunksjon	8
3 Hensikt med undersøkelsen	9
4 Metoder	10
4.1 Design	10
4.2 Deltakere. Inklusjons- og eksklusjonskriterier	10
4.2.1 Eksponert gruppe	10
4.2.2 Kontrollgruppen	11
4.2.2.1 Rapporterte arbeidsoppgaver og eksponeringsforhold	12
4.2.3 Tilpasninger av datamaterialet	12
4.3 Eksponeringsvurdering	14
4.4 Undersøkelse av helseeffekter	14
4.4.1 Symptomer/spørreskjema	14
4.4.2 Nevropsykologisk undersøkelse	15
4.4.3 Neurofysiologi/nerveledningsmål	16
4.4.4 Visuelt utløste responser (VEP)	17
4.4.5 Elektretinografi (ERG)	17
4.4.6 Fargesyn	17
4.4.7 Synsfelt	18
4.5 Statistiske metoder. Databehandling og statistisk analyse	18
5 Resultater	20
5.1 Rapporterte symptomer i arbeidet som tunnelarbeider	20
5.2 Aktuelle plager	22
5.3 Nevropsykologisk undersøkelse	25
5.3.1 Nevropsykologiske resultater på individnivå	26
5.3.2 Lavt eksponerte vs høyt eksponerte	27
5.3.2.1 Nevropsykologiske testresultater	27
5.3.2.2 Rapporterte symptomer under tunnelarbeid	27
5.3.2.3 Aktuelle plager	27
5.4 Nerveledningsmålinger (NCV)	28
5.5 Visuelt utløste responser (VEP) og elektretinografi (ERG)	29
5.6 Fargesyn	30
5.7 Synsfelt	31
6 Diskusjon	34
7 Konklusjon	35
8 Referanser	36

1 Introduksjon

Akrylamid og N-metylolakrylamidholdige tetningsmidler som Rhoca-Gil, eller SiproGel har vært brukt i stort omfang i en rekke større tunnelprosjekter i Norge sent på 1980-tallet og tidlig på 90-tallet. I tilknytning til at det høsten 1997 var det en rekke presseoppslag om mulig helseskade forårsaket av bruk av Rhoca-Gil (SiproGel) ved bygging av jernbanetunnelen Romeriksporten mellom Oslo og Lillestrøm, ble det også fokusert på at en rekke tunnelarbeidere i Norge i tillegg hadde vært eksponert for tilsvarende tetningsstoffer i forbindelse med tidligere tunnelprosjekter. Bedriftshelsetjenesten i et større entreprenørselskap hadde i tillegg observert flere tunnelarbeidere med diffuse nevrologiske plager. Disse hadde tidligere jobbet i prosjekter der Rhoca-Gil var benyttet. Det ble derfor besluttet å undersøke om det var en overhyppighet av vedvarende nevrologiske effekter hos arbeidstakere som hadde jobbet i disse prosjektene, og om symptomene kunne knyttes til akrylamideksponering.

2 Generell bakgrunn

Bruk av akrylamidholdige tetningsstoffer i tunnelarbeid samt omtale av akrylamid og N-methylolakrylamids toksiske egenskaper er beskrevet i en rapport om helseskader blant tunnelarbeidere i Romeriksporten (37). Kun en kort oppsummering gis her. Eksponering for akrylamid gjennom arbeidet kan innebære en helserisiko for arbeidstakere (1). Til sammen er mer enn 150 tilfeller av akrylamidforgiftning hos mennesker presentert siden første rapport i 1953 (2), hovedsakelig relatert til primærproduksjon av akrylamid fra akrylonitril (2-4), eller til polymerisering av akrylamid til polyakrylamid (5,6). Første kjente tilfelle av akrylamidrelaterte helseeffekter blant anleggsarbeidere etter arbeid med tetting av vannlekkasjer var i Frankrike i 1970 (7). Senere har flere rapporter relatert symptomer hos tunnelarbeidere til bruk av akrylamidholdige tetningsstoffer (8,9).

2.1 Akrylamid – opptak og metabolisme

Dyrestudier har vist at akrylamid tas raskt opp i kroppen via lunge, mage/tarm eller ved hudopptak, og at enten stoffet selv, eller metabolitter av det fordeler seg i store deler av kroppen. Under tunnelarbeid er antagelig den viktigste opptaksvei ved eksponering via hudkontakt, og ikke inhalasjon. Hudkontakt er størst under blanding og "pumping" av tetningsløsningen, og etter boring av hull i tunnelveggen, når løsningen injiseres med en injeksjonspistol. Ofte vil den flytende væsken da sprute tilbake på arbeidstakeren, og klærne blir gjennomtrukket av akrylamidholdig oppløsning. I tillegg utsettes arbeidere ofte for "dusjer" med

akrylamidforurenset vann. Hudabsorpsjon finner dermed sted direkte via hud i nakke eller på hendene, eller gjennom våte klær over resten av kroppen.

Dyreforsøk har vist at omdannelse av akrylamid skjer både direkte via konjugering med glutation, og ved dannelse av epoksidet glycidamid via cytokrom P-450 oksidasjon, og påfølgende konjugering med glutation. Hos rotter og mus skilles stoffet hovedsakelig raskt ut via urin, og mindre mengder via avføring. Noe metaboliseres til CO₂, som utåndes.

2.2 Toksikodynamikk

Akutt toksisitet er moderat ved oralt inntak eller hudkontakt. Akrylamid irriterer nese, svelg, og hud, og medfører utslett eller brennende følelse ved kontakt. Kontakt kan medføre sviende øyne og hudutslett. Hudeksponering medfører rødhet og hudavskalling i håndflatene. Akrylamidvannløsninger medfører øyeirritasjon.

Kronisk toksisitet er høy, og dyrestudier har vist tegn på nevrotoksitet, som f.eks. nedsatt bruk av lemmer, tremor og nedsatt balanse. Gjentatt eksponering for ~2 mg/kg pr. dag kan gi nevrotoksiske effekter som ustøhet og muskelsvekkelse (2), og hos mennesker kan akrylamid forårsake nummenhet, kribling, og/eller følelse av svekkelse i føtter og hender, snøvlete tale, svimmelhet, og trøtthet (3).

De observerte neurologiske symptomer som beskrives ved akrylamidforgiftning skyldes forstyrret sensorisk, motorisk og autonom funksjon (10). Ved alvorlige forgiftninger har symptomer vedvart flere år (11). Akrylamid medfører aksonopati både i sentralnervesystemet (CNS) og i det perifere nervesystemet (PNS). Man har funnet tap av ganglieceller og/eller disses axoner, samt andre degenerative forandringer i perifere nerver og synsnerver. Det er observert degenerering av laterale geniculate nucleus i thalamus blant studerte arter (primater, hunder, katter, gnagere) (12).

Da vi i denne undersøkelsen har vektlagt synsfunksjonen, gjennomgår vi enkelte sider ved synssystemets oppbygging, og mulig virkning av akrylamid på dette, ettersom dette er lite studert hos mennesker.

2.3 Noen aspekter ved synssystemets oppbygging hos mennesker

I retina finner vi fotoreseptorceller, tapper og staver, som er lysfølsomme. Videre finner vi tre lag med cellekjerner, der ytre lag består av fotoreseptorenes cellekjerner, indre av bipolare celler og internevroners kjerner, og innerst har vi gangliellelaget.

Ytterste del av tapper og staver inneholder et fargestoff, fotopigment: I staver er dette rhodopsin, og i tappene ett av tre ulike fotopigmenter. Stavenes størrelse gjør dem mest lyssensitive, mens tappenes tre typer fotopigmenter gjør at de primært absorberer lys av ulik bølgelengde (farge).

Et stort antall staver er koblet til én bipolar celle, mens én eller bare få tapper er koblet til én bipolar celle. Tappene gir derfor informasjon med høyere romlig oppløsning enn stavene, og er dermed nødvendig for skarpt syn og presis oppfattelse av både farge og form.

Sentralt i retina (fovea centralis), er det bare tapper. Forekomst av tapper avtar mot periferien i retina, mens forekomst av staver øker. Dette betyr at synsskarphet og fargediskrimineringssevne henger sammen, og at synsfelt for farger er langt mindre enn synsfeltet hvor man merker at «noe sees».

Gangliellellene er tynnere i sentrale retinaområder enn i periferien. Sentralt finner vi P-gangliellellene, som formidler fargesyn og synsskarphet fra tappene. Perifert finner vi M-gangliellellene, som særlig signaliserer bevegelse og kontraster i lysintensitet fra stavene. For de fleste egenskaper er det imidlertid et visst overlapp mellom de ulike celletyper. M- og P-celler utgjør tilsammen ca. 90% av alle gangliellellene. Deres aksoner forløper i synsnerven og ender i hhv. magno- og parvocellulære lag av corpus geniculatum laterale, der de danner synapser med et nytt sett av nevroner, som sender aksoner til det primære visuelle hjernebarkområdet (area 17/striata). Disse aksonene danner den såkalte synsstrålingen (radiatio optica).

Det finnes altså to parallelle veier fra retina via corpus geniculatum laterale til area striata, der det skjer en delvis konvergens av signaler fra M- og P-gangliellellene. Utsjalting av parvocellulære lag av corpus geniculatum laterale gir fullstendig tap av fargesyn, redusert synsskarphet, og tap av kontrastfølsomhet. Lesjon i magnocellulære lag gir redusert evne til å bestemme kontraster i lysintensitet når stimuli beveger seg raskt.

De subcortical banene fra retina til cortex synes å være spesialisert for formidling av enkle stimulusegenskaper, mens banene videre er spesialisert for mer avansert analyse og behandling (13).

2.4 Akrylamid og synsfunksjon

Dyrestudier har vist at synssystemet kan påvirkes ved akrylamideksponering. Fra beskrivelser av mennesker eksponert for akrylamid foreligger det enkelte kasuistikker, men ingen gruppeundersøkelser som til nå har dokumentert risiko for effekter på synssystemet hos mennesket.

En italiensk artikkel (9) har beskrevet en pasient som hadde vært akrylamideksponert i tre måneder. Det ble funnet en retinopati, og innskrenket synsfelt for rødt og grønt. Dette vedvarte 4 mnd. etter første undersøkelse.

I Hallandsåsen i Sverige, der akrylamid ble brukt som tetningsmiddel ved tunnelarbeid, ble det påvist degenerative øyebunnsforandringer eller pupilledilatasjon hos en av 7 kuer som hadde drukket akrylamidholdig vann (14).

Forsøk med påvirkning av celler i corpus geniculatum laterale i thalamus hos rotte har tydet på at tynne fibre i synsnerven (nervus opticus) er mer sårbare for skade enn de tykkere (15).

Selv om noen studier (16) siden har konkludert med at fibre med ulik tykkelse påvirkes ved akrylamidforgiftning, og at den selektive effekt av akrylamid dermed ikke alene kan tilskrives at bare tynne nervefibre i tractus opticus (mellom synsbanekrysningen og corpus geniculatum laterale) ødelegges, ser det ut til at det primært er tynne fibre (P-ganglioceller) som påvirkes: Det er vist at akrylamid oralt medfører aksonal opphovning med akkumulering av neurofilamenter, og senere degenerering og gliose i den distale delen av tractus opticus, spesielt i corpus geniculatum laterale hos macaque aper (17). Ingen slik opphovning sees i retina eller i synsnerven (Nervus opticus) foran synsbanekrysningen (18) etter 6-10 ukers eksponering.

Aper som ble undersøkt 6-8 mnd. etter tilsvarende eksponering viste derimot uttalt degenerering av synsbanene i form av tap av ganglioceller i sentrale deler av retina og relativ bevaring av andre nevroner i retina, degenerering av temporale til sentrale nervus opticus og den dorsale tractus opticus, og endelig neuronal atrofi i de parvocellulære lag av corpus geniculatum laterale, med bevaring av magnocellulære lag.

Funnene tyder på at en type retinanganglieceller eller disse aksoner kan være spesielt sårbare for skade ved akrylamideksponering, nemlig P-beta (color opponent) retinanganglieceller i en region på minst 40 grader fra fovea, mens andre nevroner i synsbanene (M-retinanganglieceller) bevares relativt sett. (19,20).

Disse observasjonene bidro til at vi fant det relevant å undersøke både synsfelt og fargesyn hos en gruppe arbeidstakere tidligere eksponert for akrylamid.

3 Hensikt med undersøkelsen

Hensikten med denne undersøkelsen var å få svar på om arbeidere som tidligere hadde benyttet akrylamid gjennom arbeid med Rhoca-Gil (Siprogel), kunne ha bestående skader på nervesystemet, i form av nevrologiske, nevrofysiologiske eller nevropsykologiske effekter.

4 Metoder

4.1 Design

I et tverrsnitts design ble 50 tunnel arbeidere tidligere eksponert for akrylamidholdige tetningsmidler (Rhoca-Gil/Siprogel), sammenlignet med en kontrollgruppe bestående av tunnel/anleggsarbeidere som ikke hadde jobbet med Rhoca-Gil/Siprogel. Målsettingen var å undersøke hvorvidt eksponerte tunnelarbeidere rapporterte flere symptomer/plager, og hvorvidt de skåret dårligere på nevropsykologiske tester enn tunnelarbeidere ikke eksponert for akrylamidholdige tetningsstoffer. Vi ønsket videre å undersøke om de hadde redusert funksjon målt ved nevrofysiologiske undersøkelser, og redusert synsfunksjon, sammenlignet med arbeidstakere som ikke hadde vært akrylamideksponert.

Undersøkelsen pågikk til april 1999. Prosjektet hadde konsesjon fra Datatilsynet, og var godkjent i Regional etisk komite for medisinsk forskningsetikk. Alle data ble anonymisert ved datainnleggingen, alle prosjektmedarbeidere hadde taushetsplikt, og det ble understreket at det var helt frivillig å delta i undersøkelsen. Prosjektet foregikk i nært samarbeid med Bedriftshelsetjenesten i Selmer AS og Veidekke AS. Det ble opplyst om at eventuelle funn som trengte videre vurdering ville bli fulgt opp.

4.2 Deltakere. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Arbeidstakere som hadde vært eksponert gjennom injiseringsarbeid i to måneder eller mer, og som ikke hadde vært eksponert etter desember 1996 ble inkludert i undersøkelsen. Personer med kjent alkoholisme eller stoffmisbruk, med kjent nevrologisk sykdom av annen årsak enn akrylamideksponering eller diabetes mellitus ble ekskludert fra undersøkelsen.

4.2.1 Eksponert gruppe

Eksponert gruppe besto av 50 mannlige tunnelarbeidere tidligere eksponert for akrylamidholdige tetningsstoffer, og som ikke har vært eksponert siste år før undersøkelsen. Landsforeningen for bygg og anlegg (LBA) har foretatt en nærmere kartlegging av tidligere forbruk av akrylamidholdige tetningsstoffer ved tunnelarbeid, samt identifisering av personer som har vært mye i kontakt med disse stoffene. Tunnelarbeidere med antatt høyest eksponering fikk forespørsel om deltakelse i undersøkelsen. De eksponerte ble rekruttert fra firmaene: Selmer (31), Veidekke (11), AF Spesialprosjekt (4) og SRG (4). Tunnelarbeiderne ble eksponert via hud og innånding av vandrdåper forurenset av akrylamid. Eksponeringsgrad ble vurdert ut fra selvrapportering (Tabell 1). På en skala fra 1 til 7 over grad av eksponering svarte de eksponerte

nerter at de gjennomsnittlig har vært eksponert i 6-12 måneder. 94% har vært eksponert mer enn 3 måneder og 69% har vært eksponert i mer enn 6 måneder.

Tabell 1: Oversikt over de eksponertes eksponeringstid med akrylamidholdige tetningsstoffer.

Kategori	Eksponeringstid	Antall eksponerte (n = 48)
1	0 mnd	0
2	1-3 mnd	3
3	3-6 mnd	12
4	6-12 mnd	7
5	1-2 år	7
6	2-4 år	13
7	> 4 år	6

Eksponert gruppe var i aldersgruppen 30 til 70 år og hadde en alder på gjennomsnitt 47.7 år, standardavvik (SD) 9.4 år. 47 var høyredominante, 3 venstredominante. Eksponert gruppe hadde utdannelse fra 7 til 18 år med gjennomsnitt på 9.6 år (SD 2.1 år). De eksponerte hadde gjennomsnittlig jobbet 13.5 år som tunnelarbeider (SD 8.9 år). 13 personer var ikke i fast arbeid ved undersøkelsestidspunktet (6 var sykemeldte, 3 uføretrygdede, 3 alderspensjonerte og 1 arbeidsledig). De ble undersøkt august 1998 – mars 1999.

4. 2. 2 Kontrollgruppen

Kontrollgruppe besto av 51/50 mannlige tunnelarbeidere som ikke hadde vært eksponert for akrylamidholdige tetningsstoffer. Disse ble tilfeldig rekruttert fra Selmer AS. Vi tilstrebet individuell matching med eksponerte på alder (+/-3 år), røykevaner og antall år med tunnelarbeid. I praksis ble dette vanskelig å gjennomføre. Av 54 forspurte samtykket 51 i å delta (deltakerrate 94.4 %). En deltaker trakk seg siden fra deler av undersøkelsen. Det er dermed ingen holdepunkter for et selektivt frafall av deltakere i kontrollgruppen

Kontrollgruppen var i aldersgruppen 23 til 60 år og hadde en gjennomsnittlig alder på 43.6 år (SD 9.8 år). Antall år med utdannelse varierte fra 7 til 16 år med gjennomsnitt 10.2 (SD 1.9 år). 45 var høyredominante, 2 venstredominante og 4 uten klar hånddominans. Kontrollgruppen hadde jobbet gjennomsnittlig 3.8 år som tunnelarbeidere (SD 4.0). Alle var i fast arbeid ved undersøkelsestidspunktet.

Undersøkelsen av kontrollpersonene var todelt.

1. Kontrollpersonene hadde skiftarbeid med vekslende arbeidsskift. En uke ettermiddagsskift (kl.16-24), en uke dagskift (kl. 06-16), og en uke fri, før en ny tilsvarende arbeidsperiode. Undersøkelsene pågikk på fritiden i en arbeidsperiode, på boliggriggen de bodde på i Oslo. Nevropsykologisk undersøkelse og spørreskjema utfylling varte til sammen ca. 2 - 2.5 timer for hver deltaker. De ble undersøkt desember 1998 – januar 1999.
2. Fra februar 1999 og utover vinteren ble de innkalt til ny undersøkelse ved Statens arbeidsmiljøinstitutt til blodprøve og gjennomgang av spørreskjemaet. Umiddelbart deretter kjørte de til Nevrofysiologisk laboratorium, Ullevål sykehus, der de fikk målt nerveledningshastighet i arm og ben, samt gjennomgikk elektroretinografi (ERG) og måling av visuelt utløste responser (VEP). Undersøkelsene ble foretatt om dagen etter å ha sovet ut, og før de gikk på nattskift, og varte totalt ca 3 timer.

4.2.2.1 Rapporterte arbeidsoppgaver og eksponeringsforhold

Tabell 2 gir en oversikt over demografiske bakgrunnsvariabler for eksponerte og kontroller. De eksponerte arbeidstakerene var gjennomsnittlig 4.2 år eldre enn kontrollene. Det var ikke uttalte gruppeforskjeller for antall år utdanning. Aldersskalerte skårer på WAIS-deltesten Informasjon var ikke signifikant forskjellig ($p = .677$). Gruppene kan ut fra dette sies å være sammenlignbare i forhold til premorbid intellektuell fungering.

Eksponert gruppe hadde jobbet gjennomsnittlig 9.7 år lengre som tunnelarbeider enn kontrollgruppen. Flere eksponerte hadde i tråd med det jobbet med løsemidler, og eksponert gruppe hadde gjennomsnittlig vært flere år utsatt for dieseleksos og kullos, sammenlignet med kontrollgruppen.

4. 2. 3 Tilpasninger av datamaterialet

En av de eksponerte og 3 av kontrollene hadde ikke fylt ut antall år utdanning i spørreskjemaet. Antall år utdanning ble for disse beregnet ut fra gjennomsnittlig utdanning for henholdsvis eksponert gruppe og kontrollgruppe. Fire kontroller hadde ingen klar hånddominans. I disse tilfellene ble foretrukket skrivehånd valgt som dominant hånd, slik at 2 ble definert som høyredominante og 2 som venstredominante.

Tabell 2: Oversikt over demografiske bakgrunnsvariabler for eksponert- og kontrollgruppe i gjennomsnitt, standardavvik (sd) og p-verdier over gruppeforskjellene.

Demografiske bakgrunnsvariabler	Eksponert (n=50)	Kontroll (n=51)
Alder; år (sd)	47.8 (9.4)	43.6 (9.8)
Utdannelse; ant. år (sd)	9.6 (2.1)	10.2 (1.9)
Tunnelarbeid; ant. år (sd)	13.5 (8.9)	3.8 (4.0)
Løsemidler; antall personer jobbet med dette	42	31
ant. år (sd)	4.9 (5.6)	3.5 (6.6)
Dieseleksos; antall personer jobbet med dette	48	50
ant. år (sd)	13.1 (8.7)	5.8 (6.0)
Sveising; antall personer jobbet med dette	36	44
ant. år (sd)	4.0 (8.0)	3.7 (4.4)
Kullos; antall personer jobbet med dette	25	26
ant. år (sd)	6.2 (10.6)	1.7 (3.3)
Bly; antall personer jobbet med dette	4	8
ant. år (sd)	1.1 (5.9)	0.2 (0.8)
Kvikksølv; antall personer jobbet med dette	2	4
ant. år (sd)	0.8 (5.4)	0.1 (0.6)
Håndvibrasjon; antall personer jobbet m/ dette	49	46
ant. år (sd)	11.1 (9.4)	7.8 (8.4)

Tabell 3 viser at kontrollgruppen rapporterer et gjennomsnittlig høyere alkoholforbruk pr uke enn eksponert gruppe. Både eksponerte og kontroller drikker gjennomsnittlig mindre enn en pils i uka, men flere personer fra kontrollgruppen (13) drikker 4 eller flere pils i uka sammenlignet med de eksponerte (5). Gruppene er relativt like i forhold til røykevaner. I eksponert gruppe røyker 21 personer i gjennomsnitt 13.0 sigaretter pr dag. I kontrollgruppen røyker 25 personer 14.3 sigaretter pr. dag.

Tabell 3: Oversikt over alkohol- og røykevaner i eksponert- og kontrollgruppe.

Alkohol- og røykevaner	Eksponert (n = 50)	Kontroll (n = 51)
Alkoholforbruk: Kategori 1 Bruker ikke	5	1
Kategori 2 < 1 hel pils pr uke	12	12
Kategori 3 1 hel pils pr uke	10	7
Kategori 4 2-3 hele pils pr uke	18	18
Kategori 5 4-9 hele pils pr uke	5	12
Kategori 6 >10 hele pils pr uke	0	1
Alkoholforbruk; gjennomsnitt av overstående skala (SD)	2.1 (1.2)	2.6 (1.2)
Ant. røykere	21	25
Sigaretter pr.dag; gj.snitt (SD)	13.0 (9.2)	14.3 (7.6)

Både eksponert gruppe og kontrollgruppe besvarte spørsmål i spørreskjemaet om tidligere erfarte skader. Tabell 4 oppsummerer de viktigste av disse opplysningene.

Tabell 4: Antall personer i eksponert- og kontrollgruppe som rapporterte tidligere skader.

Tidligere skader	Eksponert (n=50)	Kontroll (n=51)
Hjernerystelse	23	19
Hodeskade med mer enn 1/2 t bevisstløshet	9	4
Alvorlige strømstøt	8	3
Krampeanfall	4	1
Hjernehinnebetennelse	3	0
Høy feber, langvarig	2	3

4.3 Eksponeringsvurdering

Eksponering ble vurdert kvalitativt. Basert på detaljerte spørreskjema og påfølgende intervju kartla vi tidligere eksponering for Rhoca-Gil, andre injiseringsmidler, samt varighet av og type arbeidsoppgaver under tunnelarbeid. I denne rapporten benyttes selvrapportert eksponeringstid totalt som viktigste eksponeringsmål (Tab.1).

4.4 Undersøkelse av helseeffekter

En nevropsykologisk undersøkelse bestående av flere ulike tester, samt tester for synsfelt og fargesyn, ble administrert uten testleders kjennskap til den enkeltes grad av eksponering. Alle deltakere fylte deretter ut et spørreskjema; ett for eksponerte og ett for kontroller. Deretter gjennomgikk alle en nevrofysiologisk undersøkelse, med måling av nerveledningshastighet i armer og ben, samt av visuelt utløste responser (VEP) og elektroretinografi (ERG).

4.4.1 Symptomer/spørreskjema

Et detaljert spørreskjema ble fylt ut av alle deltakere etter nevropsykologisk testing, med registrering av en rekke bakgrunnsvariabler av betydning for tolkning av resultatene. Det ble registrert potensielle confoundere i form av bakgrunnsvariabler som alder og utdanning, livsstilsvariabler som kaffeforbruk, nåværende alkoholvaner, nåværende og kumulative røykevaner, tidligere arbeidserfaring med vibrerende verktøy, løsemidler, samt en rekke oppgitte nevrotoksiner og tidligere skader. Tunnelarbeiderne rapporterte opplevde symptomer/plager i sitt arbeid (28 spørsmål) og aktuelle plager ved testtidspunktet (18 spørsmål). Det tok ca. 15 minutter å fylle ut spørreskjemaet.

4.4.2 Nevropsykologisk undersøkelse

Testbatteriet var mobilt, på grunn av testing i felt, og testlokalet hadde hensiktsmessig belysning og var uten støy, og med en god arbeidsplass. Testing ble konsentrert om tirsdag, onsdag og torsdag. Fredager var upraktisk på grunn av hjemreise.

Alle testdeltakere fikk skriftlig informasjon om undersøkelsen og prosjektet før testsesjonenes start, og alle skrev under på en samtykkeerklæring. Alle testsesjoner ble innledet med en kort innføring om prosjektet med mulighet til å stille spørsmål. Alle ble informert om muligheten for pause underveis, men ingen benyttet seg av dette. Deltakerne ble informert om at data ville bli anonymiserte. Deltakerne ble individuelt testet. Undersøkelsen foregikk i sin helhet i eget testlaboratorium på Statens Arbeidsmiljøinstitutt og Selmer AS på Storo og tok ca 90 minutter. Testene ble etter en instruksjon administrert i tråd med norske retningslinjer.

Vi konsentrerte testene om funksjonsområder der vi hadde en hypotese om mulig effekt av akrylamideksponering. Sensorisk/Motoriske tester, synskrevende tester med fokus på detaljsyn/analyse og fargesyn ble inkludert. Vi benyttet en PC-basert oppgave fra NES2-batteriet (21). Slike oppgaver er tidsbesparende, og testprosedyren er standardisert. Også tester med sterkt tidsavhengig prestasjon (psikomotorisk tempo) ble inkludert, sammen med en test for innlæring og hukommelse for auditivt presentert materiale, selv om vi ikke først og fremst ventet effekt av eksponering på disse områdene.

Testene ble administrert i følgende rekkefølge: Tester som inngår i WAIS eller Halstead-batteriet beskrives ikke nærmere.

1. Fingertapping, Halstead-Reitan batteriet (22).

2. 12 ords innlæringsprøve som mål på korttidshukommelse og innlæringsevne ved auditivt presentert materiale.

3. Lanthony D-15 desaturated test

4. WAIS Informasjon (23).

5. NES-2 Continuous Performance Test (Rosvold 1956). Reaksjonstidsmål som også måler vedvarende visuell oppmerksomhet (21).

6. WAIS Koding (23).

7. WAIS Terningmønster (23).

8. Grooved Pegboard (24).

9. 12 ord-gjenkalling, der forsøkspersonen 1 time etter innlæring av 12 ord skal gjenkalle flest mulig av ordene som ble innlært uten at rekken presenteres på forhånd.

10. Humphrey synsfelttest (25).

Alle standardiserte tester ble skåret ut fra standard prosedyre for skåring. Råskåre ble omgjort til skalerte skårer for WAIS-deltestene med norske normer (26). Råskårene for deltester av WAIS ble med utgangspunkt i WAIS 1955 (amerikanske normer) (27) også omregnet til T-verdier korrigert for alder og utdanning (28). Råskårer fra deltestene fra Halstead-Reitan-batteriet ble omregnet til T-verdier, korrigert for alder og utdanning (28). Dette ble gjort for å undersøke hvordan de to gruppene kom ut i en klinisk sammenheng i forhold til normalvariasjonen. For 12-ordtesten og NES-2 er kontrollgruppen normgruppe for de eksponerte.

4.4.3 Neurofysiologi/nerveledningsmål

Standard neurografi (NCV) ble målt fra høyre arm (n.medianus og ulnaris) og ben (n.tibialis, suralis, peroneus), med målinger av motorisk og sensorisk nerveledningshastighet, amplituder og F-responser.

Amplituden (de utløste muskel- og nerveaksjonspotensialers størrelse) var i utgangspunktet ventet å være viktigste indikator for å vurdere eventuell effekt etter akrylamideksponering, da den reduseres ved aksonal nevropati, som regnes som det vanligste ved denne type toksisk påvirkning.

Nerveledningshastigheten avtar ved demyeliniserende lidelse. Er den nedsatt kan det indikere tidligere, forutgående nevropati. I underekstremitetene ser vi de tidligste sensoriske utslagene i suralisnerven.

F-respons, eller F-latenstid, er et «baklengsmål»: Noen impulser går fra elektrode til motorisk forhornscelle i ryggmargen, der disse irriteres så mye at det sendes en ny, mindre impuls tilbake: F-respons er tur-retur-målet, det vil si tiden fra første til andre («retur»-)respons. F-responstiden regnes som en følsom indikator for motorisk nedsatt nerveledningshastighet.

4.4.4 Visuelt utløste responser (VEP)

Visual Evoked Potential (VEP) måler avvikende funksjon i synssystemet, fra øyet til occipitallappen. Man fester en elektrode til venstre for midtlinjen occipittalt, en til høyre, og en på midtlinjen occipittalt, pluss en referanselektrode i pannen. Undersøkelsen består i at man ser på et sjakkbrettmønster på en dataskjerm, under standardisert luminans i et mørkt rom. Hva som er lyst og mørkt på sjakkbrettet alternerer («pattern reversal»).

Man måler latenstid fra impulser sendes til de når cortex occipittalt, og amplitude på utslaget som når fram. Man registrerer følgende pr. øye: Varighet (durasjon) på utslaget, N75 - N120 (msek.), latenstiden fra stimulus til maksimalt utslag (msek.), og utslagets styrke (amplitude) (μV).

4.4.5 Elektroretinografi (ERG)

Elektroretinografi (ERG) gir oss et mål på netthinnens funksjon. Vanligvis benyttes et lysglimt som stimulus. ERG-svaret fra netthinnen etter et slikt lysglimt representerer summen av all aktivitet som lysglimtet fremkaller i retina, og er dermed et sammensatt og komplisert potensial (29). Elektroder festes ved tinningen, rett bak øyet, og registrerer utslaget, amplituden (μV), ved 2Hz-impulser (pulser pr. sekund) (μV), og 30Hz-impulser (pulser pr. sekund). Man registrerer ikke latenstid på ERG. Målet bidrar til at man bedre kan vurdere om et avvikende VEP-mål skyldes avvikende retinafunksjon (avvikende ERG) eller synsnervefunksjon (normal ERG).

Ved høyfrekvent (30Hz) flikkerstimulering faller stavfunksjonen isolert ut, og dette målet blir dermed et mål på tappfunksjon. Tappene sitter sentralt i retina, og fanger opp impulser med ulike bølgelengder (farger). 2Hz flikker viser både tapp- og stavfunksjon. For isolert testing av stavfunksjonen (mørkesyn og perifere deler av synsfeltet), kreves testing etter mørkeadaptasjon.

4.4.6 Fargesyn

Siden dyrestudier tydet på affeksjon av de delene av synsnerven som formidlet impulser fra de fargesensitive tappene i netthinnen, inkluderte vi en fargesynstest i undersøkelsene. Vi valgte å benytte fargesynstesten Lanthony D-15 desaturated test. Testen består av 15 knapper med pastellfarger som skal sorteres i rekkefølge etter fargenyanser, med utgangspunkt i en

referansefarge som er festet til skrinet der fageknappene ligger. Testen har vist seg følsom for ervervet dyskromatopsi. Dette er forklart ved at den første fasen av fargesynsdefekter er at fargene «blekner» (30). For å teste under standard betingelser benyttet vi en lyskasse med belysning ca. 30 cm. over fargene, som lyste med tilnærmet naturlig dagslys. Hvert øye ble testet separat.

4.4.7 Synsfelt

Vi benyttet et Humphrey 740 Automated Perimeter, program 30-2, med rødt stimulus på hvit bunn for å måle terskel for hva deltakerene kunne se. Stimulusstørrelsen tilsvarte et Goldman stimulus, størrelse III (0.43°), stimulusvarighet 0.2 sekunder. Maksimal lysstyrke på perimetret var 10.000 Apostilb (asb), som tilsvarende $10.000/\pi$ candela/m² (cd/m²), og representerer et absolutt mål for lysstyrke. Dette representerte også 0-punkt for en relativ skala, en logaritmisk desibel-skala (dB), der 1/10 av maks lysstyrke registreres som 10 dB, 1/100 som 20 dB, 1/1000 som 30 dB, osv.. Resultatene presenteres i desibelverdier. Man må derfor være oppmerksom på at andre perimetre, for eksempel Goldman, definerer det logaritmiske 0-punkt ut fra maksimal lysstyrke på 1.000 asb., med tilhørende endring av lysintensiteten bak desibelskalaen, selv om prosentvis reduksjon fra maksimal lysstyrke er lik (31).

Deltakeren skulle respondere hver gang de så et lysglimt. Terskel var definert som minimum lysstyrke en person kunne se i et gitt punkt i synsfeltet. Synet ble korrigert ved hjelp av linser forut for undersøkelsen. Undersøkelsen startet med måling av terskel i fovea. Deretter ble ett stimulus presentert av gangen, et tilsynelatende vilkårlig sted i synsfeltet, til hele synsfeltet innen 30° fra fovea var dekket med til sammen 77 punkter. Kontroll for at deltakeren fokuserte adekvat fikk vi både ved at perimetret sjekket automatisk for falske positive og negative responser, ved at vi fikk et mål for øyebevegelser, og ved at vi hele tiden så et bilde av øyet på en skjerm, som viste om øyet var i fokus eller flakket rundt. Undersøkelsen tok 7-9 minutter pr øye.

4.5 Statistiske metoder. Databehandling og statistisk analyse

Gjennomsnittsverdier og standardavvik ble regnet ut for eksponert og kontrollgruppe på alle mål. Data ble analysert av SPSS for Windows 6.1.3. Bakgrunnsvariabler og nevrofysiologiske mål ble analysert ved t-tester for uavhengige utvalg og krysstabellanalyser. Det ble det tatt hensyn til hvorvidt gruppene hadde ulik spredning. Dersom Levene`s Test var signifikant ($p < .05$) ble dette korrigert for. Det ble valgt ut 10 sentrale mål fra det nevropsykologiske

testbatteriet. Selvrapporterte data for symptomer/plager i arbeidet som tunnelarbeider, aktuelle plager, nevropsykologiske atferdsdata, og synsfeltdata for eksponert og kontrollgruppe ble sammenlignet ved hjelp av multivariate variansanalyser (MANCOVA) med alder som kovariat. Deretter ble det utført univariat variansanalyser for hver test (ANCOVA). Denne framgangsmåten ble valgt for å kontrollere tilfeldige funn. Det ble også utført analyser over de motoriske testene NES-2, Fingertapping og Pegboard, samlet sett (MANCOVA). Det ble utført tilleggsanalyser (MANCOVA) der datamaterialet ble korrigert for bakgrunnsvariabler der gruppene var signifikant forskjellige fra hverandre på et 5% signifikansnivå. Dette gjaldt variablene; antall år jobbet som tunnelarbeider, alkoholforbruk og antall personer jobbet med løsemidler. Det ble ikke utført tilleggsanalyser for variablene; antall år jobbet med dieseleksos og kullos selv om gruppene var signifikant forskjellige fra hverandre på disse variablene. Årsaken til dette er antagelsen om at gruppenes forskjell i antall år jobbet med dieseleksos og kullos kan forklares ved variabelen; antall år jobbet som tunnelarbeider, siden diesel og kulloseksponering er vanlig i tunnelarbeid.

Det ble undersøkt om det var signifikante gruppeforskjeller med hensyn til antall individer med patologisk skåre på de nevropsykologiske resultatene. I en klinisk nevropsykologisk utredning er det vanlig å estimere en patologisk skåre til å ligge fra 1 til 1.5 sd under normgruppens gjennomsnittsverdier. Heaton (28) definerer abnormale skårer til å ligge 1.1 sd eller mer under gjennomsnittet. Vi brukte i denne undersøkelsen et kriterium på SD 1.5, korrigert for signifikante demografiske gruppeforskjeller, for å beregne en impairmentskåre for hele populasjonen av tunnelarbeidere. Ut fra dette ble gruppeforskjeller på individnivå undersøkt. Ettersom nevropsykologiske testresultater er heftet med falske positive, var kravet at det måtte foreligge patologiskåre på 4 eller mer av de 10 deltestene for å tolke dette som en mulig hjerneskade etter mønster fra Halstead-Reitan batteriet (22).

Den eksponerte gruppe ble delt i to grupper basert på eksponeringstid med akrylamidholdige tetningstoffer (tabell 1), for å undersøke hvorvidt det var signifikante forskjeller mellom tunnelarbeidere som hadde blitt lite og mye eksponert for akrylamidholdige tetningstoffer. 22 tunnelarbeidere hadde jobbet med akrylamidholdige tetningstoffer i under ett år (lavt eksponerte) og 26 tunnelarbeidere hadde jobbet med akrylamidholdige tetningstoffer i ett år eller mer (høyt eksponerte). To arbeidere var usikker med henhold til lengde eksponering og ble plassert i den lavt eksponerte gruppen, slik at denne gruppen til sammen besto av 24 tunnel-

arbeidere. Det ble foretatt analyser over deskriptive bakgrunnsvariabler, testresultater og selvrapporterte symptomer og plager i arbeidet som tunnelarbeider og aktuelle plager.

5 Resultater¹

5.1 Rapporterte symptomer i arbeidet som tunnelarbeider

Tabellene 5 - 8 viser forekomst av antall tunnelarbeidere fra eksponert og kontrollgruppe som rapporterte å ha erfart ulike symptomer/plager i sitt arbeid, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Korrigert for aldersforskjell mellom gruppene, rapporterer eksponert gruppe signifikant flere plager ($p < 0.05$) fra det perifere nervesystem (Tab.5) ($F(6,92) = 2.6$, $p = .021$). Eksponert gruppe rapporterer signifikant mer ($p < 0.01$) stikninger i hender ($F(1,97) = 10.5$, $p = .002$) og føtter ($F(1,97) = 12.7$, $p = .001$), samt kramper i bena ($F(1,97) = 7.9$, $p = .006$) sammenlignet med kontrollgruppen. Ved tilleggsanalyser med de tidligere nevnte bakgrunnsvariabler der gruppene var signifikant forskjellige som kovariat, ble det ikke funnet signifikante gruppeforskjeller ($F(6,88) = 1.6$, $p = .161$).

Tabell 5: Rapporterte symptomer/plager fra det perifere nervesystem blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Symptomer/plager fra det perifere nervesystem	Eksponert gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	df	P	F	Df	p
Stikninger i hender	30	14	1.3	1,97	.251	10.5	1,97	.002**
Stikninger i føtter/ben	26	9	2.7	1,97	.153	12.7	1,97	.001**
Kramper i bena	18	5	5.4	1,97	.022*	7.9	1,97	.006**
Smerter i bena	13	7	0.1	1,97	.707	2.7	1,97	.104
Smerter i hendene	15	10	0.0	1,97	.945	1.6	1,97	.216
Svakhet i armene	13	8	0.0	1,97	.940	1.7	1,97	.194

MANCOVA: Alder: $F(6,92) = 1.3$, $p = .254$

Gruppe: $F(6,92) = 2.6$, $p = .021^*$

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tabell 6 viser at eksponert gruppe rapporterer signifikant ($p < 0.01$) flere plager fra det sentrale nervesystem enn kontrollgruppen, når korrigert for alder ($F(4,94) = 4.5$, $p = .002$). Eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.01$) mer hodepine ($F(1,97) = 14.5$, $p = < .000$), og mer øye/hodeplager ved lesing/tv ($F(1,97) = 8.8$, $p = .004$), og signifikant ($p < 0.05$) mer kvalme/svimmelhet ($F(1,97) = 5.6$, $p = .020$) og konsentrasjonsvansker ($F(1,97) = 4.0$, $p = .048$). Det

¹ Data fra dette prosjektet er tidligere presentert ved faglige møter (32-35) og i en hovedoppgave i psykologi (36). Deler av metode- og resultatpresentasjonen bygger på disse.

ble foretatt tilleggsundersøkelser der det ble korrigert for bakgrunnsvariabler der gruppene var signifikant forskjellige. Gruppeforskjellen er fremdeles signifikant ($p < 0.05$), ($F(4,90) = 2.9$, $p = .028$).

Tabell 6: Rapporterte symptomer/plager fra det sentrale nervesystem blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppe forskjellene med alder som kovariat.

Symptomer/plager fra sentralnervesystemet	Eksponert Gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	df	p	F	df	p
Hodepine	30	13	0.2	1,97	.676	14.5	1,97	<.000**
Kvalme/svimmelhet	20	9	0.6	1,97	.446	5.6	1,97	.020*
Konsentrasjonsvansker	17	8	0.6	1,97	.455	4.0	1,97	.048*
Øye/hodeplager ved lesing/tv	17	5	0.1	1,97	.809	8.8	1,97	.004**

Tabell 7 viser at det ikke ble funnet signifikante gruppeforskjeller i rapportering av plager fra det autonome nervesystem. Eksponert gruppe rapporterte imidlertid signifikant ($p < 0.05$) mer svetting i hender/føtter ($F(1,97) = 6.2$, $p = .014$) og hjertebank ($F(1,97) = 4.2$, $p = .043$) enn kontrollgruppen når det ble korrigert for alder. Tilleggsanalyser der det ble korrigert for tidligere nevnte bakgrunnsvariabler endret ikke resultatene vesentlig alle testene under ett. Når det korrigeres for de nevnte bakgrunnsvariabler, er det ingen signifikante forskjeller for "svetting i hender/føtter" ($p = .077$) og "hjertebank" ($p = .130$).

Tabell 7: Rapporterte symptomer/plager fra det autonome nervesystem blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Symptomer/plager fra det autonome nervesystem	Eksponert Gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	Df	p	F	df	p
Svetting i hender/føtter	13	4	0.0	1,97	.872	6.2	1,97	.014*
Hjertebank	12	4	0.8	1,97	.366	4.2	1,97	.043*
Diare	6	6	0.4	1,97	.511	0.0	1,97	.829
Vannlatingsproblemer	4	3	0.6	1,97	.446	0.1	1,97	.794

MANCOVA: Alder: $F(4,94) = 0.7$, $p = .569$

Gruppe: $F(4,94) = 1.9$, $p = .123$

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tabell 8 viser at eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.01$) flere uspesifikke ”andre symptomer/plager” ($F(14,84) = 2.4$, $p = .007$) enn kontrollgruppen, korrigert for alder. Eksponert gruppe rapporterer signifikant ($p < 0.01$) mer plager med tung pust ($F(1,97) = 9.6$, $p = .003$), løsnende hud på hender ($F(1,97) = 15.9$, $p = <.000$) og anfallsvis hvite fingre ($F(1,97) = 8.2$, $p = .005$), og signifikant mer ($p < 0.05$) hudeksem, sår, irritasjon ($F(1,97) = 4.3$, $p = .041$) enn kontrollgruppen. Korrigeres det for tidligere nevnte bakgrunnsvariabler, er ingen gruppeforskjeller signifikante ($F(14,80) = 1.7$, $p = .067$), det er kun en tendens til gruppeforskjell. Ved denne tilleggsanalysen er det kun ”løsnende hud på hender” som er statistisk signifikant ($p = .005$) blant de nevnte symptomer og plager i tabell 8.

Tabell 8: Rapporterte ”andre symptomer/plager” blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Andre symptomer/plager	Eksponert Gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	Df	p	F	df	p
Hudeksem, sår, irritasjon	29	17	7.5	1,97	.007**	4.3	1,97	.041*
Hoste	23	19	2.0	1,97	.157	1.6	1,97	.207
Øyeirritasjoner	21	19	2.1	1,97	.154	0.8	1,97	.385
Neseirritasjoner	21	15	0.0	1,97	.949	1.9	1,97	.173
Halsirritasjoner	22	26	4.1	1,97	.047*	0.0	1,97	.878
Tung pust	21	8	0.1	1,97	.721	9.6	1,97	.003**
Løsnende hud på hender	20	3	5.7	1,97	.019*	15.9	1,97	<.000**
Hvite fingre anfallsvis	17	4	8.3	1,97	.005**	8.2	1,97	.005**
Trykk/piping i brystet	15	9	0.6	1,97	.458	2.7	1,97	.104
Vond kroppslukt	10	3	5.4	1,97	.023*	2.8	1,97	.098
Andre plager	10	6	0.4	1,97	.536	1.1	1,97	.317
Synsproblemer	9	3	0.0	1,97	.907	3.6	1,97	.060
Blåfarging av hud	3	3	0.1	1,97	.772	0.0	1,97	.988
Hvite tær anfallsvis	5	1	0.4	1,97	.535	2.4	1,97	.122

MANCOVA: Alder: $F(14,84) = 2.3$, $p = .011^*$

Gruppe: $F(14,84) = 2.4$, $p = .007^{**}$

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

5. 2 Aktuelle plager

Tabellene 9 - 11 viser forekomst av antall tunnelarbeidere fra eksponert og kontrollgruppe som rapporterte aktuelle plager ved testtidspunktet, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Tabell 9 viser at eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.05$) flere aktuelle plager knyttet til hukommelse, oppmerksomhet og konsentrasjon ($F(7,87) = 2.7$, $p = .016$) når det ble korrigert for alder. Eksponert gruppe rapporterte å bli signifikant ($p < 0.01$) mer karakterisert

som glemsk av familien ($F(1,93) = 11.1, p = .001$), ha mer konsentrasjonsvansker ($F(1,93) = 8.0, p = .006$), å måtte skrive huskelapper unormalt ofte ($F(1,93) = 7.4, p = .008$) og mer problemer med å lese med utbytte ($F(1,93) = 6.9, p = .010$). De rapporterte også at de opplevde seg selv som signifikant ($p < 0.05$) mer glemsk ($F(1,93) = 6.7, p = .011$), oftere hadde behov for å kontrollere at ting er gjort ($F(1,93) = 6.0, p = .017$) og oftere problemer med å kneppe knapper ($F(1,93) = 6.5, p = .012$), sammenlignet med kontrollgruppen.

Tilleggsanalyser der det ble korrigert for de tidligere nevnte bakgrunnsvariabler der gruppene var signifikant forskjellige fra hverandre medførte ikke at resultatene endret seg vesentlig når det ble korrigert for alder/løsemidler og alder/alkohol. Det ble imidlertid ikke funnet signifikante gruppeforskjeller når det ble korrigert for alder og antall år jobbet som tunnelarbeider ($F(7,85) = 2.0, p = .073$).

Tabell 9: Rapporterte plager i dag knyttet til hukommelse, oppmerksomhet og konsentrasjon blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Aktuelle plager i dag; Hukommelse, oppmerksomhet og konsentrasjon	Eksponert gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	df	P	F	df	p
Glemsk i følge en selv	33	21	0.3	1,93	.582	6.7	1,93	.011*
Glemsk i følge familien	33	19	0.1	1,93	.817	11.1	1,93	.001**
Må ofte kontrollere at ting er gjort	33	18	4.8	1,93	.031*	6.0	1,93	.017*
Konsentrasjonsvansker	18	6	4.6	1,93	.035*	8.0	1,93	.006**
Skriver huskelapper unormalt ofte	17	5	0.3	1,93	.597	7.4	1,93	.008**
Problemer med å lese med utbytte	16	6	0.2	1,93	.682	6.9	1,93	.010**
Problemer med å kneppe knapper	12	2	4.3	1,93	.041*	6.5	1,93	.012*

MANCOVA: Alder: $F(7,87) = 1.6, p = .152$

Gruppe: $F(7,87) = 2.7, p = .016^*$

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tabell 10 viser at eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.01$) flere aktuelle plager av engstelig art ($F(8,90) = 6.1, p = < .000$) når det ble korrigert for alder. Eksponert gruppe rapporterte også signifikant ($p < 0.01$) mer å være plaget av følelsesløshet i kroppen ($F(1,97) = 30.4, p = < .000$), irritasjon uten grunn ($F(1,97) = 15.8, p = < .000$), trykk i brystet ($F(1,97) = 8.4, p = .005$), svetting uten grunn ($F(1,97) = 6.9, p = .010$) og ofte svimmelhet ($F(1,97) = 14.4, p = < .000$) sammenlignet med kontrollgruppen. De eksponerte rapporterte at de var signifikant ($p < 0.05$) mer plaget av ukentlig hodepine ($F(1,97) = 5.7, p = .019$) og hjerteklapp ($F(1,97) = 6.7, p = .011$) sammenlignet med kontrollgruppen. Tilleggsundersøkelser der det ble korrigert for tidligere nevnte bakgrunnsvariabler endret ikke resultatene vesentlig.

Tabell 10: Rapporterte plager i dag av engstelig art blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Aktuelle plager i dag; av engstelig art	Eksponert gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	df	p	F	df	p
Følelsesløs i kroppen	32	7	1.0	1,97	.309	30.4	1,97	<.000**
Irritert uten grunn	24	6	2.7	1,97	.105	15.8	1,97	<.000**
Trykk for brystet	19	6	1.8	1,97	.185	8.4	1,97	.005**
Ukentlig hodepine	17	7	0.0	1,97	.827	5.7	1,97	.019*
Svetter uten grunn	16	4	8.4	1,97	.005**	6.9	1,97	.010**
Skjelven på hendene	13	6	2.1	1,97	.149	2.4	1,97	.126
Ofte svimmel	13	0	3.4	1,97	.069	14.4	1,97	<.000**
Hjerteklapp	9	1	0.5	1,97	.477	6.7	1,97	.011*

MANCOVA: Alder: $F(8,90) = 1.5$, $p = .166$

Gruppe: $F(8,90) = 6.1$, $p = <.000**$

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tabell 11 viser at eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.01$) flere aktuelle plager av depressiv art ($F(3,95) = 5.6$, $p = .001$) når det ble korrigert for alder. Eksponert gruppe rapporterte signifikant ($p < 0.01$) å være mer plaget med unormal tretthet ($F(1,97) = 10.5$, $p = .002$) og å være deprimert uten årsak ($F(1,97) = 10.8$, $p = .001$) sammenlignet med kontrollgruppen. De eksponerte rapporterte at de var signifikant ($p < 0.05$) mer plaget av lite seksuell interesse ($F(1,97) = 5.0$, $p = .027$) sammenlignet med kontrollgruppen. Tilleggsundersøkelser der det ble korrigert for tidligere nevnte bakgrunnsvariabler endret ikke resultatene vesentlig.

Tabell 11: Rapporterte plager i dag av depressiv art blant eksponerte og kontroller, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Aktuelle plager i dag; av depressiv art	Eksponert gruppe (n = 50)	Kontroll Gruppe (n = 51)	ANCOVA					
			Alder			Gruppe		
			F	df	p	F	df	p
Unormalt trøtt	27	12	0.1	1,97	.813	10.5	1,97	.002**
Deprimert uten årsak	15	2	4.1	1,97	.046*	10.8	1,97	.001**
Lite seksuelt interessert	9	1	7.3	1,97	.008**	5.0	1,97	.027*

MANCOVA: Alder: $F(3,95) = 3.0$, $p = .036*$

Gruppe: $F(3,95) = 5.6$, $p = .001**$

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

5.3 Nevropsykologisk undersøkelse

T-verdier for de nevropsykologiske testene viser at gjennomsnittsverdiene for begge gruppene ligger innenfor normalvariasjonen, dvs $T > 35$ (1.5 SD under normalvariasjon) som i følge Heaton (29) er anbefalt grense for patologisk skåre. For 12-ords innlæringsprøve og NES-2 er de oppnådde resultater for begge gruppene innenfor normalvariasjonen ut fra kliniske erfaringer ved Statens arbeidsmiljøinstitutt.

Tabell 12 viser gjennomsnittlige testskårer og standardavvik for de 10 mål fra de nevropsykologiske testene for eksponert- og kontrollgruppe, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat. Eksponert gruppe skårer tallmessig svakere enn kontrollgruppen på de nevropsykologiske målene med unntak av deltesten Terningmønster i WAIS og Pegboard, høyre og venstre hånd. Gruppeforskjellene sett under ett (MANCOVA) er ikke statistisk signifikant, når det blir korrigert for aldersforskjellen ($F(10,89) = 1.8$, $p = .075$). Det er likevel en svak tendens til gruppeforskjell. Deltesten Terningmønster i WAIS var den eneste testen der det ble funnet signifikante ($p < 0.05$) gruppeforskjeller ($F(1,98) = 5.7$, $p = .019$) når man korrigerer for alder. Denne forskjellen gikk i motsatt retning av forventet, siden eksponert gruppe i gjennomsnitt har en høyere råskåre (33.6 (SD 8.6)) enn kontrollgruppen (31.8 (SD = 7.2)).

MANCOVA tilleggsanalyser der det ble korrigert for variablene alder, antall år jobbet som tunnelarbeider, antall jobbet med løsemidler og alkoholkonsum, ga ingen signifikante gruppeforskjeller for alle testene under ett ($F(10,85) = 1.6$, $p = .125$).

MANCOVA over de motoriske testene; NES-2, Fingertapping og Pegboard, ga heller ingen signifikante gruppeforskjeller ($F(5,94) = 0.6$, $p = .191$). Det ble også her gjort tilleggsanalyser der det ble korrigert for de nevnte bakgrunnsvariabler, uten at resultatene endret seg vesentlig.

Tabell 12: Eksponert- og kontrollgruppes gjennomsnitt og SD på de 10 nevropsykologiske målene, samt ANCOVA og MANCOVA over gruppeforskjellene med alder som kovariat.

Nevropsykologisk test	Eksponert gruppe (n=50)		Kontrollgruppe (n=51)		ANCOVA					
	Mean	SD	Mean	SD	Alder			Gruppe		
					F	df	p	F	df	p
WAIS Informasjon; råskåre	15.9	4.2	16.3	3.4	0.5	1,98	.496	0.4	1,98	.540
WAIS Koding; råskårer	42.9	12.3	43.8	9.7	68.5	1,98	<.001**	1.4	1,98	.232
WAIS Terningmønster; råskårer	33.6	8.6	31.8	7.2	32.0	1,98	<.001**	6.0	1,98	.016*
12-ord innlæring 1. forsøk, antall ord	5.2	1.6	5.6	1.6	13.1	1,98	<.001**	0.2	1,98	.686
12-ord innlæring ant. ord gjenkalt e. 1 time	9.2	2.5	9.6	1.9	15.6	1,98	<.001**	0.0	1,98	.959
NES-2 (ms)	417.1	61.9	396.7	39.7	15.9	1,98	<.001**	1.5	1,98	.222
Fingertapping Anslag høyre hånd	48.1	10.1	51.9	7.2	23.6	1,98	<.001**	1.8	1,98	.185
Fingertapping Anslag venstre hånd	43.0	7.8	46.4	5.5	30.7	1,98	<.001**	2.7	1,98	.104
Pegboard Totalskåre høyre hånd (s)	78.7	15.7	79.3	17.4	16.6	1,98	<.001**	1.1	1,98	.286
Pegboard Totalskåre venstre hånd (s)	88.3	18.8	88.7	16.5	27.5	1,98	<.001**	1.5	1,98	.220

MANCOVA: Alder: $F(10,89) = 12.8, p = <.000^{**}$

Gruppe: $F(10,89) = 1.8, p = .075$

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

5. 3. 1 Nevropsykologiske resultater på individnivå

Basert på pasientenes oppnådde nevropsykologiske skårer i tabell 12 ble det foretatt en krystabellanalyse av antall individer fra eksponert og kontrollgruppe som hadde 1 ½ SD dårligere gjennomsnittsverdier enn kontrollgruppens gjennomsnitt på de 10 nevropsykologiske målene. På denne bakgrunn ble det estimert en impairmentskåre (IS) for hele populasjonen av tunnelarbeidere. Tabell 13 viser at 45 eksponerte og 50 kontroller hadde en IS på 0-3, og at 5 eksponerte og 1 kontroll hadde IS på 4 - 7. 5 av de eksponerte og 1 av kontrollene hadde IS på 4 eller mer. Ingen hadde høyere IS enn 7.

En t-test av uavhengige utvalg ble utført over eksponert gruppes gjennomsnitt (1.2 (SD=1.7)) og kontrollgruppes gjennomsnitt (0.8 (SD=1.2)) på impairmentskalaen. Det ble ikke funnet signifikante gruppeforskjeller med henhold til antall individer i hver gruppe som skårer 1 ½ SD eller dårligere enn kontrollgruppens gjennomsnittsverdier på de 10 nevropsykologiske målene ($T = 1.3, p = .206$). Det er altså samsvar mellom de nevropsykologiske funn på gruppenivå og de nevropsykologiske funn på individnivå.

Tabell 13: Oversikt over antall individer i eksponert- og kontrollgruppe med en Impairmentskåre (IS) på 0 - 3 og på 4 eller mer på de 10 nevropsykologiske målene.

IS	Eksponerte(n)	Kontroller (n)
0-3	45	50
4	2	0
5	1	0
6	1	1
7	1	0

5.3.2 Lavt eksponerte vs høyt eksponerte

Gruppen av de eksponerte ble delt i to basert på eksponeringstid (Tabell 1). Den lavt eksponerte gruppen (n = 24) hadde jobbet med akrylamidholdige tetningstoffer i under ett år, mens den høyt eksponerte gruppen (n= 26) hadde vært eksponert i over ett år. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom lavt og høyt eksponert gruppe med hensyn til demografiske bakgrunnsvariabler som nevnt i tabell 2 - 4. De lavt eksponerte var gjennomsnittlig 47.3 år (sd 8.6 år), hadde gjennomsnittlig 9.4 år (sd 2.5 år) utdannelse og hadde gjennomsnittlig jobbet 13.0 år (sd 9.7 år) som tunnelarbeider. De høyt eksponerte var gjennomsnittlig 48.0 år, hadde gjennomsnittlig utdannelse på 9.7 år (sd 1.8 år) og hadde jobbet gjennomsnittlig 13.9 år (sd 8.2 år) som tunnelarbeider. Gruppene ble vurdert å være statistisk sammenlignbare.

5.3.2.1 Nevropsykologiske testresultater

Det var ingen signifikante forskjeller mellom lavt eksponerte og høyt eksponerte på de 10 målene for de nevropsykologiske testene.

5.3.2.2 Rapporterte symptomer under tunnelarbeid

Som en generell tendens rapporterte høyt eksponerte at de hadde opplevd flere symptomer og plager enn lavt eksponerte i arbeidet som tunnelarbeider. Det var ett unntak; lavt eksponerte rapporterte mer vannlatingsproblemer enn høyt eksponerte. Det var signifikante forskjeller for "kramper i bena" (p = .041), "hvite tær anfallsvist" (p = .023), "øye/hodeplager ved lesing/tv" (p = .012), "halsirritasjoner" (p = .009) og "trykk/piping i brystet" (p = .009) hvor de med høy eksponering rapporterte flere symptomer og plager enn de med lav eksponering.

5.3.2.3 Aktuelle plager

Som en generell tendens rapporterte de med høy eksponering at de opplevde flere aktuelle plager enn de med lav eksponering, med unntak av at de lavt eksponerte rapporterte mer hodepine, hjerteklapp, irritasjon uten grunn, problemer med å lese med utbytte og

hukommelsesproblemer. De høyt eksponerte opplevde at de var signifikant mer plaget av å være unormalt trett ($p = .025$) og ha problemer med å kneppe knapper ($p = .012$).

5.4 Nerveledningsmålinger (NCV)

Tabell 14: Motorisk nerveledningshastighet (m/s), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

	Eksponert		Kontroll		p
	N	Gj.sn. (sd)	N	Gj.sn. (sd)	
Medianus	49	55,8 (5,3)	48	55,7 (5,9)	0,900
Ulnaris	48	57,8 (7,7)	50	55,9 (6,8)	0,209
Tibialis	48	44,5 (5,1)	50	43,2 (4,7)	0,191
Peroneus	48	45,9 (6,1)	49	45,8 (4,4)	0,923

Tabell 15: Motorisk amplitude (mV), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

	Eksponert		Kontroll		p
	N	Gj.sn. (sd)	N	Gj.sn. (sd)	
Medianus	49	7,0 (2,8)	50	6,7 (3,2)	0,674
Ulnaris	48	6,1 (2,1)	50	6,5 (2,0)	0,263
Tibialis	48	3,9 (2,3)	50	4,4 (2,2)	0,263
Peroneus	48	2,8 (1,5)	50	3,6 (2,1)	0,044*

Tabell 16: Sensorisk nerveledningshastighet (m/s), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

	Eksponert		Kontroll		p
	N	Gj.sn. (sd)	N	Gj.sn. (sd)	
Medianus	47	51,6 (7,7)	50	53,6 (8,3)	0,214
Ulnaris	43	57,7 (9,2)	46	58,9 (8,5)	0,540
Suralis	44	44,4 (6,4)	49	48,3 (5,8)	0,003*

Tabell 17: Sensorisk amplitude (μ V), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

	Eksponert		Kontroll		p
	N	Gj.sn. (sd)	N	Gj.sn. (sd)	
Medianus	49	28,6 (29,6)	50	31,2 (36,3)	0,691
Ulnaris	48	11,9 (10,8)	50	13,1 (11,7)	0,603
Suralis	48	6,2 (5,4)	50	8,1 (5,7)	0,095

Tabell 18: F-respons (msek), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

		Ekspionert		Kontroll	p
		Gj.sn. (sd)		Gj.sn. (sd)	
Medianus	49	24,7 (2,2)	50	24,5 (2,9)	0,653
Ulnaris	46	25,9 (2,0)	49	25,5 (2,4)	0,328
Tibialis	44	50,5 (7,0)	49	50,4 (6,6)	0,919
Peroneus	41	49,3 (4,9)	44	49,8 (5,3)	0,656

Tabell 19: Motorisk distalt delay (msek), tidligere akrylamideksponerte mot kontroller.

		Ekspionert		Kontroll	p
		Gj.sn. (sd)		Gj.sn. (sd)	
Medianus	49	3,6 (0,5)	50	3,8 (0,7)	0,087
Ulnaris	48	2,7 (0,4)	50	2,5 (0,4)	0,095

Nevrofysiologiske resultater var alle i normalområdet i gruppene sett under ett, unntatt sensorisk nerveledningshastighet i n.suralis i bena. Nerveledningshastighet i n.suralis, samt motorisk amplitude i n.peroneus var svekket i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen.

5.5 Visuelt utløste responser (VEP) og elektroretinografi (ERG)

Tabell 20 viser resultater fra undersøkelsene med visuelt utløste responser og elektroretinografi beskrevet på s.18.

Tabell 20: Visuelt utløste responser (VEP) og elektroretinografi (ERG) hos tidligere akrylamideksponerte arbeidstakere, med siste eksponering > 2 år før us., og en kontrollgruppe

	Tidligere eksponerte N = 48	Ueksponert kontrollgruppe N =50
VEP, utslagets varighet (durasjon) (msek.)		
Høyre øye	60,1	64,1
Venstre øye	57,4*	63,4
VEP, latenstid fra stimulus til max utslag (msek.)		
Høyre øye	103,9	102,7
Venstre øye	103,4	101,9
VEP, utslagets styrke (amplitude) (μ V)		
Høyre øye	5,6	5,8
Venstre øye	5,4	5,8
ERG, 2 Hz (μ V)		
Høyre øye	13,3	13,4
Venstre øye	12,9	13,4
ERG, 30 Hz (μ V)		
Høyre øye	8,2	9,5
Venstre øye	8,5	9,7

* Independent samples T-test, $p < 0.05$

Bare VEP, utslagetets varighet (durasjon), fra venstre øye viste statistisk signifikant forskjell mellom tidligere eksponert gruppe (varighet 57.4 msek.) og kontrollgruppen (varighet 63.4 msek.). Elektroretinografi (ERG) 30 Hz flikker viste lett, men ikke statistisk signifikant, redusert amplitude i den eksponerte gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. I et annet utvalg bestående av 25 nylig eksponerte (<2år siden siste eksponering) tunnelarbeidere, var den tilsvarende forskjellen statistisk signifikant når vi sammenlignet med 25 tidligere ueksponerte aldersmatchede tunnelarbeidere.

5.6 Fargesyn

Det er en tendens til at deltakerne ved undersøkelse av høyre øye de gjør færrest feil, og de bruker også noe lenger tid enn ved undersøkelsen av venstre øye (Tab.21).

Tabell 21: Lanthony 15 Hue Desaturated test. Prosent feilresponser for hver farge. Tidligere eksponerte sammenlignet med ueksponerte tunnelarbeidere. Høyre og venstre øye testet hver for seg.

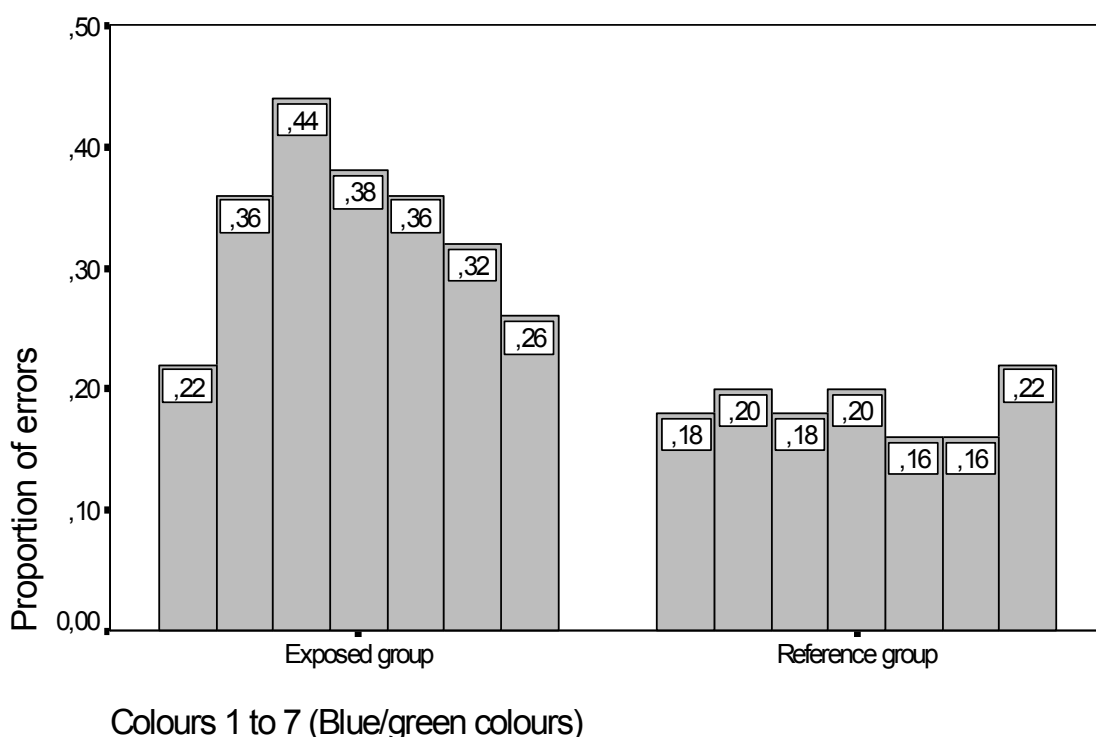
	Venstre øye		Høyre øye	
	Kontrollgruppe	Eksponert gruppe	Kontrollgruppe	Eksponert gruppe
N	51	49	50	48
Sekunder	144	148	170	153
1 B	23,5	26,5	18,0	22,0
2 L	39,2	40,8	20,0	36,0
3 Å G	31,4	49,0	18,0	44,0 **
4 T R	27,5	51,0 *	20,0	38,0 *
5 T Ø	29,4	44,9	16,0	36,0 *
6 N	13,7	28,6	16,0	32,0
7 T G	17,7	30,6	22,0	26,0
8 U	25,5	28,6	30,0	22,0
9 L	25,5	28,6	34,0	24,0
10 R T	31,4	55,1 *	40,0	52,0
11 Ø	56,9	71,4	50,0	62,0
12 D	64,7	75,5	58,0	70,0
13 F T	58,8	73,5	64,0	64,0
14 I	54,9	63,3	52,0	64,0
15 OLETT	56,9	73,7	54,0	64,0

** p < 0.01 * p < 0.05 Independent samples t-test.

Dette indikerer samlet at prestasjon ved undersøkelse av høyre øye ligger nærmere grensen for hva de kan greie å prestere. Vi valgte derfor å ta utgangspunkt i høyre øye ved vurderingen av gruppeforskjeller.

I den blå/grønne delen av fargespekteret av Lanthony D-15 Desaturated Test (Farge 1-7), gjorde eksponert gruppe flere feil enn kontrollgruppen (Fig. 1).

Figur 1: Lanthony 15 Hue Desaturated test. Farge 1-7, høyre øye. Prosent feilresponser for hver farge. Eksponert- og kontrollgruppe.



5.7 Synsfelt

Vi regnet ut gjennomsnittlig terskel for å skimte enkle røde lysstimuli i synsfeltet ut til ca. 30 grader fra fovea, og gjorde en univariat kovariansanalyse for hvert punkt med alder som kovariat og sammenlignet eksponert gruppe og kontrollgruppen. Figur 2 oppsummerer analysen skjematisk, der fig. 2 a og b viser terskelverdier i eksponert gruppe, mens fig. 2 c viser terskelverdier i kontrollgruppen.

Fig. 2a: Høyre øye, terskelverdier (dB) rødt stimulus på hvit bunn. Eksponert gruppe (N=48). Punkter der alder er av betydning er uthevet.

			11,8*	12,3**		11,0**	11,1**			
			14,7**	14,4**	14,9	13,9**	14,4*	13,6		
		14,5**	16,3**	17,1**	17,2*	16,4*	16,5**	16,1**	15,4**	
13,6**	15,6*	17,8*	18,8**	19,9		19,6*	18,8*	17,6*	17,0*	16,6**
14,6**	16,1	20,0**	21,4	22,8*		22,9	21,1**	16,7	18,6	17,4*
					24,8					
14,3**	16,7	20,0*	21,7	22,8		23,0	21,6*	1,5	18,5*	18,4
14,0*	15,7*	18,6	20,2	20,5		21,2	20,4	18,6*	18,8	17,4
	13,9*	15,7*	18,0	19,2		19,6	19,1	19,1	17,4	
		14,1	15,4*	16,5**		17,4	17,3**	17,0		
			13,0*	14,6		16,3	15,1			

* p<0.05 ** p<0.01

Fig. 2b: Høyre øye, terskelverdier (dB) rødt stimulus på hvit bunn. Eksponert gruppe (N=48). Punkter der eksponering er av betydning er uthevet.

			11,8	12,3		11,0	11,1			
			14,7	14,4	14,9	13,9	14,4	13,6		
		14,5*	16,3	17,1	17,2	16,4	16,5	16,1	15,4	
13,6	15,6	17,8	18,8*	19,9		19,6	18,8	17,6	17,0	16,6
14,6	16,1**	20,0	21,4	22,8		22,9	21,1	16,7	18,6	17,4*
					24,8**					
14,3	16,7	20,0	21,7	22,8		23,0	21,6*	1,5	18,5*	18,4
14,0	15,7	18,6	20,2	20,5		21,2	20,4	18,6	18,8	17,4*
	13,9	15,7	18,0	19,2*		19,6	19,1	19,1	17,4*	
		14,1	15,4*	16,5		17,4	17,3	17,0		
			13,0*	14,6		16,3	15,1**			

* p<0.05 ** p<0.01

Det er verdt å merke seg at terskel for å identifisere stimuli er signifikant høyere i fovea i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen (24.8 vs. 27.1 dB, $p < 0.001$). Denne sammenhengen viste seg også da vi som et alternativ til variansanalyse isteden analyserte et underutvalg født i perioden 1950 til 1960. Eksponert gruppe (N=14), ble da sammenlignet med kontrollgruppen født i samme periode (N=19). Til tross for at kontrollgruppen da var 1.8 år *eldre* enn de eksponerte, så de eksponerte dårligere enn denne (dB, gj.sn(sd) = 24.7 (2.8) vs. 26.8 (2.5), $p=0.027$, independent samples t-test). Gjennomsnittlige terskelverdier for kontrollgruppen er i sin helhet gjengitt i fig. 2c.

Fig. 2c: Høyre øye, terskelverdier (dB) rødt stimulus på hvit bunn. Kontrollgruppe (N=50).

			14,3	14,3		12,8	13,1			
			15,6	16,0	16,0		15,6	15,2	15,4	
		16,8	17,3	18,6	18,5		17,9	18,3	17,3	17,5
15,4	17,3	18,7	20,3	21,1		20,9	19,8	18,5	18,0	18,1
15,9	18,7	20,8	22,3	23,7		23,2	22,2	17,8	19,7	19,4
					27,1					
15,9	17,9	20,6	22,9	23,8		23,5	23,0	2,1	20,2	19,7
15,3	17,8	19,4	21,2	21,8		22,0	21,7	20,0	19,7	19,3
	16,2	17,7	19,2	20,3		20,7	20,2	20,3	19,3	
		15,7	17,5	18,2		18,8	18,5	18,4		
			15,4	15,1		17,6	18,1			

I en multivariat variansanalyse (MANCOVA) inkluderte vi 18 punkter ca. 20 grader ut fra fovea. Punktene er uthevet i fig.3. Punktene i overkant av synsfeltet ble ikke inkludert i analysen, da anatomiske forhold lettere kan begrense synsfeltet her enn i andre deler av feltet.

Fig. 3: Høyre øye, terskelverdier (dB) rødt stimulus på hvit bunn. Eksponert gruppe (N=48).

De 18 punkter som ble inkludert i en multivariat variansanalyse (MANCOVA) er uthevet.

			11,8	12,3		11,0	11,1			
			14,7	14,4	14,9		13,9	14,4	13,6	
		14,5	16,3	17,1	17,2		16,4	16,5	16,1	15,4
13,6	15,6	17,8	18,8	19,9		19,6	18,8	17,6	17,0	16,6
14,6	16,1	20,0	21,4	22,8		22,9	21,1	16,7	18,6	17,4
					24,8					
14,3	16,7	20,0	21,7	22,8		23,0	21,6	1,5	18,5	18,4
14,0	15,7	18,6	20,2	20,5		21,2	20,4	18,6	18,8	17,4
	13,9	15,7	18,0	19,2		19,6	19,1	19,1	17,4	
		14,1	15,4	16,5		17,4	17,3	17,0		
			13,0	14,6		16,3	15,1			

Det var ingen signifikant sammenheng mellom terskel for å oppfatte stimuli i disse punktene samlet, og alder ($F(18;78) = 1.4, p=0.161$). Derimot var det en tilsvarende statistisk sammenheng med eksponeringen ($F(18;78) = 1.8, p=0.037$) når det ble korrigert for alder. Andre tilsvarende analyser, der vi så på sammenheng mellom kvadrantene i synsfeltet, eller ringer nærmere fovea, viste ikke tilsvarende sammenheng.

6 Diskusjon

Totalt undersøkte vi 101 personer, 50 som har jobbet med Rhoca-Gil/Siprogel i sitt tidligere arbeid, og 51 andre tunnelarbeidere som ikke har hatt slikt arbeid.

Eksponert gruppe anga flere symptomer og plager både i forbindelse med tunnelarbeidet og ved selve undersøkelsen enn kontrollgruppen. Disse forskjellene kan ha sammenheng med andre forhold ved tunnelarbeidet enn akrylamideksponering, og muligens også den usikkerhet vedrørende egen helse som mange kan ha opplevd. Vi fant imidlertid ingen sammenheng mellom eksponeringsgrad og symptomrapportering, noe vi ville ventet dersom symptomene hadde vært forårsaket av akrylamideksponering.

Det var ingen resultatforskjeller fra de nevropsykologiske undersøkelsene mellom de to gruppene og dermed ikke holdepunkter for organisk skade som følge av akrylamideksponering målt med nevropsykologiske tester i denne undersøkelsen.

Neurofysiologisk undersøkelse indikerer en lett, vedvarende subklinisk affeksjon av lange sensoriske nervefibre: Det var ingen klinisk signifikant reduksjon i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen. Resultater fra neurofysiologiske undersøkelser i gruppene som helhet, lå stort sett innenfor det som regnes som normalt i klinisk sammenheng. Derimot var det en statistisk signifikant svekket sensorisk nerveledningshastighet i n.suralis, og redusert motorisk amplitude i n.peroneus. Sural nerveledningshastighet lå imidlertid lavere enn normalt, noe som er forenlig med at lange nerver generelt betraktes som mer sårbare og mottakelige for toksisk påvirkning enn korte nerver. Resultatet er dessuten forenlig med tilsvarende funn i en gruppe nylig akrylamideksponerte (37). Alt i alt indikerer resultatene at motorisk påvirkning synes reversibel, mens det kan være en lett, vedvarende subklinisk effect på lange sensoriske nerver.

Tynne nervefibre i synsnerven er primært forbundet med tapper i retina i forholdet en, eller noen få, til en. Tettheten av tapper er størst i fovea. Tykkere fibre i synsnerven er forbundet med store grupper av staver, som er lokalisert mer perifert i retina. De er mer lysfølsomme, men oppfatter ikke farger.

Fargesyn og høy synsskarphet avhenger av intakte tapper og tynne fibre i synsnerven. Vi fant forhøyet terskel for å identifisere lysstimuli sentralt i synsfeltet i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg var fargediskrimineringssevne mulig lett svekket for blåtoner.

Dette kan indikere en lett, subklinisk affeksjon av tappfunksjon. En slik effekt av akrylamid på fargediskrimineringssevne og lysfølsomhet er ikke tidligere rapportert hos mennesker i gruppeundersøkelser. ERG 30Hz flikkerstimulering, som gir et mål på tappfunksjon, var lett, men ikke signifikant redusert sammenlignet med kontrollgruppen. Derimot var dette målet signifikant redusert i begge øynene i en nylig eksponerte gruppe (37). Et slikt mønster i samme utvalg, med både redusert fargediskrimineringssevne, og redusert amplitude ved ERG 30Hz flikkerstimulering kunne gitt en sterkere indikasjon på affeksjon av synsfunksjonen. Vurderingen styrkes imidlertid av at vi tross alt får resultater som peker i samme retning fra svært ulike metoder, og av at resultatene er forenlige med resultater fra dyrestudier, og kjent kunnskap om toksiske effekter på synssystemet generelt.

7 Konklusjon

Nevropsykologiske testresultater gir ingen holdepunkter for endringer i sentralnervesystemet og ingen vedvarende sensorisk eller motorisk dysfunksjon av klinisk betydning. Nevrofysiologisk undersøkelse indikerer en lett vedvarende subklinisk affeksjon av lange sensoriske nervefibre. Det er videre tegn på en lett, men vedvarende affeksjon av synssystemet i form av lett redusert tappfunksjon, som medfører lett svekket fargediskrimineringssevne i den blå delen av fargespekteret, og lett redusert lysfølsomhet sentralt i synsfeltet. Denne effekten av akrylamid på fargediskrimineringssevne og lysfølsomhet er ikke tidligere rapportert hos mennesker i gruppeundersøkelser.

Undersøkelsen er gjennomført med støtte fra Gardermobanen AS, Scandinavian Rock Group (SRG) AS, og NHOs arbeidsmiljøfond.

8 Referanser

1. World Health Organization (WHO) 1985: Acrylamide. Environmental Health Criteria 49. Geneva, WHO.
2. Kuperman AS. The pharmacology of acrylamides. Ithaca, New York, Cornell University Graduate School, 1957. 1-86.
3. Fujita A, Shibata J, Kato H, Amani Y, Itomy D, Suzuki E, Nakazawa T, Takahashi T. Clinical observations of three cases of acrylamide poisoning. Nippon Ijo Shimpo (in Japanese). 1960;1869:37-40.
4. Morviller P. Propos sur un toxique industriel peu connu en France: L'acrylamide. Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc 1969;30:527-530
5. Auld RB, Bedwell SF. Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. Can med Assoc J. 1967;96:652-654.
6. Garland TO, Patterson MWH. Six cases of acrylamide poisoning. Br Med J 4:134-138.
7. Graveleau J, Loirat P, Nusinovic V. Polyneurite causée par l'acrylamide. Rev neurol. 1970;123:62-65.
8. Kesson CM, Lawson DH, Baird AW. Acrylamide poisoning. Postgrad Med J 1977;53:16-17.
9. Mapp C, Mazzotta M, Bartolucci GB, Fabri L. Neuropathy due to acrylamide: First observations in Italy. Med Lav 1977;68(1):1-12. (På italiensk)
10. Smith EA, Oehme FW. Acrylamide and polyacrylamide: A review of production, use, environmental fate and neurotoxicity. Rev Envir Health 1991;9:215-228.
11. Myers JE, Mahun I. Acrylamide neuropathy in a South African factory: An epidemiologic investigation. Am J Ind Med 1991;19:487-493.

12. Summary Risk Assessment Report. Overall results of the risk assessment.
Acrylamide. Draft, 1997.
13. Brodal P. Sentralnervesystemet. Bygning og funksjon. 2. Utg. TANO. Oslo, 1995.
14. Godin AC, Dubielzig RR, Giuliano E, Ekesten B. Retinal and optic nerve degeneration in cattle after accidental acrylamide intoxication. *Veterinary Ophthalmology*. 2000;3:235-239.
15. Vindyasagar TR. Optic nerve components may not be equally susceptible to damage by acrylamide. *Brain Res* 1981;224(2):452-5.
16. Wild HM, Kulikowski JJ. Neurotoxic effects of acrylamide on rat retinogeniculate fibres. *Behav Brain Res* 1984;13(3):201-7.
17. Merigan WH, Barkdoll E, Maurissen JPJ, Eskin TA, Lapham TL. Acrylamide Effects on the Macaque Visual System. I. Psychophysics and Electrophysiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985a; 26:309-16.
18. Eskin TA, Lapham TL, Maurissen JPJ, Merigan WH. Acrylamide Effects on the Macaque Visual System. II. Retinogeniculate Morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985b; 26:317-29.
19. Eskin TA, Merigan WH. Selective acrylamide-induced degeneration of color opponent ganglion cells in macaques. *Brain Res* 1986;378(2):379-84.
20. Lynch JJ, Silveira LC, Perry VH, Merigan WH. Visual effects of damage to P ganglion cells in macaques. *Vis Neurosci* 1992;8(6):575-83.
21. Letz R. NES2 user's manual (version 4.5). Neurobehavioral Systems, Inc. 1993:
Winchester, Mass. USA.
22. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press, 1993.

23. Wechsler D. WAIS-R manual: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised. New York: Psychological Corporation, 1981.
24. Matthews CG, Kløve H. Instruction manual for the Adult Neuropsychology Test Battery. Madison, Wisconsin: University of Wisconsin Medical School, 1964.
25. Haley MJ (Ed.). The Field Analyzer Primer. 2nd Edition. San Leandro, California. Zeiss Humphrey Systems, 1987.
26. Engvik H, Hjerkin O, Seim S. WAIS Håndbok, Wechsler Adult Intelligence Scale. Oslo: Norsk Psykologforening, 1978.
27. Wechsler D. WAIS-R manual: Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Psychological Corporation, 1955.
28. Heaton RK, Grant I, Matthews CG. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic corrections, research findings and clinical applications. Florida, Psychological Assessment Resources, Inc., 1991.
29. Ganes T. Retina, synsbaner og synscortex. Neurofysiologiske undersøkelser. Tidsskr. Nor Lægeforen. 1987;107:1774-6.
30. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Skender LJ. Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1998;71:194-200.
31. Anderson DR, Patella VM. Automated Static Perimetry, Second Edition. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc., 1999.
32. Kjuus H, Brudal S, Heier M, Skaug V, Øvrebø S, Ryberg D, Goffeng LO, Notø H, Hansteen IL. Nervous system effects related to acrylamide and N-methylol acrylamide exposure in tunnel work - a project description. Abstract. 46. Nordiska Arbetsmiljömötet 26.-28. augusti 1998;62-63. Reykjavik, Island.

33. Kjuus H, Heier M, Goffeng LO, Øvrebø S, Skaug V, Sjøholm H, Törnqvist M, Paulsson B, Brudal S, Foss ØT. Possible nervous system effects related to acrylamide and N-methylolacrylamide exposure in tunnel work. Abstract. 26th International Congress on Occupational Health. ICOH 2000. Singapore, August 27th - September 01st 2000;408.
34. Goffeng LO, Kjuus H, Heier M, Sjøholm H, Alvestrand M, Skaug V, Ulvestad B, Sørensen KAa. Neuropsychological, neurophysiological and visual effects in tunnel workers with previous exposure to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. Abstract. 26th International Congress on Occupational Health. ICOH 2000. Singapore, August 27th - September 01st 2000;667.
35. Kjuus H, Goffeng LO, Skaug V, Heier M. Comparison of qualitative indices of exposure to acrylamide-containing grouting agents during tunnel work. Abstract. International Scientific Conference. Göteborg, Sweden, June 10th -13th 2001. In: Hagberg M, Knave B, Lillienberg L, Westberg H (Eds.). X2001 - Exposure Assessment in Epidemiology and Practice. Arbete och Hälsa 2001:10;114-15.
36. Alvestrand M. Nevropsykologiske funn og rapporterte symptomer blant tunnelarbeidere tidlige eksponert for akrylamidholdige tetningsstoffer. Hovedoppgave, Psykologisk Institutt, Universitetet i Oslo, 2000.
37. Kjuus H, Heier MS, Goffeng LO, Øvrebø S, Skaug V, Ryberg D, Sjøholm H, Hansteen IL, Törnqvist M, Paulsson B, Langeland BT, Brudal S, Foss ØT. Examination of nervous system effects and other health effects in tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylol acrylamide in Romeriksporten, Norway. Stami-rapport nr.5 (2002), Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo.