

2013

Nevropsykologiske effekter etter eksponering for løsemidler

– en litteraturstudie med vekt på sammenheng mellom
eksponering og effekt



Forfattere:

Rita Bast-Pettersen, Svein Grahnstedt, Gerd Sissel Andorsen, Kristin Johanne Bleie, Hilde Slørdahl Conradi, Marit Gulbrandsen, Tom Holthe, Randi Kristine Falnes Olsen, Wenche Røysted, Endre Sundal, Per Sørstrand, Kari Troland, Bente Ulvestad, Helge Kjuus

© Rita Bast-Pettersen, et al 2013
ISBN 1502-0932
Statens arbeidsmiljøinstitutt 2013

Cover:

Photo: Rita Bast-Pettersen

Printed in Norway:
Nordberg Trykkeri

Publisher:
Statens arbeidsmiljøinstitutt

Nevropsykologiske effekter etter eksponering for løsemidler

– en litteraturstudie med vekt på sammenheng mellom
eksponering og effekt

Rita Bast-Pettersen¹, Svein Grahnstedt², Gerd Sissel Andorsen³, Kristin Johanne Bleie⁴,
Hilde Slørdahl Conradi¹, Marit Gulbrandsen², Tom Holthe⁵, Randi Kristine Falnes
Olsen³, Wenche Røysted⁶, Endre Sundal⁴, Per Sjøstrand², Kari Troland⁴, Bente
Ulvestad¹, Helge Kjuus¹

¹Statens arbeidsmiljøinstitutt

²Oslo Universitetssykehus, Ullevål

³ Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)

⁴Haukeland Universitetssykehus

⁵St. Olavs Hospital, Trondheim

⁶Sykehuset Telemark

C Rita Bast-Pettersen et al 2013
ISSN 1502-0932
Statens arbeidsmiljøinstitutt 2013

Cover: Rita Bast-Pettersen

Publisher:

Statens arbeidsmiljøinstitutt

Innholdsfortegnelse

1. Forord	5
2. Sammendrag	6
Bakgrunn	6
Formål	6
Metoder	6
Resultater	6
Konklusjon	7
3. English summary	8
Background	8
Aim	8
Methods	8
Results	8
Conclusion	8
4. Innledning	9
Formål	10
Generelt om organiske løsemidler	12
Klassifisering av organiske løsemidler	12
Eksposering for løsemidler i norsk arbeidsliv	15
Yrkeshygieneiske grenseverdier	15
Utvikling av CSE – hva er ”tilstrekkelig eksponering” for økt risiko for CSE?	16
Forekomst av løsemiddelskade	17
Forløp	18
Nevropsykologiske testmetoder anvendt i nevrotoksikologiske studier	18
Nevropsykologiske testers sensitivitet og spesifisitet	19
Lettere effekter på nervesystemet etter eksponering for løsemidler	21
5. Metoder	22
Krav til eksponeringsopplysninger	22
Kvalitet på studiedesign	23
Videre vurdering av eksponering	24
Vurdering av nevropsykologiske testresultater	25
6. Resultater	26
Nevropsykologiske tester	26
Vurdering av eksponering	28
Sammenheng mellom nevropsykologiske testresultater og eksponeringsgrad	42
Artikkelsammendrag, kvalitet – eksponering – utfall	44
Kort beskrivelse av de enkelte studiene	47
7. Diskusjon	66
8. Konklusjon	71
9. Referanser	72
10. Vedlegg	87
Vedlegg I	87
Vedlegg II	89
Vedlegg III	97

1. Forord

Det arbeidsmedisinske fagmiljøet i Norge har i flere år hatt behov for å foreta en litteraturstudie med oppdatert kunnskap vedrørende varige effekter på nervesystemet etter eksponering for organiske løsemidler. I samarbeid med Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten ble det i 2009 publisert en deskriptiv gjennomgang av aktuell løsemiddellitteratur. De arbeidsmedisinske avdelinger i Norge sammen med STAMI har nå videreført dette arbeidet i et nytt prosjekt, der vi har foretatt en kvalitetsvurdering av foreliggende artikler, med spesielt fokus på den vitenskapelige dokumentasjonen på dose-effekt og dose-respons sammenhenger mellom løsemiddeleksponering og nevropsykologiske testresultater.

Prosjektgruppen hadde sitt første arbeidsmøte våren 2010, og gruppen har bestått av leger, yrkeshygienikere og (nevro)psykologer ved de arbeidsmedisinske institusjonene i Norge.

I tillegg til deltakende forfattere, vil vi rette en spesiell takk til følgende personer for bidrag til prosjektet:

Lege i spesialisering (LIS) Tonje Strømholm, St. Olavs Hospital
Hovedbibliotekar Line Arneberg, Statens arbeidsmiljøinstitutt
Forsker / psykolog Lars Ole Goffeng, Statens arbeidsmiljøinstitutt
Overlege Ingrid Sivesind Mehlum, Statens arbeidsmiljøinstitutt
Psykologspesialist, nevropsykologi Jude Terrence Nicholas, Haukeland Universitetssykehus
Psykologspesialist, nevropsykologi Rune Raudeberg, Haukeland Universitetssykehus
Psykologspesialist Hilde Edvardsen, Haukeland Universitetssykehus
Yrkeshygieniker Bjørg-Eli Hollund, Haukeland Universitetssykehus
Yrkeshygieniker Randi Hag, Haukeland Universitetssykehus
Yrkeshygieniker Jorunn Kirkeleit, Haukeland Universitetssykehus
Professor George Francis, Kjemisk institutt, UiB

Oslo, 3. januar 2013

Rita Bast-Pettersen
Prosjektleder

Svein Grahnstedt

Helge Kjuus

2. Sammendrag

Bakgrunn

Eksposering for organiske løsemidler kan påvirke nervesystemet. Langvarig / høygradig eksposering kan føre til kronisk løsemiddelbetinget encefalopati (Chronic Solvent induced Encefalopati; CSE). Prosedyrene for diagnostisering av løsemiddelskade ble foreslått i 1980-årene, og det er nå et behov for å revurdere det vitenskapelige grunnlaget som løsemiddellitteraturen bygger på.

Nevropsykologiske testmetoder har spilt en sentral rolle ved utredning av nevrokognitive effekter etter eksposering for løsemidler, enten det har vært lette effekter eller alvorlige følger i form av kronisk løsemiddelskade, CSE. Karakteriseringen av eksposering i de fleste studier har imidlertid ikke vært god nok til å kunne belyse sammenhengen mellom eksposering og respons.

Formål

Formålet med denne studien har vært å vurdere det vitenskapelige grunnlaget for sammenheng mellom påvirkning på nervesystemet i form av endret nevropsykologisk funksjon og langvarig eksposering for løsemidler, basert på tilgjengelig epidemiologisk litteratur. Vi ønsket mer spesifikt å vurdere tilgjengelig dokumentasjon for hvilken totaleksposering som må til for å gi økt risiko for løsemiddelskade eller lettere, varige effekter på nervesystemet. Vi ønsket også å vurdere det faglige grunnlaget for bruk av det veiledende administrative kriteriet "10 år daglig fulltidseksposering" som "tilstrekkelig eksposering" til å kunne utvikle løsemiddelskade.

Metoder

Utgangspunktet for prosjektet var en litteraturstudie av kliniske studier av løsemiddeleksposerte arbeidstakere, som ble utført i regi av Kunnskapscenteret (Lauvrak et al., 2009). I kunnskapscenterets rapport inngikk 150 nevropsykologiske studier som senere ble supplert med åtte nye studier. De 158 studiene ble vurdert med hensyn på opplysninger om løsemiddeleksposering. Sekstisyv studier ble ansett å ha tilstrekkelig informasjon om eksposering, og disse ble i neste omgang vurdert med hensyn på kvalitet av studiedesign. Trettisyv studier ble ansett for å ha god nok design til å inkluderes i den endelige vurderingen. Disse studiene ble vurdert med hensyn på eksponeringskarakterisering og nevropsykologiske testresultater.

Resultater

I denne litteraturstudien fant vi at løsemiddeleksposeringen generelt er mangelfullt karakterisert og rapportert. Vi fant ingen klare forskjeller på testresultater mellom studiene hvor personene ble vurdert til å ha henholdsvis høy (> 10 løsemiddelår, 21 studier), middels (3-9 løsemiddelår, 12 studier) eller lav (<3 løsemiddelår, 2 studier) eksposering. Innenfor funksjonsområdene "oppmerksomhet / arbeidshukommelse" eller "hurtighet ved informasjonsbearbeiding", fant man signifikante gruppeforskjeller på enkelttester i tolv av 21 studier med høy eksposering, ni av tolv studier med middels eksposering, og begge studiene med lav eksposering. Motoriske tester ga gruppeforskjeller på enkelttester i halvparten av studiene både blant de høyt og de middels eksponerte. Et fåtall av studiene med høy eller middels eksposering viste gruppeforskjeller på hukommelsestester eller tester på eksekutive funksjoner. Funnene på de nevropsykologiske testene var beskjedne, selv i de høyest eksponerte gruppene.

Konklusjon

Resultatene fra denne studien indikerer at den vitenskapelige dokumentasjonen for skader /effekter på nervesystemet i form av nevropsykologiske effekter etter eksponering for løsemidler fremdeles er mangelfull. Spesielt er løsemiddeleksponeringen mangelfullt karakterisert og rapportert i de foreliggende studier. Vurderingen av studiene indikerer at det heller ikke er god nok vitenskapelig dokumentasjon for å bruke det veiledende kriteriet på 10 års daglig fulltids-eksponering som en grense for økt risiko til å utvikle løsemiddelskade. I løsemiddellitteraturen har det vært diskutert hvorvidt de nevropsykologiske dataene har vært gode nok. Denne studien indikerer at problemet rundt dokumentasjon av løsemiddeleksponeringen er vel så stort.

3. English summary

Background

Exposure to organic solvents may affect the nervous system. Long-term / high-grade exposure can lead to chronic solvent induced encephalopathy (CSE). The procedures for assessing the diagnosis of solvent-induced impairment were proposed in the 1980s, and there is a need to review the scientific documentation regarding neuropsychological effects of exposure to solvents. Neuropsychological / neurobehavioral tests have played a major role in this field.

Aim

The aim of this study was to evaluate the scientific documentation related to neuropsychological / neurobehavioral effects after exposure to solvents. We wanted to evaluate the documentation for the amount of exposure required to produce detectable neurobehavioral effects. We also wanted to evaluate the basis of the commonly used criterion of "10 years of daily full-time exposure", representing sufficient exposure to develop CSE.

Methods

This project is based on a previous literature review of clinical studies of solvent-exposed workers, conducted by the Knowledge Centre (Lauvrak et al., 2009). The Knowledge Centre's report included 150 neuropsychological studies and was later supplemented with eight new studies. The 158 studies were evaluated with respect to the reported information on solvent exposure. Based on defined criteria, 67 studies were assessed to have sufficient exposure documentation for further inclusion, and were subsequently evaluated regarding the quality of the study design. Thirty-seven studies were included in the final review and were evaluated with respect to exposure and neuropsychological outcomes.

Results

In this study we found that the solvent exposure was generally inadequately characterized and reported. There were no clear differences in test results between studies in which subjects were considered to have, respectively, high (>10 solvent years), medium (3-9 solvent years) or low (<3 solvent years) exposure. While half of the studies with high exposure had outcomes within the domains of "attention / working memory" or "information processing speed", this was the case for nine out of twelve studies with medium exposure and both studies with low exposure. Only a small number of studies with high exposure reported findings in memory tests. About half of the studies with high or medium-grade exposure reported effects in tests of motor skills. The neuropsychological findings were modest, even in the highest exposed groups.

Conclusion

The results of this literature survey indicate that the scientific documentation of exposure - response relationships between neuropsychological effects and solvent exposure still is insufficient. In particular, the characterization and documentation of the solvent exposure is inadequate. Some countries have established a practice of requiring at least 10 years exposure to solvents before a diagnoses of chronic solvent induced encephalopathy (CSE) is accepted. In the solvent literature, there has been a focus on the quality of the neuropsychological data. The results from this literature survey indicate that the problem related to the characterization of the solvent exposure is even greater.

4. Innledning

Langvarig eksponering for organiske løsemidler kan føre til kronisk løsemiddelbetinget encefalopati (Chronic Solvent induced Encephalopathy; CSE) (van Valen et al., 2012; Keski-Säntti et al., 2010). Den vanligste betegnelsen på norsk på denne tilstanden er løsemiddelskade. Begrepet brukes ofte synonymt med kronisk toksisk encefalopati (CTE). Uttrykk som organisk løsemiddelsyndrom eller "kronisk maler-syndrom" har også ofte blitt brukt for tilstanden. I denne studien vil vi bruke betegnelsen løsemiddelskade, men med forkortelsen CSE. Klinisk er CSE preget av selvrappporterte symptomer som tretthet, hodepine, søvnforstyrrelser, humørsvingninger, irritabilitet, mangel på initiativ, konsentrasjonsproblemer og hukommelsesproblemer (Bast-Pettersen, 2009; van der Hoek et al, 2000; van Valen et al., 2009; van Valen et al., 2012).

På 1970-tallet begynte man å studere effekten av løsemidler på kognitive funksjoner som hukommelse og konsentrasjon (Spurgeon, 2006), og nevropsykologiske testmetoder har spilt en sentral rolle i den diagnostiske prosessen av CSE. Kriteriene for diagnostisering av løsemiddelskade ble foreslått i 1980-årene på to konsensusmøter som resulterte i to sentrale dokumenter, ofte referert til som WHO 1985 (WHO 1985) og Raleigh dokumentet (Cranmer & Golberg, 1986). På "København-møtet" (WHO, 1985) ble det enighet om følgende inndeling:

Type I: Organic affective syndrome

Type II: Mild chronic toxic encephalopathy*

Type III: Severe chronic toxic encephalopathy

På "Raleigh (North Carolina) Consensus Meeting" (Cranmer & Golberg, 1986) ble de enige om følgende inndeling:

Type 1: Symptoms only

Type 2A: Sustained personality or mood change

Type 2B: Impairment in intellectual function*

Type 3: Dementia

*I klinisk praksis har diagnosen løsemiddelskade vært brukt synonymt med "WHO type II" og "Raleigh type 2B". WHO 1985 kriteriene har vært anvendt i Norge i mer enn 25 år, og de har, siden 1980-årene, ligget til grunn for hvordan man skulle diagnostisere løsemiddelskade, i alle fall i Skandinavia.

De norske kriteriene for å stille diagnosen løsemiddelskade ble diskutert på to konsensusmøter som ble avholdt på Sundvollen i 1986 og i Bergen i 1997. Blant problemstillinger som ble diskutert på begge møtene, var de nevropsykologiske karakteristika ved løsemiddelskade, hvor man på begge møtene fastslo at løsemiddelskade fremtrer som en diffus encefalopati. Man konkluderte i 1986 med at det "ved løsemiddelskader forventes "lette" utfall ved testing", og at erfaringene så langt tydet på at oppmerksomhet og konsentrasjon oftest er de funksjoner som rammes først. Videre konkluderte man med at ved fremtidig forskning måtte det stilles strenge metodiske krav, blant annet med stor vekt på nøyaktig registrering av eksponeringen (Tvedt & Gramstad, 1987).

På Løsemiddelseminaret, 1997 (Troland et al., 1997), der representanter for de sentrale aktørene i norsk løsemiddel-diagnostikk var til stede, konkluderte nevropsykologene med at løsemiddelskade

ikke skiller seg fra annen udifferensiert sentralnervøs funksjonssvikt. Som ved andre diffuse encefalopatier finner en nedsatt oppmerksomhet, tempo og innprentingsevne. Dette bekreftes i en nylig publisert studie av en europeisk ekspertgruppe som omhandler de diagnostiske kriteriene. Publikasjonen som også omfattet en litteraturgjennomgang av pasientstudier, fant at de fleste studier av diagnostiserte løsemiddelpasienter rapporterer reduserte prestasjoner på tester for oppmerksomhet og informasjonsbearbeiding, til dels på tester for hukommelse, og på enkelte tester for motoriske funksjoner (van Valen et al., 2012). Løsemiddelseminaret i 1997 berørte også andre spørsmål som er viktige for den differensial-diagnostiske vurdering, så som fokale og lateraliserte funksjonsutfall og tegn på premorbid funksjonssvikt som en ikke skal vente å finne ved løsemiddel-skade alene. Videre konkluderte man med at "De positive funn må være sikre utfall som med rimelighet kan antas å være en reduksjon fra tidligere funksjon".

Man diskuterte også hva som er tilstrekkelig eksponering for at økt risiko for løsemiddelskade opptrer. Man oppsummerte at "10-årsregelen" er trukket i tvil, og miljøet er usikker på hva man i stedet bør legge til grunn. Usikkerheten bunner blant annet i at litteraturen varierer svært både når det gjelder metoder for å kvantifisere eksponering og når det gjelder effektmål" (Troland et al, 1997).

Da utredning av pasienter med CSE utgjør en viss andel av pasientutredningene ved de arbeidsmedisinske avdelinger, og ofte er gjenstand for medieoppslag og rettslige oppgjør, har det arbeidsmedisinske miljøet i Norge de senere år hatt et behov for å se kritisk på løsemiddel-litteraturen og dermed på det vitenskapelige grunnlaget som løsemiddelitteraturen bygger på (Lauvrak et al., 2009). Dels gjelder dette krav til diagnostiske kriterier for CSE, basert på nevropsykologiske tester. Dels har det vært en pågående diskusjon om dose-respons forhold, mer spesifikt knyttet til hva som kan anses å være "tilstrekkelig" løsemiddeleksponering for å ha økt risiko for å utvikle CSE. De fleste pasientstudier har dårlige eksponeringskarakteriseringer. van der Hoek et al. (2000) fant at 90 % av alle studier av CSE-pasienter publisert i årene 1985-1998 ikke beskrev løsemiddeleksponeringen ut over antall år eksponert.

Formål

I Norge har en studiegruppe bestående av forskere og klinikere fra de arbeidsmedisinske avdelingene, administrert av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, publisert en oversiktsrapport basert på datasøk av studier av løsemiddeleksponerte arbeidstakere (Lauvrak et al., 2009). I rapporten inngikk ingen kritisk vurdering av det vitenskapelige grunnlaget for eksponerings-respons sammenheng mellom løsemiddeleksponering og nevropsykologiske utfall.

Formålet med denne studien har vært å vurdere den epidemiologiske dokumentasjonen på effekter på nervesystemet i form av nevrokognitiv / nevropsykologisk funksjon etter eksponering for løsemidler. Hovedfokus har vært å vurdere eksponeringsopplysningene i den foreliggende epidemiologiske litteratur, som grunnlag for å kunne vurdere eksponerings-respons og eksponerings-effekt sammenhenger.

Vi ønsket både å vurdere foreliggende dokumentasjon for hvilken totaleksponering som må til for å gi løsemiddelskade eller i det minste målbare effekter på nervesystemet, og mer spesifikt å undersøke hvor god dokumentasjonen er for å bruke det veiledende kriteriet "10 års påvirkning når

det gjelder løsemiddel i lav fareklasse slik som white spirit og alkydmaling...”

www.nav.no/rettskildene) som en grense for økt risiko for å utvikle løsemiddelskade¹. Vi har derfor foretatt en kritisk gjennomgang av nevropsykologiske studier av arbeidstakere med yrkesmessig eksponering for løsemidler, både studier av ”friske” arbeidstakere, det vil si studier av arbeidstakere i eksponert arbeid eller av arbeidstakere hvor eksponeringen er opphørt, og studier som omfattet pasientgrupper med (mulig) løsemiddelskade.

¹ I NAV/rettskildene er det ikke referert til administrative normer. Vi velger i dette dokumentet å definere 10 års eksponering som ”10 år daglig fulltidseksponering” rundt eller over administrativ norm.

Generelt om organiske løsemidler

Felles for organiske løsemidler er at de inneholder grunnstoffet karbon (C) og er i stand til å løse opp stoffet som tilsettes. Løsemidler kan ha flere uønskede egenskaper slik som irritativ og etsende effekt, allergifremkallende effekt, effekter på nervesystemet, kreftfremkallende- og reproduksjonsskadelig effekt, fortrenkning av luft, og brann- og eksplosjonsfare. Noen løsemidler kan gi flere helseskadelige effekter som for eksempel benzen, som både er klassifisert som kreftfremkallende, reproduksjonsskadelig og arvestoffskadelig.

Administrative normer (ADN) er en øvre grense for hvor mye en arbeidstaker kan utsettes for av enkelte stoffer i løpet av en 8- timers arbeidsdag. Normene er satt ut fra tekniske, økonomiske og medisinske vurderinger. Selv om normene overholdes, er man derfor ikke sikret at helsemessige skader og ubehag ikke kan oppstå. (Veiledning, best. Nr. 361, Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære). Administrativ norm for de ulike løsemidlene skal fortrinnsvis være basert på antatt kritisk effekt; med dette menes den uønskede effekten som oppstår ved laveste eksponeringsnivå. Vurderingen av kritisk effekt skal inneholde doseeffekt/doserrespons-sammenhenger dersom slik kunnskap finnes. For de fleste løsemidler er slik kunnskap mangelfull.

Den store variasjonen i administrativ norm mellom de forskjellige løsemidler, skyldes i stor grad at forskjellig kritisk effekt har vært lagt til grunn, for eksempel at løsemiddelet har irriterende effekt, er kreftfremkallende eller har allergifremkallende egenskaper. Dette gjør at det er vanskelig å utelukkende benytte administrativ norm til å sammenligne løsemidlers mulige effekt på nervesystemet. En rekke norske grenseverdier for løsemidler ble halvert i 1989 uten at det ble foretatt en toksikologisk vurdering av løsemiddelet. Dette gjaldt de løsemidlene som hadde en administrativ norm på 50 ppm eller høyere.

Nervesystemet er et sentralt målorgan for organiske løsemidler. Enkelte løsemidler, som n-heksan og metylbutylketon har spesifikk effekt på det perifere nervesystem, mens de fleste andre løsemidlene har en generell, toksisk effekt på hjernevev og hjerneceller.

Klassifisering av organiske løsemidler

Organiske løsemidlers evne til å løse ulike stoff bestemmes blant annet av løsemiddelets polaritet, og i hvilken grad løsemiddelet og stoffene ligner på hverandre kjemisk. Polaritet følger som hovedregel funksjonell gruppe, og det er vanlig å klassifisere løsemidler etter polaritet. Det gis nedenfor eksempler på ulike grupper av løsemidler. I rapporten «Solvent» av Dieter Stoye er ulike grupper av løsemiddel beskrevet og utdrag fra denne rapporten er integrert inn i den foreliggende beskrivelsen av de ulike gruppene av løsemiddel.

Alifatiske hydrokarboner

Alifatiske hydrokarboner består henholdsvis av alkaner (inneholder kun enkeltbindinger), alkener (inneholder en dobbeltbinding) og alkyner (inneholder en trippelbinding). Av disse er det hovedsakelig alkaner som brukes som løsemidler. Eksempler på alkaner er metan, etan, propan, butan, pentan, heksan, heptan, oktan, nonan og dekan. Metan og etan er kvantitativt viktige komponenter i naturgass. De gassformige alkanene (metan, etan, propan og butan) brukes ikke som løsemidler, men propan og butan brukes som drivgasser i en del sprayprodukter. Alkaner fra og med pentan (C5) brukes som løsemidler. n-Heksan brukes i hovedsak som løse- og ekstraksjonsmiddel og

finnes blant annet i bensin, lim og lakkprodukter. Tidligere var n-heksan en hovedkomponent i visse ekstraksjonsbensintyper, men ble etterhvert erstattet av n-heptanbasert ekstraksjonsbensin. Høyere alkaner (med 9 – 15 karbonatomer) er hovedkomponenter i en rekke petroleumsdestillater (white spirits etc.). Alifatiske hydrokarboner er ikke polare og ikke reaktive og egner seg godt som løsemidler for upolare fettstoff, mineralolje og parafin. De er nesten alltid brukt i blandinger, og finnes i råolje, bensin, nafta, flybensin og white spirit.

Sykloalifatiske hydrokarboner

Eksempler på sykloalifatiske hydrokarboner er sykloheksan og metylsykloheksan. Sykloheksan finnes i betydelige mengder i råolje, mens både sykloheksan og metylsykloheksan forekommer i visse typer av ekstraksjonsbensin. Sykloheksan brukes blant annet som løsemiddel i fett, voks, gummi og lim. Løseligheten til sykloalifatiske hydrokarboner ligger i området mellom alifatiske og aromatiske hydrokarboner.

Terpen hydrokarboner

Terpentin olje er en ren eterisk olje som blir utvunnet ved hjelp av destillasjon av harpikksaft fra levende furutrær. Terpentin oljer fra ulike land har ulik sammensetning, men α -pinen, β -pinen og 3-karen er hovedkomponenter. Terpentin løser fett, olje, voks og hydrokarbon harpikser. Den er blandbar med etanol samt alifatiske og aromatiske hydrokarboner. Terpentin har bedre oppløsningsevne enn white spirit. Den blir brukt sammen med white spirit i oljebaserte og alkyd resin malinger. Et annet terpen, limonen, benyttes som rengjøringsmiddel i en del sammenhenger.

Aromatiske hydrokarboner

Sammenlignet med alifatiske hydrokarboner har aromatiske hydrokarboner bedre løselighet for oljer, castor olje, olje-modifiserte alkydharpikser, styren-modifiserte oljer og alkyd harpikser, mettede polyesterharpikser, polystyren, poly(vinyl)etere, polyakrylat- og polymetakrylatestere, poly(vinylacetat), vinylklorid og vinylacetat copolymerer og mange lav-polare harpikser. Aromatiske hydrokarboner blir brukt som fortynningsmidler i løsninger av cellulosenitrat, celluloseestere og -etere og sammen med løsemiddel slik som estere og ketoner. Gummi, polyisobuten og polyetylen løser seg også opp i aromatiske hydrokarboner. Tidligere brukte man mye benzen, men den er nå hovedsakelig erstattet av alkyl-substituerte aromater da benzen er kreftfremkallende. De vanligst brukte aromaterne er toluen, xylen (blanding av o-, m- og p-isomere), etylbenzen og styren. Aromatisk white spirit hvor hovedkomponenter er trimetylbenzener og etyltoluener, benyttes mye som løsemiddel.

Klorerte hydrokarboner

Klorerte hydrokarboner har bedre løsningssevne enn de tilsvarende ikke-klorerte forbindelsene når det gjelder de fleste harpikser, polymerer, gummi, voks, asfalt og bitumen. Klorerte hydrokarboner er blandbare med mange andre organiske løsemidler, men er ikke løselige i vann. De har søtlig eller kvalmende lukt. Eksempler på forbindelser i denne gruppen er diklormetan, triklormetan, tetraklormetan, 1,1,1-trikloretan, trikloreten (TRI), tetrakloreten. Trikloreten og 1,1,1-trikloretan har vært mye brukt som avfettings-/rengjøringsmidler i metallindustrien, men 1,1,1-trikloretan har etter hvert blitt faset ut på grunn av ytre miljøkrav. Tetrakloreten, også kjent som perkloretylen, er et klorert

løsemiddel som fortsatt blir mye brukt i renserier. I renserier ble tetrakloreten i en periode (ca. 1980-1995) i stor grad erstattet med freon 113 (1,1,2-triklor-1,2,2-trifluoretan), men freon 113 har etter hvert blitt faset ut på grunn av ytre miljøkrav. Bruken av tetrakloreten er redusert de senere år.

Ketoner

Ketoner har en enestående evne til å løse stoffer. De er blandbare med hydrokarboner og de lavere homologer er helt eller delvis blandbare med vann. De minste ketonene løser polare harpikser, fett, oljer og mindre polare forbindelser. Større ketoner er spesielt gode løsemiddel for ikke-polare harpikser, polymerer og andre co-polymerer. Eksempel på ketoner er aceton, metyletylketon, metylpropylketon, metylbutylketon, metylisobutylketon og sykloheksanon.

Alkoholer

Det som skiller alkoholer fra alifatiske, aromatiske og klorerte hydrokarboner er at de har høyere polaritet og derved løser mer polare forbindelser bedre. Løseligheten til polare forbindelser avtar med økende lengde på hydrokarbonkjeden, propanol og høyere alkoholer er derfor ikke lenger gode løsemiddel for cellulosenitrat og poly(vinyl acetat). Høyere alkoholer blir brukt som fortynningsmiddel og deres løselighet blir vesentlig forbedret ved å kombinere med korresponderende acetatestere. Eksempel på vanlige alkoholer er metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, sek-butanol/2-butanol, tert-butanol, 2-etoksyetanol, 2-metoksyetanol og 1-metoksy-2-propanol. 2-metoksyetanol og 2-etoksyetanol har, etter at de ble klassifisert som reproduksjonsskadelige, i stor grad blitt erstattet av 1-metoksy-2-propanol.

Estere

Estere er mindre polare enn de tilsvarende alkoholene, men er fremdeles svært gode løsemidler for polare forbindelser samtidig som de løser mange mindre polare stoffer som er dårlig løselig i alkoholer. Da estere må syntetiseres er de dyrere enn alkoholer og ketoner og får derved mer spesialiserte anvendelser i industrien. Acetatestere er de viktigste esterene i malingsindustrien. Metylacetat, etylacetat, n-butylacetat, isobutylacetat, 2-metoksyetylacetat (metylglykolacetat), 2-etoksyetylacetat (etylglykolacetat) og 1-metoksy-2-propylacetat. 2-metoksyetylacetat og 2-etoksyetylacetat har, etter at de ble klassifisert som reproduksjonsskadelige, i stor grad blitt erstattet av 1-metoksy-2-propylacetat.

Etere

Etere blir ofte brukt som ekstraksjonsmidler i kjemiske synteser og for å isolere naturlige forbindelser. I motsetning til alkoholer og ketoner kan etere ikke danne hydrogenbindinger. De har derfor lave kokepunkter: dietyleter koker på 34 °C tross i molekylvekt 74, mens vann med molekylvekt 18 koker på 100 °C. Etere ligger imellom hydrokarboner og ketoner i polaritet. Dimetyleter brukes som erstatning for KFK (klor-fluor-karboner) som drivgass i en del sprayprodukter. Andre eksempler på etere er dietyleter, diisopropyleter, dibutyleter, metyl-t-butyleter (MTBE) og metylbutyleter. Sykloalifatiske etere er gode løsemidler for bindemiddel og de er derfor mye brukt i malingsindustrien. Eksempel på dette er tetrahydrofuran.

Andre løsemidler

Det finnes også en rekke mindre vanlige løsemidler som er brukt eller har vært brukt i spesielle sammenhenger. Blant de mer vanlige er acetonitril, dimetylsulfoksid, karbondisulfid, N,N-dimetylformamid og N-metylpyrrolidon.

Eksposering for løsemidler i norsk arbeidsliv

De arbeidstakerne som har vært høyest eksponert for løsemidler har gjerne arbeidet med avfetting eller sprøyting med løsemiddelholdige produkter. Typiske løsemidler har vært aceton, metanol, etanol, propanol, butanol, n-heksan, etylacetat, etylglykol, propylglykol, diklormetan (metylenklorid), triklormetan (kloroform), tetraklormetan (karbontetraklorid), metyletylketon, trikloretan, trikloreten (TRI), samt aromatiske løsemidler som eksempelvis fenyleten (styren), metylbenzen (toluen), dimetylbensen (o-xylen, m-xylen, p-xylen), 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen). Ofte har det vært brukt blandinger med varierende innhold av ulike løsemidler slik som white spirit, lynol og tynnere.

Typiske bransjer hvor enkelte arbeidsoppgaver kan medføre høy eksponering for løsemidler er industrimalere, trykkerier (spesielt silketrykk) og GUP –industrien. Det sistnevnte er industri basert på glassfiberarmert plast (GUP = glassfiberarmert umettet polyester). St. Olavs Hospital har beskrevet historisk eksponering for bransjene GUP-industri, offset, silketrykk, billakkeringsbransjen og husmalere (rapport nr. 02.2003). Vasking med løsemidler – og påføring av løsemiddelholdige produkter med høyt damptrykk på store flater - kan føre til høy eksponering når det foregår i trange eller dårlig ventilerte rom. Typiske eksempler er vasking av trykkerimaskiner med lynol og sprøytemaling i tanker og trange rom uten tilstrekkelige vernetiltak.

For de fleste løsemidler er det mulig å bestemme nivåene i arbeidsatmosfæren – både direkte og ved oppsamling i arbeidsatmosfæren ved hjelp av aktive og passive prøvetakere. Overvåkning av forurensinger i arbeidsatmosfæren gir informasjon om arbeidernes antatte eksponering der det er fare for opptak gjennom inhalasjon. Det gir ikke informasjon om andre eksponeringsveier som hudabsorpsjon, oralt inntak og ikke-arbeidsrelatert eksponering. Biologisk overvåkning er en måte å fastslå hvor mye et bestemt stoff som er kommet inn i kroppen via alle opptaksveiene. Resultatene fra biologisk overvåkning kan sammenlignes med biologiske eksponeringsindekser eller BEI®. Hovedkilden for BEI® er ACGIHs handbook, Threshold Limit Values and Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (ACGIH 2006).

Målinger av eksponering er gjort i mange ulike bransjer og yrker. Rapporter fra slike målinger - både personlige luftmålinger og luftmålinger fra arbeidsplasser - er i dag lagret i en database på Statens arbeidsmiljøinstitutt (EXPO-basen).

Yrkeshygiene grenseverdier

De fleste - om ikke alle - industrialiserte land har normer som forvaltningen i disse land administrerer etter, med hensyn på hvilke nivåer av ulike løsemidler som aksepteres i arbeidsmiljøet.

Grenseverdier for yrkeseksponering kalles administrative normer (ADN) i Norge, nivågränsvärde (NGV) i Sverige, HTP-värden i Finland, Occupational Exposure Limits (OEL) i England og organisasjonen The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) kaller dem Thresholds Limit Values (TLV). Grenseverdiene for yrkeseksponering har mye til felles, blant annet at

de revideres jevnlig og derfor endres over tid. Videre angir de høyeste akseptable gjennomsnittskonsentrasjoner over et 8-timers skift (dvs. relaterer seg til 40-timers arbeidsuke). Administrative normer (ADN) i Norge er satt for bruk ved vurdering av arbeidsmiljøstandarden på arbeidsplasser der luften er forurenset av kjemiske stoffer. Måltallene for ADN er et resultat av forhandlinger mellom Arbeidstilsynet (AT) og partene i arbeidslivet, og er følgelig en konsensus-størrelse.

Under forutsetning av at alle kjemikalier i en blanding har lik virkning på organismen kan den sammenlagte virkningen av flere stoffer vurderes ut fra summasjonsformelen (additiv effekt). Summasjonsformelen ble som først introdusert av ACGIH, men brukes nå av en rekke land til å vurdere eksponeringsnivå av løsemiddel i blanding opp mot landets grenseverdier. Summasjonsformelen: $C1/N1 + C2/N2 + \dots Cn/Nn$. C angir konsentrasjon av et kjemisk stoff i arbeidsatmosfæren på arbeidsplassen, og N angir normen for det samme kjemiske stoffet. Summen av disse brøkene må være mindre enn 1 for å overholde de normene som Arbeidstilsynet har satt.

Utvikling av CSE – hva er ”tilstrekkelig eksponering” for økt risiko for CSE?

Et omdiskutert og uavklart spørsmål er mengden / dosen eksponering som er nødvendig for å utvikle CSE. I Norge har det vært vanlig praksis å bruke det forvaltningsmessige veiledende kriteriet 10 år daglig fulltidseksponering for konsentrasjoner rundt eller over administrativ norm, eller bare 10 års eksponering uten angivelse av normer som en grense for økt risiko til å utvikle løsemiddelskade (www.nav.no/rettskildene). Mange andre europeiske land (blant annet Tyskland, Sverige, Sveits (Triebig & Hallerman, 2001), Belgia (Godderis et al., 2010) Nederland (med visse modifiseringer) (Verberk et al., 2012), Finland (med visse modifiseringer) (Keski-Säntti et al., 2010), bruker også dette kriteriet. Et EU dokument (Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, European Commission, 2009) bruker også 10 års eksponering som minimum, men anfører at varigheten kan være kortere hvis eksponeringen har vært spesielt høy. Imidlertid er det lite vitenskapelig dokumentasjon for hvilken mengde / dose eksponering som er nødvendig for å utvikle CSE.

Som tidligere anført fant van der Hoek et al. (2000) at i ca 90 % av alle studier av CSE som var publisert i årene 1985 til 1998 var type løsemiddel beskrevet utilstrekkelig eller ikke i det hele tatt. De aller fleste studiene av løsemiddelpasienter inneholdt kun antall år eksponert. Mange publiserte studier bygger på en studie utført av Mikkelsen et al., (1988), når de angir 10 års daglig eksponering som nedre grense for å gi økt risiko for å utvikle CSE. I denne studien fant de at (hus)malere med en beregnet eksponeringsindeks som oversteg 15 l/dag/år hadde økt risiko for å utvikle en løsemiddelbetenget ”demens” (= CSE). Dette tilsvarer for eksempel 10 års eksponering med et forbruk på 1.5 l White Spirit per dag. Undersøkelsen var basert på 62 malere med en eksponeringsindeks på mer enn 15 l/dag/år, mens 22 malere med lavere eksponering hadde mye lavere risiko for å utvikle løsemiddelskade. Studien konkluderer med at 6 års kumulert eksponering for white spirit på et eksponeringsnivå tilsvarende 100 ppm gir økt risiko for løsemiddelskade (Mikkelsen et al., 1988). I løpet av de snart 25 årene som har gått siden Mikkelsens publikasjon, har ”10 års daglig eksponering” vært mye anvendt uten at man har stilt spørsmål ved dette anslaget (www.nav.no/rettskildene; European Commission, 2009). Mange publiserte studier bruker denne grensen som et referansemål / ”gullstandard” (Kaukiainen et al, 2009b).

Men etter 1980 årene har eksponeringsnivåene sunket betraktelig, i alle fall i Europa. I Norge er det

anslått at eksponeringsnivåene var omtrent 10 ganger høyere i 1986 enn i 2007 (Bast-Pettersen, 2009). Dette er basert på analyser av mer enn 11.000 prøver av sammensatte løsemidler med en samplingtid på minst 60 minutter tatt fra Eksponeringsdatabasen EXPO. Ti års eksponering anno 2012 er med andre ord vesentlig lavere enn anno 1986. Ved det finske arbeidsmiljøinstituttet, som diagnostiserer alle løsemiddelskadepasienter i Finland, er seks år ansett som nedre grense for tilstrekkelig eksponering til å kunne utvikle løsemiddelskade (Keski-Sänti et al, 2010). Imidlertid har man tatt hensyn til at de administrative normene er senket, slik at man krever minst seks års arbeid med eksponering tilsvarende "Occupational exposure limit years" (OELY), basert på finske grenseverdier fra 1981.

Retrospektiv estimering av eksponering som ligger langt tilbake i tid og ofte omfatter ulike arbeidsplasser er alltid en utfordring enten det gjelder pasienter eller arbeidstakere. Det har vært gjort en rekke forsøk på å utvikle gode eksponeringsindekser for å beregne samlet historisk eksponering. I studier av arbeidstakere under pågående eksponering skulle man derimot vente at eksponeringsangivelsene var bedre, siden disse studiene gjerne er utført i et begrenset antall bedrifter hvor eksponeringsvurdering og nevropsykologisk testing kan utføres samtidig. Mange slike studier utføres jo nettopp for å vurdere om de eksisterende administrative normene er forsvarlige. I en studie (metaanalyse) av Meyer-Baron et al. (2008), hvor det inngikk 46 studier som omfattet 53 løsemiddel-eksponerte grupper, var det bare 17 artikler som inneholdt opplysninger om konsentrasjoner og typer løsemidler som ga mulighet for å beregne en eksponeringsindeks. For 32 av de undersøkte gruppene (60 %) fant man ingen informasjon om konsentrasjon eller sammensetning av løsemidler (Meyer-Baron et al, 2008). I oversiktsstudier der eksponeringsmålinger foreligger, er det vanlig å beregne en eksponeringsindeks basert på konsentrasjoner av løsemidler relatert til dagens grenseverdier (Meyer-Baron et al, 2008) eller til historiske grenseverdier (Keski-Säntti et al., 2010). Grenseverdiene varierer mellom land og justeres jevnlig ned, slik at grenseverdiene for løsemidler i dag ikke er de samme som for eksempel på 1970-tallet, og som tidligere nevnt ble de norske grenseverdiene for løsemidler med en administrativ norm på 50 ppm eller høyere halvert i 1989. For å kunne vurdere eksponeringsnivå opp mot dagens grenseverdier /administrative normer er det utarbeidet en tabell (vedlegg I) der grenseverdier brukt i artikkelen er sammenlignet med dagens administrative normer i Norge.

Forekomst av løsemiddelskade

Det er mangelfull kunnskap om forekomsten av CSE. Det er dessuten vanskelig å sammenligne data fra forskjellige land på grunn av ulike melde- og utredningsrutiner. I 1994 ble forekomsten av CSE i de skandinaviske landene estimert til å være den høyeste i Europa, sett i forhold til antall sysselsatte i de land som ble kartlagt (Triebig & Hallermann, 2001). Senere er forekomsten av diagnostisert CSE redusert i de andre skandinaviske landene, noe som gjør Norge til landet med høyest forekomst av CSE diagnose i Europa (Bast-Pettersen 2009). I Norge ble det meldt rundt 40 løsemiddelskader pr år til Arbeidstilsynet i perioden 2002 til 2005 (Leira et al., 2006). Etter dette har færre tilfeller blitt meldt, i 2009 ble det meldt 14 tilfeller, mens det i 2010 ble meldt 22 tilfeller (Landrø, DAT). Disse tallene sier imidlertid ikke noe sikkert om antall tilfeller med CSE, både fordi det antas å foreligge en underreportering og fordi man også kan melde på kun mistanke om sykdom (ikke bekreftet diagnose). Data fra Pasientutredningsregisteret ved STAMI viste at det både i 2009 og i 2010 ble diagnostisert rundt 30 sannsynlige CSE ved de arbeidsmedisinske avdelinger (Gravseth, Pasient-

utredningsregisteret), dvs. ca. 6 per én mill. innbyggere per år.

I årene 1995-2007 registrerte Finland, med sine i overkant av fem millioner innbyggere, 129 personer med godkjent løsemiddelskade (dvs. 10 per år, eller 2 per 1 mill/år), med lavest forekomst de senere årene (Keski-Säntti et al., 2010). Utenom Norden foreligger det tall fra for eksempel Nederland, som med 16 mill innbyggere, rapporterte 396 pasienter i årene 1997 til 2006 (Keski-Säntti et al., 2010), tilsvarende 2.5 per 1 mill/år, og New Zealand som med fire mill. innbyggere, rapporterte 76 løsemiddelpasienter i løpet av en fire års periode i årene 1993 til 1997 (Dryson & Ogden, 1998), dvs. ca. 5 per 1 mill/år.

Forløp

Det har vært mye diskutert hvorvidt en løsemiddelskade holder seg konstant etter opphørt eksponering, eller om den utvikler seg enten i form av forverring eller om plagene går noe tilbake (van Valen et al., 2009). Enkelte studier rapporterer at en lettere endring i funksjon hos løsemiddeleksponerte arbeidstakere forverres etter opphørt eksponering (Nilsson et al., 2002; Norling Nilson et al., 2010). Blant grupper av *løsemiddelskade*pasienter har en imidlertid ingen klar dokumentasjon på en tilsvarende forverring etter opphørt eksponering (van Valen et al., 2009). Dette spørsmålet anses å ligge utenfor den problemstillingen vi fokuserer på her, og er derfor ikke videre berørt i denne rapporten.

Nevropsykologiske testmetoder anvendt i nevrotoksikologiske studier

Nevropsykologiske metoder brukt ved testing av løsemiddeleksponerte arbeidstakere dekker mange ulike funksjoner. Derfor har et stort antall tester vært anvendt i nevropsykologiske studier av løsemiddeleksponerte arbeidstakere. De fleste nevropsykologiske testmetoder som anvendes innenfor nevrotoksikologifeltet er utledet fra sentrale nevropsykologiske tester. Hele eller deler av Wechsler-testene, dvs Wechsler Adult Intelligence Scale med forskjellige oppdateringer (WAIS, WAIS-R, WAIS-III, WAIS IV og WASI) og Wechsler Memory Scale med oppdateringer (WMS, WMS-R og WMS-III) er sammen med hele eller deler av Halstead-Reitan nevropsykologiske testbatteri internasjonalt de mest brukte nevropsykologiske tester. Dette gjelder også i Norge der 87 % av nevropsykologer som deltok i en spørreundersøkelse rapporterte at de bruker WAIS-III, 78 % at de bruker WMS-III eller WMS-R og 76 % at de bruker Halstead-Reitan. I tillegg er forskjellige listelæringsoppgaver mye brukt (Egeland, 2010). Dette innebærer også at svært mange tester som inngår i de computeriserte test-batterier (som NES etc) som er anvendt i løsemiddelforskningen, er utledet av noen av disse testene. Grunnkonseptet er likevel det samme, og for kategorisering i funksjonsområdet spiller det oftest mindre rolle hvilket derivat av testen det er snakk om.

Det er mange måter å kategorisere nevropsykologiske tester på, men i denne studien har vi valgt å inndele testene i funksjonsområder som er angitt i Wechsler-testenes manualer (WAIS-III, WMS-III, Technical manual, 2002) og i norm-håndboken for det utvidete Halstead-Reitan batteriet (Heaton et al. 2004) som altså inneholder de basistester som de fleste aktuelle tester er utviklet fra. Disse inndelingene er i tråd med hvordan testene omtales og rubriseres i de mest kjente nevropsykologiske læreverker som Lezak et al, (2004), Spreen og Strauss, (1999). Testene er kategorisert i overensstemmelse med Heaton et al, (2004) i følgende funksjonsdomener:

Executive functions = eksekutivfunksjoner, et overordnet "paraply-begrep" som omfatter evne til selvmonitorering, planlegging, mental fleksibilitet, abstraksjonsevne og arbeidsminne

Attention/working memory = oppmerksomhet / arbeidshukommelse

Speed of information processing = tempo ved informasjonsbearbeiding (mentalt tempo)

Spatial skills/perceptual organization = spatiale ferdigheter/perseptuell organisering

Verbal/academic skills = verbale ferdigheter og "verbal intelligens"

Memory = verbal eller visuell hukommelse (innlæring, gjenkalling, gjenkjenning)

Sensory perceptual skills = sensorisk – perseptuelle ferdigheter

Motor skills = motoriske ferdigheter

En oppdeling av tester på ulike funksjonsområder/ domener byr uansett på problemer, fordi de fleste tester "lader" på ulike funksjonsdomener. Et problem er for eksempel å skille mellom tester som kan kategoriseres både under eksekutivfunksjoner ("executive functions") og under spatiale ferdigheter ("spatial skills"). Et annet problem er der hvor en enkelt oppgave genererer en rekke skårer (eks CANTAB), og hvor man må begrense til hovedskårer.

Ulikheter i hvordan tester kategoriseres er vel kjent når det gjelder rubriseringen av Tallspenn som både blir kategorisert under arbeidshukommelse /arbeidsminne og oppmerksomhet. Denne testen brukes i en rekke av de nevrotoksikologiske testbatteriene. Tallspenn rubriseres i alle de nevnte læreverk til kategorien "working memory" eller "online memory" (arbeidsminne eller minnespenn). Egentlig kan oppmerksomhetsspenn være en mer dekkende betegnelse (Lezak et al, 2004). Testen rubriseres i Wechsler-testene som henholdsvis "focused attention" for forlengs tallspenn og "working memory" for tallspenn baklengs i tråd med E. Kaplan (Technical Manual s 218 og s 225) hvor det også eksplisitt skilles mellom working memory og immediate memory. Hos Lezak et al (2004) omtales tallspenn under overskriften "Attention, concentration, and tracking" på linje med Heaton et al (2004) som plasserer tallspenn i kategoriene attention/working memory.

Nevropsykologiske tester anvendes både ved utredning av medfødte skader på nervesystemet, og ved ervervede sykdommer eller skader på hjernen. Utvalget av tester som anvendes vil derfor variere noe ut fra problemstillingen man står overfor. Man anvender et mer omfattende testbatteri ved utredning av pasienter enn det man vanligvis gjør i større studier av friske personer hvor det ikke skal stilles noen diagnose, men hvor formålet f.eks er å studere mulige effekter av eksponeringer på ulike nivåer, evt for å (re)vurdere administrative normer. Et av spørsmålene som har vært diskutert er hvilke tester som er mest egnet i den diagnostiske prosessen rundt CSE (Nilsson et al, 1996) eller for å oppdage de lettere effektene av løsemiddeleksponering blant (friske) arbeidstakere som er eksponert for løsemidler (Meyer-Baron, 2008). Det er enighet om at kartlegging av symptomer ikke er tilstrekkelig til å påvise løsemiddelskade eller andre lette CNS-effekter (Bast-Pettersen, 2006).

Nevropsykologiske testers sensitivitet og spesifisitet

En nevropsykologisk tests sensitivitet refererer til hvor godt den evner å fange opp en gitt funksjonssvikt hos en «syk» person mens testens spesifisitet refererer til om testen korrekt identifiserer den samme funksjonen som intakt hos en normal person. Som oftest gjelder at jo høyere en tests sensitivitet er, jo lavere er spesifisiteten og vice versa. Vanligvis vil en søke å finne den beste

balansen mellom disse både når det gjelder valg av tester og når det gjelder hvor en skal sette cut-off skårer for hva som skal regnes som sviktende funksjon (impairment). Balansen kan imidlertid variere noe med formålet og i hvilken grad en kan akseptere falske positive eller falske negative feil. For screening-formål, som f.eks. ved undersøkelse av arbeidstakere for å vurdere faren for toksisk påvirkning, vil en velge særlig sensitive tester som f.eks. «digit span» og «digit symbol» og kanskje også sette cut-off skåren lavt. Svake prestasjoner på slike tester kan imidlertid skyldes en hel rekke forhold som ikke har noe med hjerneskade å gjøre. Med andre ord er faren for falske positive høy, noe en kan akseptere for formålet. For diagnostiske formål må en derimot velge høyere grad av spesifisitet og dermed mindre sjanse for falske positive feil.

Russel (1995) regner med at en klinisk nevropsykologisk undersøkelse treffer riktig i 85 % av tilfellene når man skal skille mellom personer med kjent hjerneskade og "friske" personer. Dersom tilstanden er mer uklar / diffus, som ved toksisk encefalopati, kan en tenke seg at testenenes sensitivitet og/eller spesifisitet blir lavere. I en studie av løsemiddelpasienter, oppnådde man på et sammensatt nevropsykologisk testbatteri en sensitivitet på rundt 0.7, og en spesifisitet som også lå på rundt 0.7 (Österberg, Ørbæk, Karlson, Bergendorf & Seger, 2000). Enkelttester er generelt mindre presise enn sammensatte testbatterier.

Heaton et al, (1991) viste at dersom man anvender nevropsykologiske normer som er lite spesifikke med hensyn på alder og utdanning, så vil testenenes sensitivitet, evnen til å påvise hjerneskader, være best når man bruker testene på eldre og lavt utdannede personer. Til gjengjeld vil spesifisiteten være lavere for eldre og lavt utdannede personer. De vil oftere bli klassifisert som syke, også når de er friske. Omvendt, vil testenenes evne til å klassifisere friske personer som friske (spesifisitet), være best for yngre og velutdannede personer.

På bakgrunn av dette ble det utviklet demografisk korrigerede normer (korrigert for alder, utdanning, kjønn og senere også etnisitet) (Heaton et al, 1991; Heaton et al, 2004). Med alders- og utdanningskorrigerede normer finner Heaton et al (2004) at de definerte cut-off skårer for svikt klassifiserte 86% av "normale" personer og 77% av pasienter med forskjellige hjerneskader. Et cutoff-point for mild svikt på T-skåre 40, som vil si at resultatet ligger ett standard avvik under gjennomsnittet og at 16% av normalbefolkningen presterer svakere enn dette, gir god sensitivitet og spesifisitet og en nokså lik fordeling på de to typene diagnostisk feil (falsk positiv og falsk negativ). En heving av cut-off til T-45 (et halvt standard avvik under gjennomsnittet) fanget opp bare en liten andel flere hjerneskadde pasienter, og økte samtidig andelen falske positive til et nivå som de fleste klinikere ville finne uakseptabelt. Lignende resultater er funnet for WAIS-III og WMS-III batteriene (Heaton et al, 2004). Heaton et al (2004) gir følgende T-skåre inndeling for klinisk bruk: 0-19 alvorlig svikt (bare 0.13% av normalbefolkningen forventes å prestere under dette), 20-24 moderat/alvorlig svikt, 25-29 moderat svikt (rundt 2% av befolkningen forventes å prestere svakere enn T=30), 30-34 mild/moderat svikt, 35-39 mild svikt, 40-44 nedre gjennomsnitt, 45-55 gjennomsnitt, mens T-skårer over 55 tilsvarer prestasjoner over gjennomsnitt. (10 T-skårer tilsvarer ett standard avvik).

Som nevnt tidligere er det bred enighet om at løsemiddelskade representerer en diffus encefalopati. Mens løsemiddelskade er en etiologisk diagnose, som forutsetter tilstrekkelig eksponering for løsemidler er encefalopati en klinisk diagnose, basert både på alvorlighetsgrad og antall svikttegn i et sammensatt testbatteri, samt sviktens karakter og svikt-mønster. I tillegg til testinformasjon krever diagnostikken anamnestic informasjon, både demografiske opplysninger, skoleprestasjoner,

yrkeshistorikk, somatisk og psykiatrisk sykehistorie, medikasjon, evt. rusbruk, og informasjon om adferd under testingen. Det kreves også kunnskap om det mønster av relativ styrke og svikt som er assosiert med forskjellige typer hjerneforstyrrelser. For løsemiddelskade, som en ervervet diffus encefalopati, venter man en mild /moderat generell svikt så som tempoproblemer, oppmerksomhetsvansker og innlæringsvansker, fravær av tegn på fokal og lateralisert skade, og svekkelse fra premorbid funksjonsnivå.

Imidlertid er det ikke alltid like enkelt å basere seg på at man skal finne en tydelig kontrast mellom premorbid funksjonsnivå i form av for eksempel språklige ferdigheter og faktakunnskaper. Dette gjelder særlig dersom man skal vurdere en pasient med lettere lærevansker, som ofte vil prestere svakt på tester for språklige ferdigheter og faktakunnskaper. Mange tungt eksponerte arbeidstakere har hatt færre valgmuligheter ved valg av yrke, fordi de har hatt lav utdanning. Det er heller ikke slik at tilstedeværelsen av en annen sykdom, enten denne er somatisk eller psykisk, utelukker at pasienten også kan ha løsemiddelskade, en pasient kan ha flere sykdomstilstander (Bast-Pettersen, 2008). Som nevnt, viste Heaton et al (1991) at eldre og lavt utdannede personer oftere blir klassifisert som syke, også når de er friske.

Lettere effekter på nervesystemet etter eksponering for løsemidler

Arbeidstakere som eksponeres for løsemidler kan kjenne ubehag i form av akutteffekter, som rusfølelse eller effekter som tretthet, hodepine, konsentrasjonsvansker, irritabilitet osv. Dette er uspesifikke symptomer som kan finnes ved mange tilstander. For en del arbeidstakere blir slike symptomer langvarige, og arbeidstakeren opplever plager selv om eksponeringen er opphørt. Det er mange betegnelser på en slik tilstand, hvorav "psykasteni" var en mye utbredt betegnelse tidligere. Slike symptomer blir ofte kartlagt ved hjelp av screeningskjemaer, som for eksempel Örebrokjemaet (Q16) (Lundberg et al, 1997; Bast-Pettersen 2006; 2009). Andre beslektede skjemaer har også vært i bruk (Kiesswetter et al, 1997), men i de senere år er det mer omfattende Euroquest blitt anbefalt for kartlegging av nevropsykiatriske symptomer relatert til bl.a. løsemidler (Chouaniere et al, 1997; Karlson et al, 2000; Kaukiainen et al, 2009a).

De fleste nevropsykologiske studier av effekter av løsemidler er ikke gjort på pasienter med mistenkt løsemiddelskade, men på arbeidstakere som er / har vært eksponert for løsemidler, uten at det er mistanke om sykdom. I en meta-analyse av Meyer-Baron et al (2008) hvor det inngikk 46 studier som omfattet 53 løsemiddeleksponerte grupper, var forskjellene i testprestasjoner mellom løsemiddeleksponerte arbeidstakere og kontrollgrupper størst på tester som målte oppmerksomhet og reaksjonstid. Tester for motorisk tempo, en test for visuospatiale evner og en hukommelsestest viste også statistisk signifikante forskjeller mellom eksponerte og kontroller. Med ett unntak inneholdt alle testene som skilte mellom eksponerte og kontroller, et element av tempo.

5. Metoder

Utgangspunktet for denne studien er rapporten fra Kunnskapssenteret (Lauvrak et al, 2009), der det ble gjort et datasøk i databasene Ovid MEDLINE, Embase PsychINFO og Toxline. Litteratursøket omfattet: Systematiske oversikter, kontrollerte primærstudier, kohort-studier, kasus-kontroll-studier og kasuistikkserier med mer enn 10 personer. Søket ble tidsavgrenset til publikasjoner etter 1980 og systematiske oversikter publisert etter år 2000. Søket omfattet både arbeidstakere eksponert for løsemidler og pasienter utredet for løsemiddelskade. Bare studier hvor personene hadde vært gjennom en klinisk undersøkelse ble i utgangspunktet inkludert. Den kliniske undersøkelsen kunne omfatte nevropsykologiske, nevrologiske, nevrofysiologiske, nevropatologiske, og / eller nevro-radiologiske metoder. Både studier med kontrollgrupper og studier hvor man brukte publiserte normer ble inkludert. Søket omfattet studier publisert på engelsk, norsk og tysk.

Kunnskapssenterets (2009) rapport omfattet 253 studier, hvorav 150 som anvendte nevropsykologiske metoder. De aller fleste (84%) av disse studiene var ikke pasientstudier, men studier av eksponerte arbeidstakere (N=126). Bare 24 av studiene var pasientstudier, 9 studier av pasienter med mistenkt løsemiddelskade og 15 studier av pasienter med bekreftet diagnose.

Et nytt datasøk for årene 2008 til 2010 med samme søkestrategi ble utført i 2010. Det oppdaterte søket med samme søkestrategi resulterte i ytterlige åtte artikler med nevropsykologiske testmetoder publisert mellom 2008 og 2010, fire av disse siste var pasientstudier.

Vårt første inklusjonskriterium var at det var anvendt nevropsykologiske metoder. Studier med andre utfall, slik som symptomer, nevrologiske utfall etc, ble derfor ikke inkludert hvis de ikke også hadde anvendt nevropsykologiske tester. Vi ønsket å evaluere studier hvor kvaliteten på eksponeringsbeskrivelsene kunne gi et bedre grunnlag for å vurdere det vitenskapelige grunnlaget for dose - respons og dose - effekt sammenhenger mellom løsemiddeleksponering og nevropsykologiske effekter.

Krav til eksponeringsopplysninger

Kun studier med kvantitativ eller semi-kvantitativ vurdering av eksponering ble inkludert for videre evaluering. Dette innebar at bare studier som hadde noe data om eksponering (snivåer), sammen med noe informasjon om varighet av eksponeringen skulle inkluderes for videre evaluering. Vi utprøvde først et omfattende skåringsskjema med hensyn på arbeidshistorie, determinanter for eksponering og foretatte målinger. I et pilotprosjekt skåret ti personer fem studier med dette omfattende eksponeringsskåringsskjemaet. Dette skjemaet ble vurdert til å være for detaljert, og det hadde bl.a. en betydelig interindividuell variasjon. Et forenklet skåringsskjema ble derfor valgt. Et skjema som omfattet to kategorier; konsentrasjon av løsemidler og tid eksponert, der hver kategori kunne gi hhv. 0, 1, eller 2 poeng ble benyttet.

Eksponeringstid:

Ingen estimering av eksponeringstid = 0

Delvis estimert tid. Det er ikke foretatt korrigeringer av eksponeringstid. = 1

All historisk og pågående eksponering er vurdert for den enkelte

arbeidstaker. Det er foretatt korrigerende av eksponeringstid, dvs. tid brukt på arbeidsoppgaver som ikke medfører eksponering for løsemiddel osv. = 2

Estimert konsentrasjon:

Ingen estimering av konsentrasjon = 0

Beskrivende angivelse av konsentrasjon. Eksponeringsnivå vurdert på grunnlag av surrogatmål. Her inngår målinger fra tilsvarende arbeidsplasser. = 1

Estimert konsentrasjon. Enheter ppm, mg/m³, summasjonsformel eller angitt som brøk-verdier av landets grenseverdier eller i forhold til grenseverdier angitt av internasjonale organisasjoner slik som ACGIH. Basert på faktiske måledata fra aktuelle arbeidsplass, eller biologiske målinger. = 2

Bare studier som hadde minst 3 poeng og følgelig informasjon i begge kategoriene ble inkludert for videre vurdering. Av totalt 158 artikler var det kun 67 som ble vurdert til å ha tilstrekkelig informasjon om eksponering til å bli inkludert med hensyn på kvalitet av generell studiedesign. Dette resulterte i at bare tre av de 24 pasientstudiene fra kunnskapssenterets rapport ble inkludert for videre vurdering av studiedesign, de øvrige 21 falt ut på grunn av manglende informasjon om eksponering i form av estimert eller beskrivende angivelse av konsentrasjon. Av de åtte nye artiklene funnet ved det oppdaterte litteratursøket falt tre av fire pasientstudier ut av samme grunn. Bare fire av pasientstudiene hadde med andre ord gode nok eksponeringsopplysninger til at de gikk videre til kvalitetsvurdering på studiedesign.

Kvalitet på studiedesign

De 67 studiene ble deretter evaluert med et klassifikasjonssystem for studiedesign, modifisert etter Spurgeon (2001). Det ble anvendt ti kriterier som hver kunne gi 0 eller 1 poeng (tab. 1).

Tabell 1. Ti studie-klassifikasjonskriterier etter Spurgeon, 2001:

Populasjon av adekvat størrelse (min. 40 i hver gruppe, eksponert og kontroll. Hvis flere eksponerte grupper; minst 40 i én av de eksponerte gruppene + kontrollgruppen.)
Metode for utvalg av personer som unngår seleksjonsbias blant de eksponerte
Metode for utvalg av personer som unngår seleksjonsbias blant kontrollgruppen
Eksplisitte inklusjons- og eksklusjonskriterier
Høy responsrate blant de eksponerte (≥60%)
Høy responsrate for kontrollgruppen (≥60%)
Vurdering av viktige / reelle "confoundere" som alder, kjønn, sosial klasse / jobb type, utdanning eller "premorbid intelligens" og alkohol inntak eller annen relevant lidelse.
Inklusjon av kvantitativ eller semi-kvantitativ bedømmelse av lang tids eksponering
Kontroll for nylig eksponering (48 timer), eller annet mål på om de er eksponerte. Pasienter som er under utredning for løsemiddelskade antas å være ute av arbeid og følgelig ikke eksponerte
Beskrivelse av nevropsykologiske testmetoder

For å oppnå mest mulig enhetlig skåring, ble skåringskriteriene utprøvet på tre artikler som ble skåret uavhengig av 10 prosjektdeltakere. Også her var det variasjon mellom ulike skårere. Ved nøyere diskusjon om skåringskriteriene ble denne interindividuelle variasjonen redusert, og deretter ble hver artikkel vurdert av tre uavhengige forskere. Vi valgte å la flertallsverdien (modalverdien) for de tre forskerne avgjøre skåren på hvert av de 10 kriteriene. Skårene ble så summert og sumskåren avgjorde om artikkelen ble inkludert videre. Studier med kontrollgruppe måtte ha minst 6 poeng for å kunne vurderes videre, mens studier uten kontrollgruppe måtte ha minst fire poeng for videre inklusjon. I alt 38 av de 67 artiklene ble etter dette vurdert å være av tilstrekkelig kvalitet. En fornyet vurdering viste at én studie (Rasmussen et al, 1993), allikevel ikke møtte inklusjonskriteriene. Den ble derfor ikke inkludert i tabellene 2, 3 og 4, men beskrives i vedlegg og i kortform. Det gjensto dermed 37 artikler som ble gjenstand for videre vurdering. Én pasientstudie falt ut ved vurdering av studiedesign, slik at vi satt igjen med tre pasientstudier. Resultatet fra skåring av disse studiene i henhold til studie-klassifikasjonskriteriene er vist i tabell 3, kolonne 4.

Videre vurdering av eksponering

Blant de 67 artiklene som ble vurdert til å ha tilstrekkelig informasjon om eksponering, ble altså 37 vurdert til å ha tilstrekkelig kvalitet på studiedesign. For den videre vurdering av eksponeringen i disse 37 artiklene sammenlignet vi eksponeringsnivå beskrevet i artiklene med dagens (2011) administrative normer (ADN) for forurensning i arbeidsatmosfæren i Norge. I de artiklene hvor de aktuelle grenseverdier for yrkeseksponering ikke var oppgitt ble disse innhentet fra databasen GESTIS- International limit values for chemical agents, (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung), for å kunne beregne eksponeringsnivået. De fleste artiklene vurderer blandingseksponering og har i den forbindelse benyttet ACGIH sin formel kalt Additive Mixture Formula for beregning av sammenlagt virkning av flere løsemiddel som har samme effekt (d.v.s. additiv effekt) i blanding.

Eksponeringskarakteriseringen er vist i tabell 3, og bygger på en deskriptiv beskrivelse (kolonne 5), antall år eksponert (kolonne 6) og eksponeringsnivå i forhold til administrativ norm (kolonne 7). Eksponerings"dose" (i kolonne 8) er delt inn i 3 grupper, høy, middels og lav (**H**, **M**, **L**) etter følgende kriterier:

- H: Eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen er høyere enn et nivå som tilsvarer ADN (Norge 2011) over minst 10 år (>10 løsemiddelår).
- M: Eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen tilsvarer en dose omkring ADN (Norge 2011) i 3-10 år (3-10 løsemiddelår)
- L: Eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen er lavere enn omkring ADN (Norge 2011) i 3 år (< 3 løsemiddelår)

Ofte har eksponeringskarakterisering i artiklene vært slik at disse enkle retningslinjene ikke har vært tilstrekkelig til å bedømme eksponeringen som H, M eller L. Vi brukte så langt mulig et pragmatisk skjøn i slike tilfeller, basert på egne kunnskaper om eksponeringsnivåene på ulike arbeidsplasser.

Omfanget av eksponeringskarakteriseringen (kolonne 9) i publikasjonene er basert på parametre beskrevet nedenfor (1-10). Alle artiklene har fått en total score (range 0-10). Følgende parametre er vurdert (karakterisering finnes="ja" = 1, karakterisering finnes ikke="nei" = 0):

- Inneholder publikasjonen resultater fra historiske, stasjonære målinger på arbeidsplassen?
- Inneholder publikasjonen resultater fra historiske, personlige målinger på arbeidstakere?
- Er det generell informasjon om vernetiltak i publikasjonen?
- Er det spesifikk informasjon om personlige vernetiltak i publikasjonen?
- Inneholder publikasjonen resultater fra biologisk monitorering av eksponering?
- Er spesifikke løsemidler identifisert i publikasjonen?
- Hvis spesifikke løsemidler er identifisert, inneholder publikasjonen resultater fra målte konsentrasjoner?
- Er totale doser bestemt ved målinger i publikasjonen?
- Har publikasjonen kategorisert i flere enn en eksponert gruppe og en kontrollgruppe?
- Er eksponeringen bestemt ved målinger, og slik at dosen er estimert for gruppen som er høyest eksponert?

Hvis det for eksempel foreligger resultater fra historiske målinger som er foretatt på arbeidsplassen gir det 1 "poeng" og hvis det ikke foreligger slik informasjon gis det "0" poeng. Totalt antall "poeng" er satt opp i en egen kolonne: "Ekspo beskr (0-10)" / Eksponeringsbeskrivelse (0-10). Selv om hver parameter er dikotomisert (0,1), er kategoriseringene i studiene såpass uensartede at det knapt har vært relevant å betrakte parameteren som "enten – eller". Dikotomiseringen må derfor betraktes som ufullstendig med hensyn på vurdering av eksponeringsopplysningene i studiene. Noen publikasjoner kan også ha informasjon om eksponeringsforhold som ikke faller inn under noen av kriteriene vi har brukt til denne sammenstillingen, som f. eks. forbruk av maling per dag. Slik informasjon framkommer i den deskriptive kolonnen (Eksponeringsopplysninger) i tabell 3.

Vurdering av nevropsykologiske testresultater

Publikasjonene ble skåret med hensyn på nevropsykologiske testresultater. Vi besluttet å bruke Heaton's (Heaton et al, 2004) kategorisering i kognitive domener / funksjonsområder. To erfarne nevropsykologer skåret artiklene uavhengig av hverandre. Dersom det var uenighet mellom skårerne gikk man gjennom skårene sammen og tok en avgjørelse sammen.

En samletabell (tabell 3) med resultatet fra skåring av studiene i henhold til studie-klassifikasjons-kriteriene, eksponeringskarakterisering og nevropsykologiske testresultater for de 37 studiene ble deretter utarbeidet. Alle studiene ble også beskrevet i form av artikkelsummaries / sammendrag.

6. Resultater

De inkluderte artiklene omfattet arbeidstakere fra ulike bransjer og yrker. I alt identifiserte man 41 undergrupper i studiene som fordelte seg på følgende yrker / bransjer: Malere og billakkerere (N=13), produksjonsarbeidere relatert til maling og lim (N=6), trykkeriarbeidere (N=6), GUP industri (mest plastbåt) (N=6), gulvleggere (N=2), luftfart (N=2), og en gruppe bestående av ulike yrker bransjer som patologi laboratorium, skoproduksjon etc. (N=8).

Nevropsykologiske tester

Tabell 2 viser testresultatene på nevropsykologiske tester fordelt på ulike funksjonsområder. Tabellen viser forskjeller i testresultater mellom ulike grupper, enten forskjeller mellom eksponerte og kontroller, mellom høyt og lavt eksponerte arbeidstakere eller, i enkelte tilfeller, i forhold til publiserte normer. Testresultatene viser forskjeller på enkelttester innen forskjellige "domener" i de forskjellige studier, uten noe entydig mønster. Alle studiene har inkludert flere tester som dekker funksjonsområdet "speed of information processing" (mentalt tempo) og, med ett unntak, minst en test på "attention/working memory" (oppmerksomhet/arbeidsminne). Tre fjerdedeler av studiene har inkludert en eller flere tester for hukommelse og for motorisk funksjon, mens en bare tredjedel av studiene har inkludert tester som måler "eksekutivfunksjoner". Kun to studier har inkludert tester på sensorisk /perseptuell funksjon, begge i form av tester for visuell funksjon.

Bare tre av studiene er pasientstudier (Akila et al, 2006; Flodin et al, 1984 og Godderis et al, 2010). Akila et al viser i sin publisasjon bare et utvalg av de testene som anvendes ved en klinisk undersøkelse av løsemiddelpasienter. Flodin et al angir ikke testresultater, og Godderis et al inkluderer en undergruppe av pasienter. I tabell 3, kolonne 10, vises hvilke nevropsykologiske tester som er anvendt i de ulike studiene

I kolonne 11 vises hvilke nevropsykologiske tester som skilte mellom eksponerte og kontroller, mellom høyt og lavt eksponerte, eller eventuelt hvor testresultatene viser signifikante avvik i forhold til publiserte normer. Kolonne 12 viser i hvilke nevropsykologiske "domener" man finner forskjeller mellom gruppene. Som det vil fremgå av tabellen, dreier seg om statistisk signifikante forskjeller i enkelttester, som man (med to unntak) har funnet hos arbeidstakere som ikke er løsemiddelpasienter.

Testresultatene er delt i funksjonsområder som er nærmere forklart under punkt 6.4. Vedlegg III gir en omfattende beskrivelse av de nevropsykologiske testene som inngår i de ulike studiene.

Tabell 2. De nevropsykologiske gruppeforskjeller fordelt på ulike ”domener” / funksjonsområder.

Forskjeller $p < 0.05$: +; $p 0.05 - 0.10$: (+); $p > 0.10$: -

	Executive functions	Attention/working memory	Speed of information processing	Spat. Skills/percept. Organ.	Verbal /academic skills	Verbal			Visual			Sens. Perc.t skills	Motor skills
						Learning	Recall	Re-cog.	Learning	Recall	Re-cog.		
Akila et al. 2006		++-							+		+-		
Anshelm Olson			++							+		-	
Bolla, 1995	+	-	++-	+	+	-			-	-			+ -
Böckelmann, 2002	-	+	+++	-	+								
Cherry, 1985 stud A	+		+++--	+	+	+	+						+
Cherry, 1985 stud B	-		-----	-	+	-	-						-
Chia et al., 1993		+							+				+ - -
Chouaniere, 2002		++	-- (+)		-	-	-						
Colvin et al., 1993		+++--	+++--	-	--	-			+				---
Daniell et al., 1993		--	+(+) -		-	-							--
Daniell, 1999 Painters (P)	----	-	---- (+)	+	(+) --	--	--		+-	--			-(+)
Aerospace work (A)	++++	-	---- (+)	-	---	++	--		--	--			+-
Deschamps, 2001	-	----	--		- [§]								
Dick et al., 2002	+	(+)	++		?	-	+		+				+
Ekberg, 1986 Høy			---	+-	-				-				-
Lav			---	---	-				-				+
Elofsson, 1980		(+)	++++	+-	--				+(+)		-		++-
Escalona, 1995		-	++						-				+ -
Fallas, 1992		--	--							-		+-	+-
Flodin, 1984	N/A												
Flodin, 1989			---	--	(+)	-			-				+ ^(h-l)
Godderis, 2010W/C		+	+-		?								-
P/C		+	++										+
Iregren et al., 1982 Trykkeri		-	+-	--	-				-				--
Jegaden, 1993		++	++										
Laire, 1997	-	--	--						-	-			+
Lash, 1991	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)(+) (+) (+) --	-	-	---	---		---	--			--
Lee, 1998		--	--						-				+ -
Lundberg, 1995 (A)	--	---	---	+-	- [§]	-	-		--	-			-
Lundberg, 1995 (H)	-(+)	- + +	---	+-	-	-	-		(+) -	-			-
Mikkelsen, 1988	-(+)	---	+-	--	----	(+)	(+)		-	-			
Nasterlack, 1999		-	-+ *		-				+- *				
Nilsson, 2010	--	-	++++	-- ^{txg}	-	- + ^{txg}			-				-
Ruiten, 1994	+ ^(g) + ^(e)	--	+ ^(g) + ^(e)										+ ^(g) - ^(e)
Seeber, 2004		--- [§]	-- [§]		- ^(s)				-		-		+----
Seeber, 2009		-	--		-?				+				+---
Triebig, 1988		-	--		-				-				
Triebig et al., 1992		-	----		+				-				
Tsai et al., 1996		+++	---			-			-				-
Tsai et al., 1997 B		+++	++-		-	-			-				-
Tsai et al., 1997 W		+++	---		-	-			-				-
Viaene 2001	-	+	+-		-	-							+
Ørbaek et al., 1985			+++	--	-	-			-				-

Lundberg et al., 1995 A = alle eksponerte

Lundberg et al., 1995 H = høyt eksponerte

[§] sign. i motsatt retning (favør eksponerte)

Ad Triebig et al har tolket KAI-og Memory quotient som visuell hukommelse

Tsai et al., 1997 b= bluecollar workers W= whitecollar workers

h-l = forskjell høy/lav eksp

Godderis et al W/C = workers vs controls P/C = patients vs controls

Nilson et al txg = analyse: time by group

Vurdering av eksponering

I vedlegg II er metodene for eksponeringsestimaterne kort referert – så langt mulig slik forfatter av publikasjonene selv har beskrevet metodene. Videre er forfatternes egne eksponeringsvurderinger oppsummert – også dette så langt mulig ut fra hvordan forfatterne av publikasjonene selv har publisert sine eksponeringsvurderinger. Type informasjon som er innhentet, og vekten av både informasjon og informasjonskilder, varierer betydelig i publikasjonene. Det har bidratt til at også tabellen som oppsummerer eksponeringsvurderingene har fått en lite enhetlig form. Samlet sett er det altså betydelige forskjeller i metodene som har blitt brukt til å bedømme eksponeringen i studiene. Det er videre betydelige forskjeller i presisjonen i eksponeringsbedømmelsene, og det er betydelige forskjeller i valg av parametre som beskriver eksponeringsestimaterne.

I tabell 3 er en kortfattet eksponeringskarakterisering av løsemidlene presentert sammen med de nevropsykologiske testresultatene. Tabellen inneholder også resultatet fra skåring av studiene i henhold til studie-klassifikasjonskriteriene. Det går frem av tabellens kolonne 3 om studien omfattet både eksponerte og kontroller.

Tabell 3. Samletabell. Resultatet fra skåring av studiene i henhold til studie-klassifikasjonskriteriene, eksponeringskarakterisering av løsemidler og nevropsykologiske tester anvendt samt utfall.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Referanse	Land	N	Ti	Eksponeringsopplysninger: Kort summert hvilke estimater og målinger som er gjort. Kvantitative resultater er referert når slike foreligger.	År eksp. Gjennom sn. (SD);	Konsentrasjon	Grad	Eksp. og beskr. (0 -10)	Nevropsykologiske testmetoder:	Nevropsykologiske test-utfall	Type nevropsykologisk utfall
Akila et al., 2006	Finland	11 /11	7	11 pasienter med diagnosen løsemiddelskade. "Total life time exposure" ble uttrykt som Occupational Exposure Limit years (OELY). OELY uttrykket et hypotetisk antall år der eksponeringen har vært på nivå med de Finske grenseverdiene. Gjennomsnittlig OELY var 12,2 med SD 5,3. Gjennomsnittlig antall eksponeringsår var 26,6 med SD 4,7 år. Range var 7-24 år.	Gj. 26,6 år SD 4,7 år	H	H	5	CANTAB: Spatial span Spatial working memory Pattern recogn Spatial recogn mem Paired assoc. Learning	Spatial span Spatial w/m Pattern recog Spatial recogn Paired assoc. (noen mål)	Attention/wm Memory
Anshelm Olson 1982	Sverige	47/ 47	6	Heltdsansatte med over 10 år eksponering for løsemiddelblandinger (mixture of solvents) klart over grenseverdiene (TLV) ved undersøkelsestidspunkt. Målinger av en rekke løsemidler (gj.sn en dag, mg/m ³) angir eksponeringen, og en indeks basert på konsentrasjon av flere løsemidler og deres grenseverdier (Hygienic effect). Hyg. effects: Cleaners: 2.94. Langtidseksponerte: 0.35. Total: 0.40. Xylen og Toluene var de dominerende løsemidlene.	(min-max: 2 mn-43 år) Cleaners: gj.sn. 4år, 4 mnd Malingsår beid:24år, 1mnd	Høy over ADN	M	5	Enkel reaksjonstid Prikker (Modifisert fra Bourdon-Wiersma Vigilance test) Benton Visual Retention Test Critical flicker fusion-test (CFF) Q-16 ("Ørebro-skjemaet")	Enkel reaksjonstid Prikker Benton Visual Retention Test Retention Test	Speed of information processing Visual memory/spatial memory
Bockelmann et al., 2002	Tyskland	84 /85	7	Eksponeringsvurdering av 84 bilklarerere ble utført på basis av intervju og målinger. Alle måledata angitt i ml/mm3 for 6 løsemiddel. Eksponering under German threshold values (GTV) i 2002. Antall eksponeringsår 16±10,7. Forfatter vurderer nivå under GTV.	16± 10,7	Godt under ADN	L	4	Digit span Interference Block design Hawier-R D2 Simple --choice reaction time Ci test (Cerebral insuff. test) MWT-B (Vocabulary)	Digit span D2 reaction time Ci test Vocabulary	Attention/wm Speed Verbal /acad
Bolla et al., 1995	USA	144 /52	6	144 ansatte i en malings fabrikk eksponert for 140 ppm-år hydrokarboner, nærmere beskrevet i: Ford	15		M	6	Serial digit learning (dig. span) Trail Making Test A og B	TMT-B Pegboard	Executive Motor

Chouaniere et al., 2002	Fran- krike	34/- 89/-	5	Additiv faktor=0.47-1.05. Biologisk monitorering av tetrahydrofuran (THF i blod og urin) publisert separat: Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan KT. Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. Br J Ind Med 1991;48:616-21. Fabrikk A (offset) 39 arbeidere og fra fabrikk B (heliogravure) 89 arbeidere. Intervju ang jobbhistorikk samt personlige målinger av toluen. Eksponeringsnivå for begge fabrikkene var ved tidspunkt for datainnsamling 0-27 ppm. Estimert historisk eksponering var 0-179 ppm. Beregnet en ind "Cumulative exposure index" CEI = \sum ppm x antal år pr verksted/avdeling. CEI varierte fra 0 til 2353 ppm-år (gj. 392±526).	Gj. 14 år SD= 10 år	Over ADN	H	4	Digit span forward Digit span backwards Simple Reaction Time (NES) Symbol Digit substitution (NES) Pattern Memory Test (NES) Associate learning test Associate Recall Synonyms (sim. Vocabulary)	Digit span Pattern Mem	Attention/wm Speed
Colvin et al., 1993	Sør- Afrik a	43 /24	6	67 ansatte fra malingsfabrikk. To eksponeringsgrupper: 43 eksponert i gj.snitt minst 0.3 ganger additiv effekt for løsemiddel i blanding per år. Den andre gruppen har et gj.snitt på under 0,3 ganger additiv effekt (N=24). ACGIH sine TLVer er benyttet sannsynligvis fra 1991 da artikkelen ble publisert.	Minst 5 års ansien- nit	Rundt ADN Under ADN	M L	6	Digit span forw + backw Continuous Performance Test (CPT) Switching attention Santa Ana Pursuit aiming Finger tapping Geometric shapes Digit symbol substitution Reaction time Pattern recognition Pattern memory Four word list Paragraph memory Benton visual retention	CPT Switch attent Reaction time Pattern mem	Attention/wm Speed
Daniell et al., 1999	USA	22 /126	7	Del A Flymekanikere/ Romfartsindustrien 22 pensjonerte flymekanikere. Kumulativ eksponeringsindeks er utarbeidet på grunnlag av spørreundersøkelser for hele yrkeskarrieren til hver enkelt arbeidstaker. Det er blant annet tatt hensyn til varighet og intensitet av eksponering, frekvens av beskyttende faktorer (slik	31	NA NA	NA	4	Digit span Verbal Fluency WCST Wisconsin Card Sorting Test Trail Making A og B Stroop interference Fingertapping	WCST TMT-B Pegboard Block design Digit symbol D2 Stroop word	Executive Motor Spatial Speed Memory

1980 (Iregren, 1982)	ge	/80 /80					flere maleprosesser i 20 bedrifter og beregning av additiv faktor (AF). Gjennomsnittlig AF blant eksponerte = 0.21 (spredning: 0.12-0.30). "Long" eksponeringstid. Eksponerte malere stratifisert i 5 aldersgrupper, 16 i hver gruppe.				Hand dexterity Finger dexterity Finger tapping Visual gestalt Spatial transpositions Block design Figure Classification Digit symbol Identical numbers Dots Simple reaction time Synonyms Distinctions Benton visual retention Memory test Memory test reprod	arithm Hand dexteri Finger dexteri Block design Digit symbol Ident numbers Dots Benton Mem test rep	Motor Spatial Speed Memory
Escalona et al., 1995	Vene zuela	82 /67	7		H	3	Konsentrasjonen av 6 løsemidler målt 2 steder i en limfabrikk. Konsentrasjonen av toluen = 58 og 143 ppm. Konsentrasjonen av n-heksan = 2 og 8 ppm.				Digit span Santa Ana Pursuit aiming Simple reaction time Digit symbol Benton visual retention	Santa Ana Reaction time Digit symbol	Motor Speed
Fallas et al. 1992	Fran krike	60/ 60	6	6.5 år (gj.sn) 3.75 år (median) (min-max: 1-29 år)	M	4	Gjennomsnittlig konsentrasjon styren: 24.3ppm Urinnmetabolitter: 230mg/g kreatinin (min-max: 2-1460mg/g kreatinin)for "mandelic acid", og 57.4mg/g kreatinin (min-max: 0.4-421.2mg/g kreatinin)for "phenylglyoxylic acid" 90-2180mg/g kreatinin)				Farnsworth 100 hue test Enkel reaksjonstid Tallspenn Santa Ana dexterity test Digit Symbol test (Koding) Benton Visual Retention Test Aiming Test POMS – Profile of mood states	Aiming test Farnsworth 100 Hue test	Motor skills Sensory- perceptual skills
Flodin et al., 1984	Sve- rige	128	4	Gj. 23,7 år min 9år Gj. 20,5år Min 3år	H	5	128 løsemiddel-pasienter ble grundig intervjuet og personlige målinger ble tatt av pågående eksponering til 27 pasienter (1978-81). Eksponering vurdert ut fra frekvens, ekspon.nivå og akutt-symp-tomer. Delt i tre grupper: løsemiddeldiagnose,				Tester ikke spesifisert	NA	NA

Flodin et al., 1989	Sverige	17	7	begynnende løsemiddelskade, ingen løsemiddel-skade. (Hygienisk effektområde var henholdsvis 1,5-3,0,7-2 og 0,01-8.	Gj. 15	ganger ADN	NA	H	6	Cylinder test Reasoning Block design Digit symbol Same numbers Dots Claeson Dahl Learning test Synonyms	Cylinder test Synonyms	Motor Verbal/acad
Godderis et al., 2010	Belgia	144/ 33 /53	7	En gruppe farmasøytiske produksjonsarbeidere (n=144) eksponert i 25-75 måneder for kloroform omkring et nivå på 10 mg m ⁻³ . Varighet og omfang av eksponering på jobb og privat ble vurdert ved intervju. Det ble innhentet data på historisk og nåværende eksponering (luftmålinger og biologiske prøver) av løsemiddelarbeiderne som jobbet på den farmasøytiske fabrikk. Grad av eksponering oppgitt som % av belgiske TLV. Gjennomsnittlig eksponering i % av de belgiske TLVene var for kontroller, løsemiddeleksponerte og CTE-pasienter henholdsvis 0 – 0,4 – 1,34. Total kumulativ eksponeringsindeks ble beregnet ut fra grad av eksponering x varighet av eksponering x % av arbeidstiden og var 0 for kontroller, 1,6 for løsemiddelarbeidere og 23,94 for CTE pasienter. En gruppe pasienter med diagnose (n=33) er sammenlignet med disse.	4,9 (2,3-10,7)	Under ADN	L	4	4	Digit span backwards Eye-hand coordination Symbol digit substitution Simple reaction time Vocabulary	Digit span Reaction time	Attention/ Speed
Iregren et al., 1982	Sverige	34	7	To eksponerte grupper: 34 ansatte ved dyptrykk (eksponert for toluen). Antall eksponeringsår angitt som mean=16,3 år, (SD=10,4, min 3 og max 32). Gjennomsnittlig eksponering for toluen rundt 80 ppm for toluen	23,8 (15,9-28,5)	Over ADN	H	H	4	Mental arithmetic Hand dexterity Finger dexterity Figure Classification Block design	Reaction time	Speed

Jegaden et al., 1993		34	Fran krike	30/ 30	6	18 år SD=11,8 min.1 max.38	Rundt eller over ADN	H	2	Digit symbol Identical numbers Simple reaction time Synonyms Memory reproduction	Enkel reaksjonstid "Choice" reaksjonstid Tallspenn, forlengs og baklengs	Enkel reaksjonstid Choice reaksjonstid Tallspenn forlengs. Tallspenn baklengs	Attention/- working memory Speed of information processing
Laire et al., 1997		21 /21	Belgia	7	15	5 år; SD 4.5 Styrenkonsentrasjoner: 22.68ppm (min-max: 4-55ppm). Urinmetabolitter: Morgen: 37.6mg/g kreatinin (min-max: 0-165mg/g kreatinin) Ettermiddag: 574.8mg/g kreatinin (min-max: 90-2180mg/g kreatinin). Korrelasjon Styrenkonsentrasjon – urinmetabolitter ettermiddag: r=0.73, p=0.001. Urinmetabolitter 254 prøver 43 uker: 721.85 mg/g kreatinin (CI 610-833 mg/g kreatinin), svarende til 30 ppm styren. 20% av prøvene tilsvarte over 50ppm styreneksponering.		M	4	Digit span forwards and backwards Color word vigilance Hand-Eye Simple reaction time Symbol digit Associate recall Associate learning	Hand-Eye	Motor	
Lash et al., 1991		25/	USA	6	12	259 pensjonerte flymekanikere intervjuet på telefon (først brev til 1758). De 25 som var eksponert for de høyeste doser diklorometan ble valgt ut, men det ble ikke foretatt doseestimat blant disse. Historiske målinger av diklorometan varierte i området 0-825 ppm (gj.snitt 82-236 ppm) i tidsrommet 1974-1986.		H	4	Digit span PASAT Stroop interferens Trail Making Test B Fingertapping Grip strength Mental rotation test Digit symbol Cancellation (Ruff) Stroop test enkle deltester Trail Making Test A Simple reaction time	Digit span PASAT Stroop interf TMT- B Digit symbol Cancellation Stroop enkle TMT- A	Attention/wm Executive Speed	

Lee et al., 1998	Korea	40 /28	6	40 kvinnelige skoarbeidere, minst 5 år i industrien. Personlige langtidsmålinger av 4 representative personer fra hver avdeling (avd for liming av inner- og yttersåle og rammelaging). Additiv faktor viste 1,83-2,39 på limeavdelingen. Additiv faktor viste 0,46-0,71 på ramme-verkstedet. Koreanske TLV 1993.	Lim avdelingen: 7,5±5,9 år Ramme verksted 3,2±5,1	Flere ganger høyere ADN Over ADN ramme-avdeling	H	5	Choice reaction time Verbal paired associate, Imm + delay Logical memory. Imm + delayed Selective reminder Verbal ability ? Figural memory test, Imm + delayed Visual paired assoc., Imm + delayed Visual reproduction Digit span forwards Digit span backwards Santa Ana Pursuit aiming Simple reaction time Digit-symbol Benton visual retention	Santa Ana	Motor
Lundberg et al., 1995	Sverige	135 /71	9	Eksponeringen estimert basert på spørsmål til eksponerte malere. Eksponeringsnivåene delt inn i tre tidsvinduer. Eksponeringsestimatene videre basert på "a few" målerapporter og betraktninger om forbruk av maling. Forfatterne beregnet en semikvantitativ "Exposure limit month" indeks (ELM). Eksponeringen estimert til < 50 ELM blant snekkere og 55-438 ELM blant malere.	>10		H	6	Corsi blocks Digit span forw/backw WCST Trail Making B Purdue pegboard Block design Complex figure copy Digit symbol Trail Making A Simple reaction time Claeson-Dahl recall + recognition Synonyms Benton Complex figure memory Digit-symbol memory	WCST Block design Benton	Executive Spatial Memory
Mikkelsen et al., 1988	Danmark	85 /86	9	Eksponeringen estimert basert på spørsmål til eksponerte malere. Eksponeringsnivåene delt inn i tre tidsvinduer. Median forbruk: 2-46 liter maling, gjennomsnitt: 3.4 liter maling per dag. Verneutstyr i 4 % av arbeidstiden. Kohort inndelt i "high",	33		H	6	Digit span forw +backw Sentence repetition Sorting test Block design Picture completion	TMT-B Symbol digit Paired assoc Paired ass ret	Executive Speed Memory

Nasterlack et al., 1999	Tyskland	366/209	6	<p>"medium" og "low" eksponert. Ikke detaljert informasjon om konsentrasjoner, doser eller nivåer av aktuelle løsemidler. Forfatterne vurderer selv estimatet "a very crude estimate of the true exposure".</p>	25,7±10,3	Har ikke data til å vurdere i forhold til ADN	NA	1	<p>Symbol digit modalities test Trail Making test A and B Paired associates learning and retention Vocabulary Information Likheter NART Visual gestalt learn and retention</p>	Reaction time	Speed
Nilsson et al., 2010	Sverige	12/19	6	<p>366 malere fra Tyskland svarte på et standardisert spørreskjema, ang bruk av maling, frekvens, påføringsteknikk, arbeidsforhold. EI indeks for eksponering siste 12-måneder og CEI indeks for eksponering tiden før de 12-månedene ble beregnet for hver enkelt maler. Indeksen blir ikke brukt i analysene. År i yrket som maler var : 25,7±10,3 (10-46).</p>	Median: 36,5 Gj. 34,8	Flere ganger over ADN på 1950-1960-1970-tallet Over eller rundt ADN 1980-tallet.	H	6	<p>Dots accuracy Dots time fluctuation Trail Making B Stroop incongruence Cylinder Figure classification (reasoning) Block design Digit symbol Dots speed Trail Making A Stroop baseline Paired associates Wordlist random words free recall Word list organizational free recall Wordlist organizational – cued recall Synonyms Benton visual retention</p>	Dots time fluc Reasoning Paired assoc Wordlist cued	Attention/wm Spatial Memory
Ruiten, 1994	Nede	28	6	<p>28 sprøytemalere på skipsverft. gjennomsnittlig</p>	16,9 ± 9,5	0,33% av tallet.	M	5	Digit memory span f+b	Color word	Executive

	land	/25			eksponeringstid på 16,9 år og gj estimert eksponeringsnivå 33% av BEI på 1500 mg MHA/gram kreatinin (BEI, ACGIH, 1986). CEI 5,5 ± 4,7	14,7 ± 1,9	BEI Under ADN	H	6	Color word vigilance Hand-eye coordination Simple reaction time Symbol digit substitution	Hand-eye coordination Symbol digit	Motor Speed
Seeber et al., 2009	Tyskland	128/127	7		Båtfabrikk (styren) med historiske luft- og biologiske målinger fra begynnelsen av 1982-tallet." Nivå av styren er redusert fra 1982/90 (430mg/m ³ tilsvarende 100ppm), til etter 1990/95 (340 mg/m ³ tilsvarende 80 ppm) og 1995 (130 mg/m ³ tilsvarende 30 ppm) som igjen korresponderer til 1,500 → 1,000 → 500mg/L urin mandelsyre (MA) + phenylglyoxylic acid (PGA).		Flere ganger over ADN	H	6	Digit span F & B Aiming (MLS) Pegboard (MLS) Tapping (MLS) Steadiness (MLS) Symbol digit substitution Choice reaction time Vocabulary MWT-B Benton Visual Retention	Pegboard Benton	Motor Memory
Seeber et al., 2004	Tyskland	333 Longitud /216	4	21	Historiske målinger av toluen - noe rotete presentert: Tidligere høyt eksponerte 59+13 ppm i 22+7 år, og nylig høyt eksponerte 26 ppm i 5 år. Forskjeller: 45-9 ppm toluen for høyt/lavt tidligere eksponerte, og 26-3 ppm toluen for høyt/lavt nylig eksponerte.			H	8	Switching attention Digit span f - b Steadiness MLS Line tracing MLS Aiming MLS Tapping MLS Pegboard Simple reaction time Digit symbol substitution MWT-B SKT picture reprod and pict. recogn	Line tracing	Motor
Triebig et al., 1992	Tyskland	105 /58	8	26	22 stasjonære målinger og 14 personlige foretatt i 10 bedrifter. Store variasjoner i resultater. Ikke angivelse av gjennomsnitt eller total doser løsemidler. Biologisk monitorering av hippur og metyl-hippursyre for kontroll av tidligere og nylig eksponering.			H	5	KAI-tr KAI-eg KAI-ck Kai-cww CI test Reaction time D2 MWT-B (vocabulary)	Vocabulary	Verbal/acad
Triebig et al., 1988	Tyskland	105 /53	6	>10	6 "typiske" løsemidler målt ved 30 passive prøvetakinger på 30 forskjellige arbeidsplasser. En kumulativ eksponeringsindeks estimert basert på			M	7	KAI-tr KAI-eg KAI -ck	-	

Tsai et al., 1996	Taiwan	41/45	6	tyske MAK-verdier (additiv faktor). Gjennomsnittlig eksponering, målt som additive faktor = 53 % av de tyske MAK basert på DFG, 1987. Inndelt i 5 eksponeringsgrupper. 36 % angitt å bruke verneutstyr, men ikke angitt om disse var de høyest eksponerte. 41 arbeidstakere fra 6 GUP, i Taiwan. E0 (N=45,ingen eller indirekte eksponering): inkludert administrasjon, lageret, vedlikehold av maskinpark og polering. Median og gj.snitts konsentrasjon av styren var henholdsvis 0,14 og 1,0 ppm. E1(N=41,direkte eksponering) inkludert påføring av polyester, sementere og spraying. Median og gj.snitt av styren konsentrasjonen var henholdsvis 8,65 og 21,9 ppm.	E0: 8,4±7,3 E1: 8,3±7,9	E0: Lav, lamgt under ADN E1: under og rundt ADN	M	7	Visual digit span f+b Switching attention CPT Fingertapping Choice raction Symbol digit substitution Pattern comparison Pattern memory Associate learning Associate learning, delayed recogn.	CPT latenstd	Attention/wm (+speed)
Tsai et al., 1997 "Blue-collar"	Taiwan	169/-	6	I alt 298 arbeidstakere fra 6 malingsfabrikker i Taiwan. E1-0 (ingen eksponering): arbeidstakere fra administrasjonen, lager, vannbasert maling og pulver avdeling. Ingen kontrollgruppe, de eksponerte delt i tre grupper. Median additiv faktor var 0 (range 0-0,04). E1-1 (lav eksponering) inkludert arbeidstakere fra teknisk avdeling, felt tilsyn og vedlikehold av maskiner. Median additiv faktor 0,03 (range 0-0,29). E1-2 (høy eksponering) inkluderer arbeidstakere fra blanding, sliping, tynning, fargeblanding og pakking. Median additiv faktor 0,25 (range 0-7,61). Bruk av ACGIH verdier 1990).	E1-0: 5,2±8,6 E1-1: 7,0±7,7 E1-2: 7,7±8,2	E1-0 =neglisjer bar eksp. E1-1= langt under ADN E1-2= rundt ADN	L	7	CPT Visual digit span f +b Switching attention Fingertapping Symbol digit Pattern comparison Pattern memory Associate learning Associate delayed rec Vocabulary	CPT Pattern comp Pattern mem	Attention/wm Speed
Tsai et al., 1997 "White-collar"	Taiwan	129/-	6	I alt 298 arbeidstakere fra 6 malingsfabrikker i Taiwan. E1-0 (ingen eksponering): arbeidstakere fra administrasjonen, lager, vannbasert maling og pulver avdeling. Median additiv faktor var 0 (range 0-0,04). E1-1 (lav eksponering) inkludert arbeidstakere fra teknisk avdeling, felt tilsyn og vedlikehold av maskiner. Median additiv faktor 0,03 (range 0-0,29). Bruk av ACGIH verdier 1990).	E1-0: 5,6±7,6 E1-1: 5,3±7,5	E1-0 =neglisjer bar eksp. E1-1= langt under ADN	L	7	CPT Visual digit span f+b Switching attention Finger tapping Symbol digit Pattern comparison Pattern memory Associate learning	CPT	Attention/wm

Viaene et al., 2001	Ble- gia	90 /27 /64	8	<p>90</p> <p>Detaljerte historiske målinger for hver ansatt. Gjennomsn. eksponering: 148 mg m⁻³ styren over 4700 timer (1870 laminert, spredning = 530-7505). 90 tidligere ansatte eksponert for gjenn.sn. 157 mg m⁻³ styren over 3610 timer (2000 laminert, spredning = 165-8098). Biologisk monitorert: Gj. Snitt mEH fenotype aktivitetet i lymfocytter = 1.57 pmol mg⁻¹ protein min⁻¹ (spredning = 0.54-2.68).</p>	>7		H	9	Associate delayed rec Vocabulary	Digit span Hand-eye Symbol digit	Attention/wm Motor Speed
Ørbaek et al., 1985	Sveri- ge	50 /50	6	<p>18 år</p> <p>50 malere. Målinger fra fabrikk og 8-10 andre malingfabrikker. Intervju. Akkumulert løsemiddel-dose beregnet som summen av eksponeringstid (år) x gj.snitt eksponeringsnivå i tre perioder. Hyg. effekt (HE) basert på TLV fra 1982 er : 1969: 1,75, 1974: 1,25, 1978: 1,15 og 1982 1,0. Høy ekspos. gj.snitt dose angitt som HEx år er: (n=15) 38,8 (18-68). Med. Eksp. gj.sn. dose (n=18) 9,9 (6-15). Lav eksp. gj.snitt dos (n=17) 2,6 (1-5).Svenske TLV (1982)</p>	18 år	Flere ganger over ADN	H	5	Associate delayed rec Vocabulary	Dots error + error fluct Cylinder board Figure classification Block design Dots tid total Dots fluctuation time Digit symbol Serial reaction time Paired assoc Synonyms Benton visual retention	Dots fluct time Speed

Sammenheng mellom nevropsykologiske testresultater og eksponeringsgrad

Studiene ble deretter sortert etter vår vurdering av grad av eksponering. Tabell 4 viser de 37 studiene fordelt i grupper med henholdsvis høy, (rødt), middels, (blått) og lav eksponering, (grønt).

For to studier, Nasterlack et al, 1999 og Daniell et al, 1999, var ikke eksponeringsdata tilstrekkelig til å kunne vurdere eksponeringen i forhold til ADN, disse er markert som ikke tilgjengelig, NA (grått).

Tabellen viser at 21 studier ble vurdert til å omfatte arbeidstakere med høy (H) eksponering, svarende til at eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen er høyere enn et nivå som tilsvarer ADN (Norge 2011) over minst 10 år (>10 løsemiddelår). Det var 12 studier hvor grad av eksponering ble bedømt til å være av middels grad, svarende til at eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen tilsvarer en dose omkring ADN (Norge 2011) i 3-10 år (3-10 løsemiddelår). To studier ble vurdert til å ha lav eksponering. For disse var eksponeringen i den høyest eksponerte gruppen lavere enn ADN (Norge 2011) i 3 år (< 3 løsemiddelår).

De tre studiene som omfattet pasienter (Akila et al, 2006; Flodin et al, 1984 og Godderis et al, 2010) ble alle vurdert til å ha høy eksponering, men av disse angir ikke Flodin et al., testresultater.

Innenfor funksjonsområdene "oppmerksomhet / arbeidshukommelse" eller "hurtighet ved informasjonsbearbeiding", fant man statistisk signifikante gruppeforskjeller på enkelttester i tolv av 21 studier med høy eksponering, ni av tolv studier med middels eksponering, og begge studiene med lav eksponering.

På hukommelsestestene fant man at tre studier med høy eksponering hadde statistisk signifikante gruppeforskjeller på enkelttester på henholdsvis verbal og visuell hukommelse, mens fire studier med middels eksponering hadde noen gruppeforskjeller på visuell hukommelse. På motoriske tester var det signifikante forskjeller på enkelttester i halvparten (10 av 21) av studiene av høyt eksponerte, og halvparten (6 av 12) på de middels eksponerte. De to med lav eksponering viste ikke gruppeforskjeller hverken på hukommelse eller motoriske tester.

Tabell 4. Nevropsykologiske gruppeforskjeller; Høyt (Rødt) Middels (blått) og lavt eksponerte (grønt) NA (Grått). $p < 0.05$; $p > 0.05 - 0.10$ (+); $p > 0.10$ -

	Executive functions	Attention/working memory	Speed of information processing	Spat. Skills/Percep. organ.	Verbal / academic skills	Verbal			Visual			Sens. Percep skills	Motor skills
						Learning	Recall	Recognition	Learning	Recall	Recognition		
Akila, 2006		+++							+			+ -	
Cherry, 1985 stud A	+		+++ - - -	+	+	+	+						+
Cherry, 1985 stud B	-		- - - - -	-	+	-	-						-
Chouaniere, 2002		++	- - (+)		-	-	-						
Deschamps, 2001	-	- - - -	- -		- [§]								
Dick, 2002	+	(+)	++		?	-	+		+				+
Ekberg, 1986													
Høy			- - -	+ - -	-				-				-
Lav			- - -	- - -	-				-				+
Escalona, 1995		-	++						-				+ -
Flodin, 1984	N/A												
Flodin, 1989			- - -	- -	(+)	-			-				+ ^(h-)
Godderis, 2010													
W/C		+	+ -		?								-
P/C		+	++										+
Iregren, 1982 trykkeri		-	+ - -	- -	-				-				- -
Lash, 1991	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)(+) (+) (+) - -	-	-	- - -	- - -		- - -	- -			- -
Lee, 1998		- -	- -						-				+ -
Lundberg, 1995 (A)	- -	- - -	- - -	+ -	- [§]		-	-	- -	-			-
Lundberg, 1995 (H)	- (+)	- + +	- - -	+ -	-		-	-	(+) -	-			-
Mikkelsen, 1988	- (+)	- - -	+ -	- -	- - - -	(+)	(+)		-	-			
Nilsson, 2010	- -	-	+ - - -	- - ^{txg}	-	- + ^{txg}			-				-
Seeber, 2004		- - - [§]	- - [§]		- ^(s)				-		-		+ - - - -
Seeber, 2009		-	- -		-?				+				+ - - -
Triebig, 1992		-	- - - -		+				-				
Viaene, 2001	-	+	+ -			-	-						+
Ørbaek, 1985			+ - - -	- -	-	-			-				-
Anselm Olson, 1982			++							+		-	
Bolla, 1995	+	-	++ -	+	+	-			-	-			+ -
Chia, 1993		+							+				+ - -
Colvin, 1993		++ - - -	++ - -	-		- -	-		+				- - -
Daniell, 1993		- -	+ (+) -		-	-							- -
Elofsson, 1980		(+)	++++	+ - - -	- -				+(+)		-		+ + -
Fallas, 1992		- -	- -								-	+ -	+ -
Jegaden, 1993		++	++										
Laire, 1997	-	- -	- -						-	-			+
Ruiten, 1994	+ ^(g) + ^(e)	- -	+ ^(g) + ^(e)										+ ^(g) - ^(e)
Triebig, 1988		-	- -		-				-				
Tsai, 1996		+ - - -	- - -			-			-				-
Bøckelmann, 2002	-	+	+++	-	+								
Tsai, 1997 B		+ - - -	++ -		-	-			-				-
Tsai, 1997 W		+ - - -	- - -		-	-			-				-
Daniell, 1999 *													
Painters (P)	- - - -	-	- - - - (+)	+	(+) - -	- -	- -		+ -	- -			- (+)
Aerospace work.(A)	+ - - -	-	- - - - (+)	-	- - -	+ +	- -		- -	- -			+ -
Nasterlack, 1999		-	- + - *		-				+ - *				

Artikkelsammendrag, kvalitet – eksponering – utfall

Av de fire artiklene (*Mikkelsen, Lundberg, Triebig (1992), Viaene*) som ble vurdert til å være av høyest metodisk kvalitet da de ble vurdert med klassifikasjonskriteriene i tabell 1 (score på 8 og 9), inkluderte kun to av disse målinger av løsemiddelnivå i arbeidsatmosfæren /metabolitter i urinen (*Triebig, Viaene*). *Mikkelsen og Lundberg* baserte sin estimering av løsemiddeleksponering på en eksponeringsindeks, Lundbergs indeks var basert på historiske måledata. *Mikkelsen et al.* har brukt betegnelsen ”demensscore” som utfallsmål. Denne ”demensskåren” var basert på klinisk vurdering av selvrapporterte symptomer, kliniske observasjoner og nevropsykologiske funn, og ”demensskåren” samsvarer med det vi i dag kategoriserer som CSE. Funnt på nevropsykologiske tester alene viste en tendens til, men ikke signifikante forskjeller i prestasjoner for løsemiddeleksponerte malere sammenlignet med kontrollgruppen. Studien rapporterte at (hus)malere med en beregnet eksponeringsindeks som oversteg 15 (l/d/år) hadde en økt risiko for å utvikle en løsemiddelbetinget ”demens” (= CSE). Studien konkluderer med at 6 års kumulert eksponering for white spirit på et eksponeringsnivå tilsvarende 100 ppm gir økt risiko for løsemiddelskade. I Lundbergs undersøkelse er det lagt stor vekt på symptomer som utfallsmål og kun ved én nevropsykologisk test ble det funnet signifikant forskjell mellom malere og kontrollgruppen. Det ble også funnet noen forskjeller mellom lavt og høyt eksponerte malere.

Triebigs undersøkelse inkluderer 105 eksponerte sprøytemalere og 58 kontroller (hhv 83 og 42 inkludert i analyser etter kontroll for confoundere) og det er utført et begrenset antall stasjonære og personlige eksponeringsmålinger i tillegg til biologisk monitorering. Det beskrives ikke signifikante forskjeller i prestasjoner mellom løsemiddeleksponerte og kontroller, men det påpekes tegn til depresjon og konsentrasjonsproblemer ved mer enn 30 års eksponering for løsemidler. *Viaene* har undersøkt til sammen 117 nåværende og tidligere eksponerte i GUP-industrien og sammenlignet med en kontrollgruppe på 64 ueksponerte. Det foreligger i denne studien detaljerte historiske målinger for hver ansatt. Det konkluderes med at mindre enn 10 års eksponering for styren ved en snittkonsentrasjon på 155 mg/m³ (jfr. administrativ norm 105 mg/m³) kan resultere i persisterende nevrotoksiske effekter. Det ble funnet signifikante forskjeller mellom gruppene på enkelte tester innen områdene oppmerksomhet, mentalt tempo og øye-hånd-koordinasjon, men utfallene kan delvis tilskrives alder/utdanning, og det ble ikke gjort noen korreksjon for premorbid IQ. Undersøkelsen omfatter for en stor del tidligere eksponerte, noe som gir grunnlag for å anta at man ikke har undersøkt akutteffekter av løsemiddeleksponering. Det er vurdert at artikkelen har svært god eksponeringskarakterisering.

Til sammen tolv av artiklene fikk score 7 ved vurdering av metodisk kvalitet med klassifikasjonskriteriene som er gjengitt i tabell 1. Ti av disse studiene baserte seg i noen grad på målinger av løsemidler i arbeidsatmosfæren (*Daniell (1999), Dick og Godderis* har ikke eller begrensede måledata). Enkelte av disse ti studiene (*Akila, Chia, Ekberg, Flodin (1989), Laire*) hadde imidlertid få deltakere (≤ 25) og er derfor vanskelig å tillegge så stor betydning. Disse omtales derfor ikke videre. I *Bøckelmann* sin studie av 84 billakkerere ble det gjort personbårne og stasjonære målinger i verksteder og funnet nivåer av løsemidler under ”German Threshold Values” (studie fra 2002). Det ble funnet signifikant svakere resultater hos billakkerere sammenlignet med kontroller på enkelte nevropsykologiske tester, og forfatterne vurderer ut fra dette at kronisk eksponering for en blanding av løsemidler kan ha nevropsykologiske effekter selv om konsentrasjonene er under grenseverdi og

de eksponerte ikke rapporterer om mer kognitive symptomer. De observerte forskjellene kan imidlertid tilskrives forskjeller i premorbid IQ; De eksponerte hadde både lavere skolegang og de presterte lavere på testen "Ordforståelse", som ofte brukes som mål på premorbid IQ.

Escalona har 82 eksponerte i sin studie, men med svært begrensede eksponeringsopplysninger. Det rapporteres at sammenlignet med kontroller, fant man svakere resultat ved nevropsykologiske tester hos deltakere med en gjennomsnittlig eksponeringstid på 8 år, og med et eksponeringsnivå av for eksempel toluen på 58 og 143 ppm i to forskjellige grupper.

Iregren studerte effekter av toluen på 34 trykkeriansatte. Det ble brukt graderte eksponeringsdata, men de fant ikke noen dose-responsammenheng.

Seeber et al (2009) fant at langtidseksponering for et nivå av styren på 27 ppm (116 mg/m³) i snitt gjennom 15 år ikke var assosiert med økt risiko for redusert kognitiv eller psykomotorisk funksjon. Riktignok var det ett unntak, resultatene på Bentons visuelle hukommelsestest var svakere hos de langtidseksponerte. Også fingerferdighet (pegboard), var svakere, men denne effekten forsvant i eksponeringsfri periode. Denne artikkelen er det vurdert til å ha gode eksponeringsdata.

Et utvalg av øvrige artikler som ble vurdert til å ha lavere (6-4) metodisk kvalitet, kommenteres nedenfor:

Cherry et al., som totalt har 96 eksponerte deltakere fordelt på to studier, fant ikke forskjeller i prestasjoner mellom eksponerte og ueksponerte for gruppen kun eksponert for toluen, men signifikante forskjeller mellom gruppen eksponert for flere løsemidler og en kontrollgruppe i prestasjon på fire tester. Dose-respons-sammenheng ble ikke funnet, men en del av de eksponerte hadde forholdsvis kort eksponeringstid.

Tsai (1997) har inkludert 81 ansatte i malingsfabrikker i de statistiske analysene hvorav 41 ansatte var direkte eksponert, for å se på effekter av lave løsemidelnivåer. De høyest eksponerte hadde vært eksponert 7,7±8,2 år og median additiv faktor var 0,25 (range 0-7,6). Det ble funnet dårligere prestasjoner i enkelte nevropsykologiske tester innen områdene mentalt tempo og oppmerksomhet, for "blue collar"-ansatte, etter korreksjon for IQ.

Chouaniere konkluderer med at det er mulig at eksponering for nivåer under 50/100 ppm toluen kan gi langtidseffekter (jfr. også Escalona sin studie). Utfall ble primært funnet på tallspenn for nåværende eksponering og tempo for kumulativ eksponering. Studien gir ikke grunnlag for å konkludere i forhold til dose-responsammenheng. Det synes ikke å være korriert for premorbid IQ.

Colvin sin studie kan ikke si noe om dose-responsforhold, men eksponeringsnivåene var under ACGIH-terskel (1993).

Daniell et al (1993) finner sammenheng mellom høy løsemiddeleksponering og en test for mentalt tempo, men klarer ikke skille mellom effekter av nåværende eksponering og evt. kroniske effekter av langtidseksponering.

Elofsson har også rikelig med måledata i sin artikkel, men ser primært på om løsemidler kan gi effekter på nervesystemet, ikke hvor mye som skal til av eksponering for å gi effekter.

Lee finner et dose-responsforhold for en av testene (hurtig fingerferdighet) med en cut off på 10 år eller lenger løsemiddeleksponering (blandingseksponering). Ingen av målingene som var gjort overskred 1993 TLV-verdien i Korea.

Nilsson et al., 2010 har gjort en re-undersøkelse av 12 rotasjonstrykkere og 19 kontroller 25 år etter opphørt eksponering. Ved første undersøkelse ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene. Ved denne re-undersøkelsen ble det funnet mer uttalt reduksjon i verbal hukommelse og

figurklassifisering (ikke-verbal abstraksjon/resonnering) hos trykkere og et dose-responsforhold for sistnevnte. I denne studien er det kontrollert for premorbid IQ. Det konkluderes med at eksponering tidlig i livet kan komme til uttrykk senere i livet når hjernens reservekapasitet er mindre.

Ruijten et al., 1994 undersøkte en liten gruppe på 28 malere og sammenlignet med en ueksponert gruppe på 25. Malere presterte svakere på 3 av 5 nevropsykologiske tester. Det ble ikke kontrollert for premorbid IQ ut over at deltakerne ble matchet med hensyn på utdanningsnivå. De hadde en gjennomsnittlig eksponeringstid på 16,9 år, men eksponeringsnivå var vanskelig å beregne ut fra artikkelen.

I *Tsai (1996)* sin studie fra GUP-industrien ble det foretatt personlige målinger, og blant de eksponerte var median/gj.sn. styrenkonsentrasjon 7,9/21,9 ppm. Det ble funnet signifikant assosiasjon mellom styreneksponering og utfall i latenstid på en test for vedvarende oppmerksomhet samt vibrasjonsterskel.

Oerbaeck et al. fant signifikante forskjeller mellom eksponerte (>5 år) og kontroller på en av ti tester. *Flodin(1984)* har vurdert 128 løsemiddelpasienter. For deler av gruppen ble det gjennomført målinger i arbeidsmiljøet. Pasienter som fikk diagnosen psykoorganisk syndrom hadde vært eksponert for løsemidler i 9 år eller mer, men det er ikke gitt opplysninger om testresultater i denne artikkelen.

De aller fleste studiene som er gjennomgått er tverrsnittsstudier. *Seeber et al, 2004* er imidlertid en kohortstudie med deltakere fra 13 trykkerier og totalt 192 deltakere som gjennomførte alle testene. Målinger ble gjort i hele studieperioden fra 1996-2001. Det ble konkludert med at det ikke var funnet nevropsykologiske effekter relatert til langtidseksponering for toluen ved aktuelt eksponeringsnivå (<50 ppm).

Kort beskrivelse av de enkelte studiene

Akila, R., Muller, K., Kaukiainen, A., and Sainio, M. Memory performance profile in occupational chronic solvent encephalopathy suggests working memory dysfunction. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 2006;28[8], 1307-1326.

Dette er en pilotstudie som har undersøkt hukommelsen hos 11 menn med bekreftet kronisk løsemiddelbetenget encephalopati. 11 bygningsarbeidere (som hadde deltatt i tidligere FIOH studier tjente som kontroller). Utvalget ble gjort på grunnlag av alder, antall år utdanning og estimert primær intelligens. The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) ble benyttet for å undersøke kognitiv funksjon. Eksponeringen ble anslått på grunnlag av pasientens jobbeskrivelse (total tid i arbeid, beskrivelse av oppgaver hvor løsemidler ble benyttet, ventilasjon og bruk av personlig verneutstyr). Occupational Exposure Limit Years (OELY) ble beregnet. Encefalopatipasientene hadde mild, irreversibel dysfunksjon minst ett år etter siste eksponering for løsemidler. I følge forfatterne lignet hukommelsessvikten mest på det som preger pasienter med Parkinsons sykdom, og var forskjellig fra det som ses ved tidlig Alzheimers sykdom. Det mest uttalte funnet var problemer med arbeidsminne.

Studien gir ikke grunnlag for å vurdere dose/effekt forhold ved løsemiddeleksponering.

Anshelm Olson B. Effects of Organic Solvents on Behavioural Performance of Workers in the paint industry. *Neurobehavioural Toxicology and Teratology*, Vol. 4, pp. 703-708, 1982.

Dette er en svensk tverrsnittstudie med mål å undersøke effekter av løsemiddeleksponering på CNS vha. nevropsykologiske tester. Den eksponerte gruppen på totalt 47 ble valgt fra åtte malingsfabrikker og omfattet de som arbeidet med renhold (antatt høyest eksponert, n=9) og de med lengst eksponeringsvarighet (minimum 10 år, n=38). Totalt 47 ueksponerte kontroller ble matchet mtp. kjønn, utdanning og type bosted og bestod bl.a. av slipere, dreiere og lagerarbeidere som arbeidet bl.a. ved malings- og verktoyfabrikker, lager, og glassverk. Gjennomsnittsalder for begge gruppene (eksponert og ueksponert) var 51 år (range 20-64), renholdere 40 år (20-58) og gruppen med >10 års eksponering 54 år (27-64). Gruppen renholdere hadde gjennomsnittlig ansettelsestid 4 år 4 mndr. og gruppen med >10 års eksponering 24 år 1 mnd. Det ble utført personlige målinger av løsemiddel-eksponeringen på arbeidstakerne samme dag som de ble testet nevropsykologisk og resultatet beskrives bl.a. i form av hygienisk effekt (tilsvarer additiv effekt sett i forhold til svensk TLV på den tiden) og renholdere hadde en hygienisk effekt på 2,94 mens de langtidseksponerte lå på 0,35. De viktigste løsemidlene var toluen og xylen. Nevropsykologisk testing ble gjort om morgenen før arbeidets start og om ettermiddagen etter arbeidets avslutning, med få unntak i midten av arbeidsuken, - med et testbatteri som inkluderte enkel reaksjonstid, perseptuell hurtighet, korttidshukommelse og "critical flicker fusion". Et spørreskjema ble brukt for å angi subjektive symptomer. De eksponerte presterte signifikant dårligere enn kontrollgruppen på tester på enkel reaksjonstid, perseptuell hurtighet og korttidshukommelse og det var forskjell både i morgen- og ettermiddagstesting. Testresultater for de eksponerte var dårligere på ettermiddagen. Forskjellen i prestasjoner kunne for en stor del tilskrives resultater i gruppen med høy, men kort eksponering, og tolkes av forfatteren som et resultat av akutteffekter. Forfatteren konkluderer med at studien bekrefter akutteffekter av løsemidler på nervesystemet, og selv om ikke dette er like entydig, ekskluderer det heller ikke effekter av langtidseksponering. Studien har et begrenset antall deltakere og det er ikke korrigeret for viktige confoundere som f.eks. alkoholmisbruk, CNS-sykdom m.m. At testingen er gjennomført midt i arbeidsuken gjør det vanskelig å skille kroniske fra akutte effekter. Det er gjennomført eksponeringsmålinger og selv om eksponeringsnivå for de langtidseksponerte er vesentlig lavere enn de høyt eksponerte, er det viktig å være klar over at hygienisk effekt er beregnet i forhold til en TLV som ligger vesentlig høyere enn dagens norske administrative norm for de viktigste løsemidlene; toluen og xylen. De langtidseksponerte er ikke delt inn i grupper etter eksponeringstid og noen dose-responsammenheng er ikke beskrevet. Utover å konstatere at eksponeringen kan gi akutteffekter gir den ikke svar på hvor lang/høy eksponering som skal til for å medføre økt risiko for varige nevropsykologiske effekter.

Bockelmann, I., Darius, S., McGauran, N., Robra, B. P., Peter, B., and Pfister, E. A. The psychological effects of exposure to mixed organic solvents on car painters.

Disabil.Rehabil. 15-6-2002;24[9], 455-461.

Dette er en tverrsnittsstudie som har som mål å undersøke om det finnes lette kliniske effekter av kronisk eksponering for lave nivåer av løsemidler, ved å vurdere kognitiv funksjon hos billakkerere. Deltakere er billakkerere med minimum 5 års eksponering for løsemidler, n=84. Kontrollgruppe; arbeidere ikke eksponert for løsemidler, n = 85. Ekskludering hvis alkoholmisbruk, medisiner/bruk av illegale medikamenter, hodeskader, epilepsi, hypertensjon og eksponering for løsemidler på fritiden. Det var signifikant forskjell i alder (billakkerer mean $36,9 \pm 9,9$ år, kontrollgruppen $40,8 \pm 10,4$ år). Confoundere korrigert for: nylig eksponering, utdanningsnivå, røyking, urinprøver for nikotin/koffein, alder, alkoholforbruk. Eksponering: Vurdert ut fra anamnese og arbeidsanamnese. Det ble også gjort målinger i fem verksteder, personbårne og stasjonære. Konsentrasjonene ble funnet lave, under tyske TLV verdier. Undersøkelser: *Kliniske undersøkelser*: blodprøver, klinisk undersøkelse inkl nevrologisk og oftalmologisk undersøkelse, og urinprøver på koffein, nikotin, illegale stoffer og medikamenter. *Psykometrisk testbatteri*: Seks tester (MWT-B Block design test, CI, D2, Simple choice reaction-time test og Digit span test). I tillegg *spørreskjema*: PNF (Psychological and Neurological Questionnaire) Funn: Billakkere skåret signifikant svakere på i MWT-B test (Ordforråd) som indikator på premorbid intelligens, i en deltest av CI test (billakkerere trengte lengre tid), D2 test (tempo lavere og økt antall feil hos billakkerere), simple-choice reaction time test (billakkerere trengte lengre tid), digit span test (billakkerere husker signifikant færre sifre). § På PNF var det signifikante forskjeller (verre resultat for billakkerere) for psykovegetative symptomer og lavere aktivitetsnivå (mangel på energi, nedstemthet, apatisk følelse). Det var også signifikante forskjeller i nevrologiske symptomer (balanseproblemer, nummenhetsfølelse i ekstremiteter). Det var ikke signifikante forskjeller i selvvurdert hukommelse og konsentrasjon. En finner altså at kognitive funksjoner er påvirket i den eksponerte gruppen av billakkerere. I tillegg har disse mer symptomer enn kontrollgruppen. Det trekkes derfor ut av dette at en kronisk eksponering for blanding av løsemidler (ev additive effekter av hverandre?) kan ha nevropsykologiske effekter selv om konsentrasjonene er under TLV. De eksponerte rapporterer ikke selv om større problemer med hukommelse og konsentrasjon, dette kan være uttrykk for en healthy worker effekt eller at de eksponerte ikke er blitt oppmerksom selv på dette enda. I spørreskjema er det nevnt at en har spurt om deltakerne bruker verneutstyr, men resultatet av dette er ikke oppgitt. Dette virker likevel som en godt gjennomarbeidet studie der deltakerne er basert på tilfeldig utvalg, eksponeringen hos lakkererne er godt gjennomarbeidet, og det er tatt hensyn til mange relevante confoundere. Målet for studien synes å være oppfylt. De fleste arbeidstakere i billakering i dag er eksponert for lave nivåer av en blanding av løsemidler. I forebyggingsøyemed er studien nyttig da en ut fra dette vil kunne antyde at kognitive funksjoner kan bli forverret før det klinisk kommer fram. Det er dermed fortsatt viktig å fokusere på bruk av verneutstyr. Studien kan være nyttig for løsemiddelprosjektet, men den kunne vært enda mer nyttig om de eksponerte var delt inn i undergrupper ut fra eksponeringen og det dermed kunne vært mulig å si noe om dose-effekt i forhold til resultatene.

§ Det ser ikke ut som at forskjellene i andre tester er korrigert for forskjeller i premorbid IQ (ordforråd) eller utdanning. Det er sign forskjell i 7 av 12 analyser eller 5 av 7 tester (inkl forskjell i premorbid IQ (ordforråd)).

Bolla, K. I., Schwartz, B. S., Stewart, W., Rignani, J., Agnew, J., and Ford, D. P. Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to a mixture of organic and inorganic lead and in workers exposed to solvents. Am.J.Ind.Med. 1995;27[2], 231-246.

Studien er en tverrsnittsstudie hvor målsetningen var å undersøke om resultatene av et utvalg nevropsykologiske tester var ulikt hos arbeidstakere som var eksponert for en blanding av organisk og ikke-organisk bly, sammenlignet med arbeidstakere som var eksponert for organiske løsemidler. Gruppen som var eksponert for bly bestod av 190 mannlige arbeidstakere som arbeidet med produksjon av organo-bly. Gruppen som var eksponert for løsemidler bestod av 144 mannlige arbeidstakere som arbeidet ved to ulike fabrikker for malingsproduksjon. I tillegg var det en kontrollgruppe som bestod av 52 arbeidstakere fra bly-fabrikken, men disse hadde arbeidsoppgaver som ikke involverte eksponering for de aktuelle kjemikalier.

Eksponeringen for bly og organiske løsemidler ble estimert ut fra personalopplysninger om de ansatte med hensyn på jobbhistorie. Videre fantes det yrkeshygieniske målinger fra alle fabrikkene. Individuelle yrkeshistorier kunne dermed koples til yrkeshygieniske måleresultater og ut fra dette kunne de enkelte arbeidstakerne plasseres i ulike grupper for grad av eksponering, med hensyn på dose og tid. Detaljer i forhold til eksponeringsvurderinger er publisert i andre artikler.

I utvelgelsen av deltakere til studien ble personer med nevrologiske tilstander som gjennomgått hodetraume eller kramper ekskludert. Det samme gjaldt for personer med kjent alkoholmisbruk, psykiatriske lidelser og de med annet morsmål enn engelsk. De løsemiddeleksponerte hadde lavere utdanning og lavere skåre på ordforråd, som mål på premorbid evnenivå. Studien drøfter noe om confoundere som alder og utdanning, og variablene alder, ordforråd og rase ble tatt hensyn til i bearbeidelsen av resultatene.

Resultatene fra studien viser at både eksponering for bly og løsemidler var assosiert med reduserte prestasjoner på utvalgte nevropsykologiske tester. Gruppen som var eksponert for løsemidler skåret sign svakere enn kontrollene på tester som stiller krav til spatiale ferdigheter, mentalt tempo, fleksibilitet og hurtig fingerferdighet, men ikke på tester på hukommelse, læring, oppmerksomhet og fingertempo. Når en sammenligner effektstørrelse viste eksponering for bly en tendens til større reduksjon i tester på hukommelse, læring og oppmerksomhet enn eksponering for løsemidler. Videre ble det i gruppen som var eksponert for bly rapportert mer nevropsykiatriske symptomer enn i gruppen eksponert for løsemidler og i kontrollgruppen. Ved undersøkelse på reduksjon i nevropsykologiske tester hos de som hadde vært eksponert i < 10 år, var reduksjonen størst hos de som var eksponert for løsemidler. Ved eksponering > 18 år var reduksjonen størst hos de som var eksponert for bly. Det konkluderes med at studien ser ut til å vise at det er forskjell i nevropsykologisk funksjon hos blyeksponerte sammenliknet med løsemiddeleksponerte.

Denne studien er kanskje litt på siden i forhold til vårt fokus. Den gir i meget liten grad opplysninger som kan brukes til å bedømme hvilke nivå eksponering for organiske løsemidler som skal til over hvor lang tid, før risiko for varig skade på nervesystemet inntreffer. Studien er en tverrsnittsundersøkelse, og er dermed lite egnet til å belyse vårt spørsmål. Videre framgår det ikke fullstendig av denne artikkelen hvordan beregningen av eksponeringen er gjort, og det er også en viss tvil om muligheten for akutteffekter er fjernet. Testen ble gjort i stedet for et arbeidsskift, hvilket betyr at det for enkelte kan ha vært mindre enn 24 timer siden siste eksponering.

Cherry, N., Hutchins, H., Pace, T., and Waldron, H. A. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *Br.J.Ind.Med.* 1985;42[5], 291-300.

Artikkelen omhandler to tverrsnittstudier der i A: 44 arbeidstakere eksponert for flere typer løsemidler og B: der 52 arbeider utelukkende eksponert for Toluen blir sammenliknet vha nevrofysiologiske, og –psykologiske/adferdstester med ikke eksponerte kontrollgrupper. Kontrollgruppen i A ble kontrollert mot alder, alkoholforbruk og utdanningsnivå, mens i B kontrollert for alder, etnisitet og ansettelsesvarighet. Spørreskjema viste at gruppene i B ikke skilte seg på utdanningsnivå, alkoholforbruk, medikamentinntak eller sykefravær.

En kunne finne en viss forskjell i gruppene eksponert/ ikke-eksponert ved nerveledningshastighet, men ikke signifikante resultater som kan forklares ut fra løsemiddeleksponeringen. Man fant først en forskjell i de fleste nevropsykologiske testene for studie A, men etter å ha kontrollert for premorbid evnenivå (lesetest), gjensto forskjeller i Block design (spatiale ferdigheter), Pegboard test (hurtig fingerferdighet), reaksjonstid (tempo) og antall feil på en hukommelsestest. For studie B fant en ingen forskjeller mellom eksponerte og kontroller – foruten lavere lesetest-skåre hos den eksponerte gruppen. Man kunne ikke finne sikre tegn på den kumulative langtidseffekten for løsemiddeleksponering i noen av de eksponerte gruppene. Eksponeringen ble stipulert i A ut fra en undersøkelse foretatt i 1980 der 8 malere ble fulgt i 2 dager, der tid og konsentrasjoner for løsemidler ble lagt til grunn for de eksponeringsnivåer vurdert for de eksponerte arbeidstakerne. I B ble Toluenkonsentrasjoner fra årlige målinger i fabrikken fra 1976 lagt til grunn for eksponeringsvurderingene.

Denne artikkelen finner ikke de resultatene en i annen forskning har sett, vedrørende løsemiddeleksponering og positive funn ved nevropsykologiske og –fysiologiske tester. En svakhet er at man i B tillot deltakelse fra 14 personer

med kortere eksponeringstid enn 5 år, som også ønsket å delta i undersøkelsen, og at gjennomsnittlig eksponeringstid/ansettelsestid var 11,7 år.

Det er usikkert om langtidseksponering ble gradert, eller om gruppen som var eksponert over 5 år ble behandlet likt. Dette kommer ikke frem av teksten.

En kan derfor tro at en stor del av de langtidseksponerte likevel ikke har vært eksponert lenge nok til å ha utviklet de nevrofysiologiske og nevropsykologiske endringer som andre tester har vist.

En vil derfor mene at artikkelen ikke kan gi særlig nytte i vårt pågående prosjekt.

Chia, S. E., Ong, C. N., Phoon, W. H., Tan, K. T., and Jeyaratnam, J. Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neurotoxicology*. 1993;14[1], 51-56.

Dette er en tverrsnittsstudie hvor 19 eksponerte arbeidere ble testet ca.60 timer etter siste eksponering. 26 ikke-eksponerte kontrollpersoner, matchet på etnisitet, alder og utdanning tjente som kontrollgruppe. Arbeidstakerne var eksponert for en blanding av løsemidler. Målinger utført i pustesonen gjennom arbeidsdagen ble benyttet for å beregne total daglig mengde/konsentrasjon.

Confoundere man har tatt hensyn til: Alder, utdanning. Neurologisk sykdom, psykiatrisk sykdom, muskel-skjelettlidelser. Alkoholkonsum.

Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom dose og effekt. Gjennomsnittlig eksponeringstid var 40,2 måneder.

Det ble funnet forskjeller mellom gruppene mht. Santa Ana Dexterity test når denne utføres med r begge hender samtidig (ingen signifikant forskjell for hendene hver for seg), Digit Span og Visual Reproduction. Det er ikke kontrollert for premorbid IQ eller utdanningsnivå i analysene. Testbatteriet er svært begrenset.

Graderte eksponeringsdata ble bare delvis brukt i analysen. Dagsmengde ble vurdert, men ikke tid eksponert.

Studien har en matchet kontrollgruppe og det er tatt hensyn til viktige confoundere og målinger av løsemiddel-dose per dag. Svakheter ved studien er det lave antallet deltagere, kort total gjennomsnittlig eksponeringstid og at testene er foretatt tett opp til eksponering(ca. 60 t. etter siste eksponering). Artikkelen vurderes som mindre nyttig i forhold til problemstillingen da funnene mest sannsynlig skyldes effekter av nylig eksponering.

Chouaniere, D., Wild, P., Fontana, J. M., Hery, M., Fournier, M., Baudin, V., Subra, I., Rousselle, D., Toamain, J. P., Saurin, S., and Ardiot, M. R. Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am.J.Ind.Med.* 2002;41[2],77-88.

Målet med denne studien var å undersøke om arbeidseksponering for Toluene under 100ppm og hvis mulig under 50 ppm kunne gi nevropsykologiske effekter. Design: Tverrsnittsstudie, 1994/95, trykkeri. Fabrikk A (offset trykk, n=34), Fabrikk B (dyptrykk, n=89). Eksklusjon ved sykdommer som kan påvirke CNS eller eksponering for andre nevrotoksiske kjemikalier. Confoundere korrigert for: Alder, kjønn, alkoholkonsum, eksponering av andre nevrotoksiske substanser/løsemidler, utdanningsnivå, sykdommer, medisiner, inntak av drikker før undersøkelse (eks kaffe, te), dagsform, erfaring med å bruke pc, psykiske faktorer, nylig eksponering (48 timer). Eksponering: Målt med personbårne dosimetre over en dag (fabr A) og over 4 dager (fabr B). Viser lave nivåer av toluene (0-27 ppm). Målinger fra 1981 i fabrikk B sammen med nåværende målinger er brukt for å estimere tidligere ekspo (0-179 ppm) og sammenlignet med franske databaser. Det er beregnet kumulativ indeks (CIE) for hver ansatt ut fra eksponeringsår og oppgaver (0-2353 ppm-år). Deltakerne er delt inn i 4 grupper (likt antall i gruppene) ut fra økende eksponering. I tillegg er det delt inn 5 grupper for nåværende eksponering(0- >25 ppm). Tester: Psykometriske tester (computerbasert): 6 utvalgte tester fra NES (Neurobehavioral Evaluation System). Symptomer: Spørreskjemaet Euroquest (5 emner, 89 spm).

Hovedfunn: *Kumulativ eksponering (CEI)*: Psykometriske tester: Ikke signifikante funn utenom økt spredning (standard avvik) i prestasjon på Pattern Memory (PM-SD) som økte med økende CEI (p 0,05). Gjennomsnittskåren (PM-M) økte også noe, men ikke signifikant (p.0.08). Symptomer: Tendens til at kognitivt, humør og akutt symptomer økte med økende CEI, ikke signifikant. *Nåværende (current) eksponering*: Psykometriske tester: Signifikant sammenheng mellom tallspenn forlengs (DSF) og tallspenn baklengs (DSB) og økende eksponering. Assosiativ læring (

AL) og Assosiativ gjenkalling (AR) ble også påvirket med økende eksponering, ikke signifikant. Symptomer: Tendens til at akutte, kognitive og humør symptomer økte med nåværende eksponering, ikke signifikant. Det er mye positivt med studien: Det er gjort målinger i fabrikkene og sammenlignet med historiske data. Kumulativ indeks for eksponering beregnet, og det er kontrollert for en rekke confoundere og akutteksponering. En har tatt utgangspunkt i rent tolueneksponerte i varierende grad, dette kan i utgangspunktet gi et grunnlag for å si noe om dose-effekt. Imidlertid: Bruk av verneutstyr er ikke oppgitt. N er lav og det er ikke god responsrate, ned til 43%, enda mindre fra trykkpressen med høyest eksponering, dette kan gi seleksjonsbias. I tillegg gir gruppefordeling med likt antall i gruppene uforholdsmessig stor variasjon i den høyest eksponerte gruppen av CIE (>440 ppm år (-2353ppm år)) og utvanner eksponeringsopplysningene. Formålet med studien var å undersøke om langtidseksponering for Toluene kan gi nevropsykologiske effekter ved lavere eksponering enn 100-50 ppm. Konklusjonen er at en kan finne dette ved lave nivåer av *nåværende eksponering* (2 av 6 tester). På langtidseksponering er det funnet signifikant utslag på en test (av 6), men gruppefordelingen som nevnt over gjør at det er vanskelig å si noe om dose-respons, og studien blir derfor av begrenset verdi for vårt løsemiddelprosjekt.

Colvin, M., Myers, J., Nell, V., Rees, D., and Cronje, R. A cross-sectional survey of neurobehavioral effects of chronic solvent exposure on workers in a paint manufacturing plant.

Environ.Res. 1993;63[1], 122-132.

Dette er en tverrsnittstudie hvor 84 arbeidere i en malingfabrikk ble undersøkt. Eksponeringsnivået ble bestemt på grunnlag av firmaets yrkeshygiene data, og en undersøkelse av aktuelle nivåer av løsemidler i luften. Eksponeringsnivåene var under ACGIH terskel grenseverdier. 7 arbeidere ble ekskludert, 24 klassifisert som ikke eksponert og 43 som eksponert. Prestasjonene på de nevropsykologiske testene var dårligere på 27 av 33 mål (det er ikke gjort 27 tester, flere skårer for hver test) i den eksponerte gruppen, men bare to tester viste signifikant reduserte resultater: Latenstid på to tester på "switching attention" (responsheving/ regel veksling). Når man benyttet en multiple lineær regresjonsmodell og tok høyde for alder, skolegang og alkohol konsum, fant man at gjennomsnittlig livstids løsemiddeldose var en signifikant prediktor for fire tester: Latens tid prestasjon på "Continuous Performance Test" (CPT), latens tid for "Switching Attention Test" som begge er mål på oppmerksomhet, samt gjennomsnittlig reaksjonstid, og hurtig mønstergjenkjenning (pattern recognition) som mål på mentalt tempo. Studien gir ikke grunnlag for vurdering av dose/effekt ved eksponering for løsemidler.

Daniell, W., Stebbins, A., O'Donnell, J., Horstman, S. W., and Rosenstock, L. Neuropsychological performance and solvent exposure among car body repair shop workers.

Br.J.Ind.Med. 1993;50[4], 368-377.

Denne tverrsnittstudien tar for seg 124 ansatte i biloppsettingsbransjen. De ble delt inn i 4 grupper (høy pågående eksponering, middels pågående eksponering, lav tidligere eksponering, lav uten tidligere eksponering). Det ble ikke sett store forskjeller i gruppene mtp alder, utdanningsnivå, alkoholforbruk, tidligere hodeskader, medikamentbruk eller tidligere sykdommer. Alle rekrutterte deltakere som jobbet som sprøytemalere og de i kombinasjonsstillinger ble fulgt over 2 dager med personbårne passive kuldosimetre. Dette ble også gjennomført for halvparten av deltakerne uten direkte løsemiddeleksponering. Pga dette ble graderingen i de fire gruppene muliggjort. Av disse gjennomførte 110 deltakere videre nevropsykologiske tester. Deltakerne fra de høyere eksponerte gruppene angav mer subjektivt oppfattede nevrologiske symptomer enn de laveksponerte. Ved de nevropsykologiske testene fant man signifikante forskjeller på tester som stiller krav til mentalt tempo ved sammenlikning av gruppen med høyere pågående eksponering og gruppene med lavere eksponering. Man så ingen forskjeller i testene som omhandlet sinnsstemning, motorisk tempo og visuell-motoriske oppgaver. De eksponeringsrelaterte nevrotoksiske effektene var mest uttalt i aldersgruppen 35 år og eldre. Studien mener å kunne si noe om de nevrotoksiske effekter som løsemidler har gradert ift personens alder og effekter av tidligere kumulative nevrotoksiske effekter og alder, men greier ikke å skille mellom disse. Studien vil være nyttig som del av det grunnlaget for informasjonsbanken som løsemiddelprosjektet trenger, da en har gode dosedata satt opp mot nevropsykologiske resultater.

Daniell, W. E., Claypoole, K. H., Checkoway, H., Smith-Weller, T., Dager, S. R., Townes, B. D., and Rosenstock, L. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. *Occup. Environ. Med.* 1999;56[2], 93-105.

Tverrsnittstudie der man har vurdert risiko for nevropsykologisk svikt etter løsemiddelseksponering ved å sammenligne pensjonerte mannlige malere (n=67) og produksjonsarbeidere i luftfart (n= 22), som har vært eksponert for løsemidler i mer enn 10 år, med en gruppe ueksponerte pensjonerte snekkere (n=126). Pensjonister med tidligere eller nåværende medisinske problemer som kunne gi hjerneskade-, annet enn sporadisk løsemiddelseksponering siste 6 måneder-, eller med høyt alkoholinntak/ narkotikabruk/ medikamentmisbruk siste 2 uker, ble ekskludert. Det ble gjennomført nevropsykologisk testing, psykiatrisk intervju, strukturert intervju med tanke på eksponering og alkoholbruk, samt utfyllt spørreskjema med tanke på nevrologiske og depressive symptomer, i tillegg til klinisk undersøkelse og blodstatus, inklusive bly. På grunnlag av en beregnet kumulativ løsemiddelseksponeringsindeks for hver studiedeltager ble de tidligere eksponerte delt i tre grupper; lavt, middels og høyt eksponert. Det ble også beregnet en gjennomsnittlig eksponeringsindeks (som uttrykk for konsentrasjon). Sistnevnte var høyere for luftfartsarbeidere, mens den kumulative var lik for de to eksponerte gruppene. Alder, utdanning og sivilstatus var lik i de tre gruppene. Malere scoret høyere på Becks depression inventory uten at det viste sammenheng med alkoholbruk. Malerne rapporterte høyere alkoholkonsum og hadde lavere score på WAIS-R Vocabulary sub-test (som mål på premorbid IQ) enn snekkerne. Alkoholmisbruk var vanligere hos malere. Etter korreksjon for alder, utdanning, Vocabulary score og alkoholbruk hadde malerne lavere score på spatiale ferdigheter (IQ mål), mentalt tempo, oppmerksomhet og visuell hukommelse, enn snekkerne. En subgruppe av luftfartsarbeidere med moderat til høy eksponering (n=8) hadde lavere score på finmotorisk hurtighet, spatiale ferdigheter og resonneringsevne, oppmerksomhet og verbal hukommelse enn snekkerne. Malerne og de høyest eksponerte luftfartsarbeiderne hadde større sannsynlighet for økt antall "outliers" (>3 av 17) i testresultater. Malerne rapporterte også mer symptomer, spesielt tretthet og konsentrasjonsproblemer. Dose-effekt sammenheng ble funnet, i større grad hos luftfartsarbeidere enn hos malere. Svakheterne i denne studien er lav svarprosent, seleksjons-, recall- og examiner bias, samt at det ikke foreligger måledata på eksponeringen. Det er gjort mange nevropsykologiske tester og det er analysert både på enkelttester og kognitive områder. Det vurderes å være en nyttig artikkel for formålet.

Deschamps, D., Geraud, C., and Dally, S. Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure.

***Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2001;74[4], 285-288.**

Studien er en tverrsnittstudie hvor målsetningen var å sammenlikne resultatene fra et utvalg nevropsykologiske tester hos arbeidstakere eksponert for toluen og ikke-eksponerte kontroller. Testene ble gjennomført minst 48 timer etter siste eksponering for å utelukke akutteffekter. Gruppen eksponerte bestod av 72 arbeidstakere, både kvinner og menn, fra 5 ulike virksomheter hvor de hadde vært eksponert for toluen i minst 5 år. Kontrollgruppen bestod av 61 personer fra metallurgisk industri og sykehus, hvor de ikke hadde vært eksponert for toluen. Gruppene hadde de samme karakteristika i forhold til alder, type arbeid og utdanningsnivå.

Eksponeringen for toluen ble målt både stasjonært og personbåret gjennom arbeidsskiftet på de arbeidsplassene der de eksponerte arbeidet. Det ble ikke gjort noen form for gradering av høyt eller lavt eksponerte arbeidstakere. Kun inndeling av eksponerte og ikke-eksponerte arbeidstakere. Videre ble det gjort måling av toluen i pust like før nevropsykologisk test hos eksponerte arbeidstakere for å detektere eventuell pågående eksponering. Det ble påvist helt lave eller ikke detekterbare nivå toluen i utpust hos alle de undersøkte.

Ved utvelgelsen av deltakere til studien ble personer med alkohol- eller annen rusmiddelproblematikk ekskludert. Det samme gjaldt for personer med psykiatrisk lidelse. Det ble i studien drøftet noe om utdanningsnivå som en mulig confounder, men ut over dette er confoundere lite debattert.

Resultatene fra studien viser at gruppen eksponerte arbeidstakere presterte signifikant bedre enn ikke-eksponerte på ordforråd-testen (som mål på premorbid IQ). På de øvrige testene ble det ikke funnet signifikante forskjeller. Forfatterne konkluderer med at i denne studien dokumenteres det ikke noe varig reduksjon i prestasjon på de utvalgte nevropsykologiske tester hos arbeidstakere eksponert for toluen. Imidlertid synes det ikke som analysene er korrigert for høyere premorbid IQ hos de eksponerte. Det vil kunne kamuflere mulige effekter av eksponeringer.

Denne studien er i liten grad egnet til å bedømme hvilke nivå eksponering for løsemidler som kan medføre varig skade på sentralnervesystemet. Målsetningen med studien er ikke egnet for å besvare dette spørsmålet. Det foreligger heller ingen gradering av nivå av eksponering og det er uklart om det er tatt tilstrekkelig hensyn til confoundere i vurderingen. Videre er studien en tverrsnittsstudie, og antallet deltakere i de undersøkte gruppene er lavt, og disse forhold bidrar også til at denne studien ikke er så relevant for vårt formål.

Dick, F., Semple, S., Osborne, A., Soutar, A., Seaton, A., Cherrie, J. W., Walker, L. G., and Haites, N. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. QJM. 2002;95[6], 379-387.

Dette er en nøstet case-control studie med malere fra skipsverft som subjekter og alders-matchede kontrollere fra lokalmiljøet. Hypotesen var at løsemiddeleksponerte arbeidere hadde en økt risiko for nevropsykologiske utfall, og at graden av denne risikoen ville være avhengig av varierende genetisk polymorfisme i enzymer som er relatert til nedbrytning av løsemidler. Antall ansettelsesår ble brukt som surrogatmål for akkumulert løsemiddeleksponering. I tillegg ble det gjort en detaljert eksponeringsvurdering basert på arbeidshistorien til den enkelte. Det ble funnet en økt risiko for kognitive utfall etter justering for IQ, alder, tobakksrøyking og alkoholkonsum. Det var også en assosiasjon mellom eksponering og gripe-styrke. Det var begrensede funn vedrørende modifikasjon av risiko i forhold til enzym polymorfisme. Forfatterne konkluderer med at sammenhengen mellom økt eksponering og nevropsykologiske utfall kan ha betydning ved de eksponeringsnivåene som finnes på arbeidsplasser i England i dag. Det ser ut som at det ikke er tilstrekkelig korrigert for IQ (NART) Artikkelen rapporterer et lite antall nevropsykologiske tester, og eksponeringen er basert på estimater i forhold til arbeidsoppgaver og dermed forbundet med stor usikkerhet. Resultatene gir et usikkert grunnlag for å vurdere reell dose/effekt.

Ekberg, K., Barregard, L., Hagberg, S., and Sallsten, G. Chronic and acute effects of solvents on central nervous system functions in floorlayers. Br.J.Ind.Med. 1986;43[2], 101-106.

Dette er en tverrsnittsstudie av 25 gulvleggere og en aldersmatchet kontrollgruppe bestående av snekkere. Gulvleggerne hadde vært eksponert for forskjellige typer løsemidler i kontaktlim (metanol, etanol, toluen, aceton, bensin, etyl acetat). Eksponeringsvurderinger ble gjort på grunnlag av målinger gjennomført på 1970 tallet, og et spørreskjema som ble besvart av hver enkelt. Antall år eksponert for løsemiddelbasert kontaktlim eller alkoholbasert lim ble brukt som eksponeringsestimater. I analysene ble det kontrollert for alder, sykdom og alkoholkonsum, men ikke for utdanning eller IQ. Gulvleggere med lang eksponeringstid (>20 år) fikk sign svakere skåre på spatiale ferdigheter (terningsmønster). Dette korrelerte også med den global eksponeringsindeksen. De med kort eksponeringstid presterte svakere enn sine kontrollere på motorisk funksjon (bolts og pins) Studiens hovedfunn var økt prevalens av akutte nevropsykiatriske symptomer hos gulvleggere eksponert for løsemiddelbasert kontaktlim og/eller alkoholbasert lim i mer enn 20 år. Det ble ikke påvist noen dose-effekt sammenheng. Tverrsnittstudien ble gjennomført lenge etter opphør av eksponering (ref diskusjonen 1. avsnitt), noe som gjør at det er vanskelig å estimere eksponering utover år i arbeid. Artikkelen er lite egnet til å belyse hva som er tilstrekkelig eksponering for å utvikle kronisk løsemiddelskade.

Elofsson, S. A., Gamberale, F., Hindmarsh, T., Iregren, A., Isaksson, A., Johnsson, I., Knave, B., Lydahl, E., Mindus, P., Persson, H. E., Philipson, B., Steby, M., Struwe, G., Soderman, E., Wennberg, A., and Widen, L. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed care and industrial spray painters with special reference to the nervous system. Scand.J.Work Environ.Health. 1980;6[4], 239-273.

Dette er en tverrsnittsstudie hvor 80 eksponerte sprøytemalere ble sammenlignet med 2 kontrollgrupper med 80 personer som ikke var eksponert for løsemidler i hver gruppe. Kontrollene var matchet på alder og utdanning. Det var problemer med negativ seleksjon i kontrollgruppe en, derfor ble det etablert en ny kontrollgruppe: to.

Kontrollgruppe to matchet de eksponerte individuelt. Eksponeringen bestod av en blanding av løsemidler. Det ble beregnet en eksponeringsindeks basert på eksponeringsintensitet og tid. Confoundere det ble tatt hensyn til var alder, utdanning og IQ. Det ble ikke tatt hensyn til sykdommer eller alkoholkonsum. Studien har ikke kunnet påvise dose- effekt forhold, men påviser forskjeller i mentalt tempo, oppmerksomhet/arbeidsminne, visuell hukommelse og deksteritet mellom gruppene. Graderte eksponeringsdata ble bare brukt i analysene til en viss grad. Dette er en relativt stor studie med 2 kontrollgrupper der den ene gruppen ble individuelt matchet. Det er beregnet en eksponeringsindeks(mengde, tid), men denne kunne vært brukt bedre i analysen. Det er ikke tatt hensyn til en del viktige confoundere.

Studien vurderes som potensielt å kunne bidra til vurderingen av dose – effekt forhold ved løsemiddeleksponering.

Escalona, E., Yanes, L., Feo, O., and Maizlish, N. Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to organic solvent mixtures. Am.J.Ind.Med. 1995;27[1], 15-27.

Studien er en tverrsnittstudie hvor målsetningen var å vurdere brukbarheten til WHO's Neurobehavioral Core Test Battery (NCTB). Den undersøkte gruppen bestod av 53 menn og 29 kvinner som arbeidet ved en fabrikk som produserte diverse lim- og gummiprodukter i Venezuela. Kontrollgruppen bestod av 56 menn og 11 kvinner som arbeidet i andre virksomheter uten eksponering for nevrotoksiske kjemikalier.

For de eksponerte arbeidstakerne, er grad av eksponering for løsemidler angitt i antall år med eksponering bedømt ut fra antall år med arbeid i de deler av bedriften hvor det etter en gjennomgang ble vurdert til å være et område med eksponering for løsemidler. Studien gjengir ikke målinger som dokumenterer dose eksponering for de enkelte deltakerne i undersøkelsen, men det foreligger stasjonære målinger som bekrefter høye nivå av løsemidler i to områder i fabrikk, særlig løsemidlet toluene. I utvelgelsen av deltakere til gruppene ble det satt inklusjonskriterier som sørget for at personer med hodetraume, kramper, rusmiddelmissbruk og psykiatrisk sykdom ble ekskludert. I analyse av resultatene er det tatt hensyn til confoundere som alder, kjønn og utdanning. Det ble også gjort forsøk på å vise dose-effekt ved å inndele eksponeringen i tre kategorier ut fra antall år med eksponering. Det er ikke angitt om testene ble gjennomført minst 48 timer etter siste eksponering for å unngå akutteffekter, men det er angitt at deltakerne måtte avstå fra å drikke alkohol 24 timer før testing. I vurderingen av resultatene konkluderer forfatterne med at studien viser en assosiasjon mellom utfall på en del av testene hos arbeidstakere som har vært eksponert for en blanding av løsemidler gjennomsnittlig i 8 år. Utfallene var signifikante på tester på mentalt tempo og hurtig finmotorikk. Forfatterne drøfter også flere svakheter ved studien som at dette var en tverrsnittstudie med mulighet for feil ved bl.a. "healthy worker" effekt. Videre drøftes flere svakheter som at gruppene ikke var dobbelt-blindet og at det var vanskelig å korrigere for langvarige alkoholkonsum hos deltakerne.

Det som videre framstår som en svakhet med studien er de sparsomme opplysningene om eksponeringen, samt at de undersøkte gruppene er nokså små i antall. Med dette er denne studien samlet sett ikke godt egnet til å besvare spørsmålet om hvilke nivå eksponering for løsemidler som til for å medføre varig skade i nervesystemet.

Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. British Journal of Industrial Medicine 1992;49:679-682.

Dette er en fransk tverrsnittstudie med hovedmålsetning å undersøke om eksponering for styren ved båtbygging (GUP) har effekter på fargesynet. Psykometriske tester ble i tillegg inkludert i studien. I alt 60 eksponerte menn i alderen 20-56 år (gj.sn. 29,5) ble inkludert i studien og matchet med 60 ueksponerte kontroller (ufaglærte arbeidere, kjelemakere m.m.) med tanke på etnisitet, alder og intelligensnivå. Ingen av deltakerne hadde alkoholproblemer, hadde unormale leverenzymmer, misbrukket narkotika, hadde diabetes eller hypertensjon. Røykehistorie var lik i de to gruppene. De eksponerte ble delt inn i 4 omtrent like store grupper etter hvor lenge de hadde vært eksponert; >1 år, 1-5 år, 5-10 år og >10 år eksponering. Eksponeringsnivå ble undersøkt kontinuerlig med stasjonære målinger i studieperioden (3 mndr.) og viste gjennomsnittlig eksponering på 24,3 ppm styren med sporadiske høye peaknivåer (max 469 ppm). Urinkonsentrasjon av mandelsyre og phenylglyoxalsyre ble målt ved slutten av skiftet den dagen de psykometriske testene (se nedenfor) ble gjennomført for den enkelte, og gjennomsnittsverdi var hhv. 230mg/g kreatinin og 57 mg/g kreatinin. Deltakerne gjennomgikk en psykometrisk undersøkelse på slutten av skiftet undersøkelsesdagen; WHO's anbefalte "neurobehavioural test core battery" (NCTB). De ble også spurt om sosial og medisinsk historie, yrke og medisinerbruk. Fargesyn ble testet i løpet av arbeidsdagen i dagslys med Farnsworth 100

hue test. Det ble ikke funnet forskjeller mellom eksponerte og ueksponerte ved sammenligning av svarene i POMS (spørreskjema om stemningsleie). I de psykometriske testene ble det funnet signifikant forskjell mellom eksponerte og kontroller på « aiming test». Det ble funnet større spredning i resultatene for enkel visuell reaksjonstid og «digit span» for de eksponerte, pga. resultatene i den høyest eksponerte gruppen. Små forskjeller ble funnet i fargesynet mellom eksponerte og ueksponerte og forfatterne konkluderer med at studien støtter at styreneksponering gir effekter på fargesynet. Resultatene av de psykometriske testene diskuteres nesten ikke. Metodisk er inklusjonskriteriene uklare, de psykometriske testene ble utført på slutten av arbeidsdagen og effekter kan være uttrykk for akutteffekter. Det er ganske gode eksponeringsdata i studien, men inndelingen av de eksponerte etter eksponeringstid brukes i liten grad i tolkningen av resultatene. Med tanke på at vi ønsker å undersøke hvor lang/høy løsemiddeleksponering som er nødvendig for å medføre risiko for kroniske effekter, anses studien lite nyttig.

Flodin, U., Edling, C., and Axelson, O. Clinical studies of psychoorganic syndromes among workers with exposure to solvents. Am.J.Ind.Med. 1984;5[4], 287-295.

Studien er en review av 128 løsemiddeleksponerte pasienter som ble undersøkt ved den yrkesmedisinske avdelingen i Linköping, Sverige, i perioden fra 1978 til 1981. Hensikten var å kartlegge "løsemiddelpasientene" bedre, med tanke på eksponeringslengde, typiske symptomer, utredning og type løsemidler. Studiepopulasjonen var mellom 28 og 69 år, og 8 var kvinner. Det ble gjort luftkonsentrasjonsmålinger av løsemidler i miljøet til 27 av de 128 pasientene, og for resten av pasientene ble eksponeringsintensiteten estimert indirekte ut fra yrkesanamnesen. De pasientene som rapporterte mer eller mindre daglig akutt symptomer, og/ eller der målingene viste høyt nivå av løsemidler, ble vurdert å være høyt eksponert. Middels eksponert ble vurdert å være de som anga akuttsymptom omtrent en gang per uke, og/ eller der konsentrasjonen av løsemidler var mellom 30 og 75 % av grensenivået. Pasientene ble undersøkt med spørreskjema, nevropsykologisk undersøkelse, EEG og EMG, i tillegg til blodprøver. De ble i ettertid inndelt i tre kategorier; løsemiddelindusert psychoorganic syndrome (POS), "begynnende" løsemiddelindusert psychoorganic syndrome (POS), og ingen POS. Det var totalt 33 pasienter (25,8 %) som ble diagnostisert med POS, mens 27 hadde "begynnende" POS (21,1 %). For de som fikk diagnosen POS var eksponeringslengden 9 år eller mer, og gjennomsnittsalderen til pasientene var 53 år. "Begynnende" POS ble sett etter minimum 3 års eksponering, og her var gjennomsnittsalderen 44,6 år. Av de 33 POS pasientene var det kun 17 som hadde patologiske resultat i nevropsykologiske tester. Fem av 27 "begynnende POS" – pasienter og 9 av 68 "ikke POS" pasienter viste også patologisk resultat på nevropsykologiske tester, uten at dette ble inngående drøftet i artikkelen. Ut ifra problemstillingen vurderes denne reviewartikkelen som lite nyttig.

Flodin, U., Ekberg, K., and Andersson, L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. Br.J.Ind.Med. 1989;46[11], 805-808.

Dette er en tverrsnittsstudie med 9 høyt eksponerte arbeidere og 8 lavt eksponerte.

Eksponering for styrene var ca.50 mg/m³ for de høyt eksponerte og mindre enn 25mg/m³ for de lavt eksponerte. Confoundere man har tatt hensyn til var hodeskade, diabetes/insulin koma, meningitt, asphyxia, demens, alkoholmissbruk, psykiatrisk sykdom og alder. Det ble ikke tatt hensyn til utdanning eller IQ Arbeiderne som var eksponert for ca.50 mg/m³ styrene minst et par timer per dag rapporterte flere symptomer enn de øvrige, og hadde etter en ueksponert periode på ca.7 mndr. en klar bedring og rapporterte da på nivå med de lavt eksponerte. Ca. 50 mg/m³ styrene ga akutteffekter i form av økt forekomst av symptomer som tretthet, hukommelsesproblemer, hodepine, irritabilitet.

Dette var en liten kohort uten ekstern kontrollgruppe. Den nevropsykologisk undersøkelsen ble bare utført en gang ca. etter en uke uten eksponering og ikke etter 7 mndr. ved kontroll. Høyt eksponerte skåret sign svakere på manuell deksteritet (cylinder test).

Studien vurderes ikke som nyttig i forhold til vurdering av dose-effektforhold ved eksponering av løsemidler.

Godderis, L., Maertens, N., de Gelder, V, De Lamper, A., De, Ruyck K., Vernimmen, M., Bulterys, S., Moens, G., Thierens, H., and Viaene, M. K. Genetic susceptibility in solvent induced neurobehavioral effects. Neurotox.Res. 2010;17[3], 268-278.

Dette er en tverrsnittsstudie av 33 pasienter med diagnosen toksisk encefalopati, 144 arbeidere fra legemiddelindustri og 53 kontroller med forskjellig bakgrunn. Det ble gjennomført intervjuer mht eksponeringsvarighet, ikke minst for eksponering for kloroform. En rekke forskjellige genotyper med tanke på genetisk sårbarhet for løsemiddeleksponering ble kartlagt. I analysene ble det korrigert for alder, utdanning, IQ, relevante sykdommer og alkoholkonsum. Når en sammenligner "solvent workers" med aldersmatchet kontrollgruppe er det utfall på 2 av 4 tester. CTE pasientene avviker sign både fra ikke-eksponert kontrollgruppe og fra solvent workers på alle tester. CTE pasienten er imidlertid vesentlig eldre enn begge de andre gruppene. De er også betydelig mer eksponert enn "solvent workers".

Hovedfunn i denne artikkelen er at eksponering for kloroform gir økt risiko for toksisk encefalopati, også der det ikke er genetiske risikofaktorer.

Iregren, A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. Neurobehav.Toxicol.Teratol. 1982;4[6], 695-701.

I denne tverrsnittstudien undersøkes 34 trykkeriansatte, eksponert for ett løsemiddel (toluen), med nevropsykologiske tester. En sammenliknet så testresultatene med de resultater en hadde fra tidligere der lakkerere, eksponert for en blanding forskjellige løsemidler, og tidligere ueksponerte hadde gjennomført de samme testene. De 34 testpersonene ble selektert med ønske om å få en jevn aldersfordeling og i tillegg så lang yrkesmessig eksponeringstid som mulig. Hver trykkeriansatt ble matchet med en fra hver av de andre gruppene, basert på alder. Det er så lang ikke fremkommet i artikkelen om confoundere som alkoholforbruk, medikamentinntak, tidligere hodeskader etc ble kontrollert, men det nevnes at intellektuell kapasitet ut fra forskjellige testresultater ikke var signifikant forskjellig i de tre gruppene. Man har for deltakerne stipulert eksponeringsdoser i konsentrasjoner og tid ut fra tidligere målinger.

De trykkeriansatte (toluen) presterte sign svakere på en test av reaksjonstid, mens prestasjonene på de øvrige nevropsykologiske testene ikke skilte seg signifikant fra de ikke-eksponerte. Lakkererne viste noen flere svakere prestasjoner enn den ueksponerte gruppen. Resultatene for denne gruppen er imidlertid allerede rapportert i en av de 35 artiklene vi har inkludert (Elofsson et al, 1980). Artikkelen konkluderer med at en eksponering for flere samtidige løsemidler har større effekt på nevropsykologiske testresultater, enn om man er eksponert for kun en type løsemiddel.

Det at testgruppen inneholdt kun 34 deltakere, og at det ikke foreligger utførlig kontroll av confoundere, gjør at studien har sine svakheter. I om at graderte eksponeringsnivå kan være mulig å hente ut, er studien nyttig mtp de faktorer som en gjennom løsemiddelprosjektet ønsker å belyse.

Jegaden D, Amman D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. Int Arch Occup Environ Health (1993) 64:527-531.

Dette er en tverrsnittstudie fra Frankrike med mål å undersøke om eksponering for styren på nivå 50 ppm eller lavere er nevrotoksisk. Undersøkelsen ble gjennomført i en båtfabrikk (GUP). 30 eksponerte formstøpere og 30 ueksponerte kontroller fra samme fabrikk, som ble matchet med støperne med tanke på etnisk gruppe, kjønn, alder, intellektuelt og sosiokulturelt nivå samt hadde lik støyeksponeering, - ble inkludert i studien. Alkoholikere, ansatte med leversykdom, som brukte sederende medikamenter, kontroller med løsemiddeleksponering og støpere med lavere eksponering enn 4 ppm, - ble ekskludert. Støperne hadde en gjennomsnittsalder på 28 år ± 6 år og hadde vært i yrket i gjennomsnitt 5 år ± 4,5 år, ansettelsestid 1 år (n=11), 2-5 år (n=9) og 9-14 år (n=10). Undersøkelsene ble utført på mandager etter to dager uten eksponering. Eksponeringsnivå for den enkelte ble bestemt ved å måle styrenmetabolitter (mandelsyre og phenylglyoxyksyre) i urin ved begynnelse og avslutning av skiftet. I tillegg ble det gjennomført personlige målinger av hver ansatt mellom kl. 08-16 og stasjonære kontinuerlige målinger på hver

arbeidsstasjon - av eksponering for styren i arbeidsatmosfæren. Det ble også gjort en estimering av gjennomsnittlig eksponeringsnivå for arbeiderne over tid på bakgrunn av tidligere målinger av styren urinmetabolitter på tilfeldig utvalgte arbeidere på hver torsdag gjennom 43 uker i 1990. Det ble gjort 3 psykometriske tester på en mikrocomputer morgen og kveld; to tester for visuell reaksjon og en hukommelsestest for tall. Resultatene viste en gjennomsnittseksponering for styren på 22,68 ppm (min-max: 4-55 ppm). Gjennomsnittsnivå av urinmetabolitter var 37,6 mg/g kreatinin morgen og 574,8 mg/g kreatinin kveld. Det var en signifikant korrelasjon mellom verdier for metabolitter i urin på kveld og eksponering for styren i løpet av dagen. Estimering av eksponering over tid tilsvarte en gjennomsnittlig eksponering på 30 ppm. Testresultatene på de psykometriske tester var bedre om ettermiddagen enn om morgenen i begge grupper (ikke signifikant), noe forfatterne tilskriver en læringseffekt pga. tidsmessig nærhet mellom testene, men som de mener viser at det ikke er holdepunkter for noen akutt intoksikasjon på slutten av dagen ved dette eksponeringsnivået. På den annen side presterte de eksponerte signifikant dårligere ved testingen enn kontrollene, spesielt morgen men også kveld, noe forfatterne mener kan reflektere en kronisk toksisitet ved dette eksponeringsnivå. Det ble ikke funnet forskjeller ved sammenligning av gruppene med kortest og lengst eksponeringstid, dvs. ikke noen doserespons-sammenheng. Studien har få deltakere og har som hovedmål å undersøke effekter av eksponering etter en arbeidsdag. Det er gjennomført kun 3 psykometriske tester, men når det gjelder eksponering er det gjort omfattende målinger som er forholdsvis kortfattet beskrevet. Den gir intet svar på hvor lang eksponering som skal til for å gi nevrotoksiske effekter og nytteverdien til vårt formål er derfor begrenset.

Laire, G., Viaene, M. K., Veulemans, H., Masschelein, R., and Nemery, B. Nocturnal oxygen desaturation, as assessed by home oximetry, in long-term solvent-exposed workers. *Am.J.Ind.Med.* 1997;32[6], 656-664.

Dette er en tverrsnittstudie av 21 offset trykkere og en kontrollgruppe med 21 sjåførere, ansatt i det militære.

Offset trykkerne var eksponert for 25 forskjellige løsemidler, men vanligst var trikloretan, metylcyclohexan, n-heptan. Det ble gjennomført intervjuer for å kartlegge eksponeringsvarighet og bruk av personlig verneutstyr. Analyser av eksponering i 5 forskjellige offset trykkerier viste stor variasjon i eksponering, med eksponeringsnivåer som varierte fra 15 % til 97 % av TLV. Eksponert for løsemidler mer enn 2 år ble brukt som eksponeringsestimater. I analysene ble det korrigert for alder, relevante sykdommer, og utdanning. Hovedfunn i studien var en høyere frekvens av lav O₂ metting under søvn om natten blant arbeidstagerne eksponert for løsemidler gjennom lang tid. På nevropsykologiske tester fant en svakere skåre på øye-hånd koordinasjon hos de eksponerte. Det ble ikke påvist dose-effekt sammenheng.

Artikkelen er ikke egnet til å belyse hva som er tilstrekkelig eksponering for å utvikle kronisk løsemiddelskade.

Lash, A. A., Becker, C. E., So, Y., and Shore, M. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br.J.Ind.Med.* 1991;48[6], 418-426.

Dette er en tverrsnittstudie der man har valgt ut 25 pensjonerte flymekanikere som hadde arbeidet minst 6 år i 1 av 14 løsemiddeleksponerte jobber i perioden 1970-84 og som så ble sammenlignet med arbeidstakere i 1 av 10 ikke løsemiddeleksponerte jobber. De er valgt fra av en retrospektiv kohort av pensjonerte flymekanikere for å undersøke om langtidseksponering for metylenklorid resulterer i vedvarende effekter på sentralnervesystemet (CNS). De undersøkte var menn i aldersgruppen 55-75 år. Pensjonister med kjent sykdom i CNS eller alkoholisme/høyt alkoholforbruk ble ekskludert. Det var ingen forskjeller mellom gruppene når det gjaldt verbale ferdigheter, eller forekomst av angst, depresjon, alkoholforbruk eller rapporterte helsesyntomer. Studiedeltakere i begge grupper var ca. 68 år, hadde arbeidet for bedriften i ca. 30 år og hadde vært pensjonert omtrent fem år. Det ble gjennomført et testbatteri med fysiologiske (fargesyn, lukt, gripestyrke og P300 event related potential), psykofysiske (reaksjonstid og motorisk hurtighet) og psykologiske tester (hukommelse, oppmerksomhet m.m.). Tidligere eksponeringsmålinger viste nivåer av metylenklorid fra lavt til 800 ppm. Mekanikere med ansvar for maling og stripping var i gjennomsnitt eksponert for 225 ppm og de som ikke utførte disse jobbene for 100 ppm i gjennomsnitt. Eksponerte arbeidstakere hadde arbeidet i gjennomsnitt 11,6 år i perioden 1970-84 i løsemiddeleksponert arbeid og i 23,8 år totalt. Kontrollgruppen hadde mekanikerarbeid uten vesentlig løsemiddeleksponering, måledata foreligger ikke. Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom gruppene på utfallsmål selv om det var små forskjeller :de

eksponerte presterte dårligere på mentalt tempo, arbeidsminne og oppmerksomhet og bedre på hukommelsestester enn kontrollgruppen. Forfatterne konkluderte med at de ikke fant støtte for vedvarende effekter på CNS ved langtidseksponering for metylenklorid. Non-respondere ble kontaktet og blant de 10 % som ble fanget opp av denne bias-undersøkelsen ble det funnet at de var 2,5 år eldre, hadde vært pensjonert noe lenger og hadde mer hjertesykdom. Det ble også gjort en bias studie av de som ikke takket ja til deltakelse, men som tilfredstilte inklusjonskriteriene. Her ble det ikke funnet vesentlige forskjeller. Arbeidstakere som hadde sluttet før de ble pensjonert ble ikke undersøkt i denne studien. Svakheter i studien er ellers en liten undersøkelsesgruppe, seleksjons bias og lav svarprosent. Styrken ved studien er man har god kontroll på confoundere og at det er store eksponeringskontraster mellom gruppene. Det foreligger også måldata på eksponering for 12 år (1974-86), men målingene er gjort for andre formål enn studien og gir ikke et sikkert bilde av eksponeringen over tid. Artikkelen vurderes å være nyttig for formålet.

Lee, D. H., Park, I. G., Kim, J. H., Lee, Y. H., Kim, D., and Kang, S. K. Neurobehavioral changes in shoe manufacturing workers. *Neurotoxicol.Teratol.* 1998;20[3], 259-263.

Tverrsnittsstudie fra Korea, 1993. Mål: 1) Evaluere verdien av et kumulativt eksponeringsestimat (CEE) kalkulert fra begrensede luftmålinger av konsentrasjon, og 2) har kronisk eksponering for blandede organiske løsemidler forårsaket nervesystemeffekter. Populasjon: 40 kvinnelige arbeidere (min. arbeidstid 5 år i en skofabrikk), kontrollgruppe 28 kvinnelige husholdersker. Snittalder 48 år i begge grupper, utdanningsnivå grunnskole. Eksklusjon ved tidligere hodeskade, nevrologisk eller psykisk sykdom, hørsels- eller synsforstyrrelser. Confoundere det ble korrigert for: røyking, alkoholbruk, motivasjon og slitenhet. Begge grupper fikk betalt for å delta. Eksponering: To avdelinger har forskjellig eksponering, det er foretatt luftbårne målinger hos 4 arbeidere i hver avdeling. Ingen enkeltløsemidler overskred 1993 TLV verdier i Korea. Eksponerte ble klassifisert i høy-eksponert (n=22) og laveksponert (n=18), beregnet ut fra avdeling. Beregning av individuell kumulativ indeks (CEE) (varighet av arbeid i hver avdeling multiplisert med tidsvektet gjennomsnittskonsentrasjon pr avdeling). Ingen bruker verneutstyr. Tester brukt: The Neurobehavioral Core Test Battery (7 forskjellige tester), utført om morgenen for å unngå evt akutteffekter. Hovedfunn: CEE er den eneste indikatoren som gir signifikant forskjellig utslag mellom eksponert og ikke-eksponert, og høyt og lavt eksponert gruppe, men kun på en (av i alt 7) tester; Santa Ana Dexterity test, utfallet var i høyt eksponert gruppe, assosiert med CEE over 10 år. Begrensninger: Alle som var deltakere (både eksponert og ikke-eksponert) hadde lavt nivå av utdanning, dette kan påvirke resultatene. Det er få deltakere. Betaling for å delta kan gi seleksjon. Kontrollgruppen kan også være eksponert for løsemidler. Det er tatt hensyn til en rekke confoundere, dette er positivt. Positivt er også at det er gjort målinger av løsemidler og beregnet CEE. Målene til studien synes å være oppfylt CEE virker grundig gjennomarbeidet og en finner funn, men kun for en test av syv. Det er imidlertid en dose-responseeffekt for denne ene testen, da utfallet er i den høyeksponerte gruppen med cutoff verdi på 10 år CEE, noe som kan være til hjelp for målet i vårt løsemiddelprosjekt.

Lundberg, I., Michelsen, H., Nise, G., Hogstedt, C., Hogberg, M., Alfredsson, L., Almkvist, O., Gustavsson, A., Hagman, M., Herlofson, J., and . Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents.

Scand.J.Work Environ.Health. 1995;21 Suppl 1:1-44., 1-44.

Studien er en tverrsnittsstudie hvor målsetningen var å undersøke om yrkesmessig eksponering for løsemidler øker risikoen for varig skade på sentralnervesystemet. De undersøkte arbeidstakerne hadde vært i sine respektive yrker mer enn 10 år før 1970.

135 malere og 71 gulvleggere deltok i en trinnvis undersøkelse som bestod av bl.a. intervju om symptomer, og om eksponering for løsemidler, samt 12 nevropsykologiske tester.

Eksponeringen for løsemidler ble beregnet ut fra opplysninger om arbeidsoppgaver og arbeidstid gitt i intervju. For hver enkelt arbeidstaker ble dernest kumulativ løsemiddeleksponering beregnet.

I utvelgelsen av deltakere til studien ble personer med sykdommer som kunne influere testresultatet ekskludert, som for eksempel psykose og cerebrovaskulær sykdom. I studien drøftes for øvrig en rekke confoundere som

alkoholkonsum, alder, utdanning, og flere av disse ble det tatt hensyn til ved statistiske analyser av dataene. Malerne hadde signifikant bedre skåre på Synonyms, som mål på premorbid IQ

Resultatene fra studien viser at egenrapportering av symptomer forenlig med encefalopati var mer utbredt i gruppen malere enn hos gulvleggere, og dette økte med økende kumulativ eksponering. Med hensyn til de nevropsykologiske testene, viste resultatene gjennomgående liten forskjell mellom de to gruppene, bortsett fra testen "block design". For denne testen presterte malerne klart dårligere enn gulvleggerne. Det fremkom også en tendens til at de med høyest kumulativ eksponering gjennomgående presterte dårligere enn de med lav eksponering på alle nevropsykologiske tester. Forfatterne konkluderer med at den økte rapporteringen av symptomer hos malere trolig hadde sammenheng med løsemiddeleksponering. Videre konkluderte de med at det ut fra undersøkelsen ikke kan avgjøres om den viste tendensen til dose-repons sammenheng mellom eksponering og egenrapporterte symptomer hos malerne faktisk har sammenheng med eksponering for løsemidler, eller kan tilskrives seleksjonsbias i gruppen.

En av de største svakhetene med denne studien sett i forhold til vår problemstilling, er at det ikke benyttes faktiske målinger for å karakterisere eksponeringen, og at kun egenrapportering av symptomer er en så vidt sentral del av undersøkelsen.

Mikkelsen, S., Jorgensen, M., Browne, E., and Gyldensted, C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. Acta Neurol.Scand.Suppl. 1988;118:1-143., 1-143.

Dette er en tverrsnittsstudie av en historisk kohort av 85 tilfeldig utvalgte mannlige malere med løsemiddeleksponering, som sammenlignes med en kontrollgruppe på 86 murere med tanke på nevropsykologiske effekter, dyskoordinasjon og hjerneatrofi ved CT caput. Deler av studien er også supplert med 9 malere og 14 murere som hadde kognitive sviktsymptomer. Det ble gjennomført et detaljert intervju med tanke på tidligere løsemiddeleksponering og på grunnlag av dette ble malerne delt inn i tre grupper med lav, middels og høy eksponering. Hver gruppe ble sammenlignet med murerne. Det ble gjennomført nevropsykologiske tester, undersøkelse av koordinasjon og CT caput. Når det gjelder mulige confoundere er alkoholvaner registrert i tillegg til arteriosclerotisk sykdom og nevrologisk sykdom. Det var noen flere alkoholikere blant murerne enn malerne, og også med arteriosclerotisk sykdom. Det var noen flere tilfeller med nevrologisk sykdom blant malerne. Aldersfordelingen i gruppene var forholdsvis lik, det samme var verbal IQ. Etter de innledende statistiske analyser ble følgende kovariabler inkludert i analysene i forhold til demensscore (brukt som grunnlag for demensdiagnose): lav, middels og høy løsemiddeleksponering, alder, verbal IQ, alkoholmisbruk, alkohol brukt dagen før undersøkelse, nevrologisk og arteriosclerotisk sykdom. Det ble funnet økende odds ratio for demens med økende eksponering for løsemidler, men også med økende alder og fallende verbal IQ. I tillegg til grad av demens, økte også dyskoordinasjon og cerebral atrofi signifikant med grad av løsemiddeleksponering. En lignende, men ikke signifikant assosiasjon ble funnet for forholdet mellom prestasjoner i nevropsykologiske tester og løsemiddeleksponering. Faktorene var assosiert med hverandre tydende på at de reflekterer forskjellige aspekter av en felles underliggende faktor, en organisk hjerneskade, i følge forfatterne. Studien tar opp at andre studier kan ha bias pga. inklusjon av mange lavt eksponerte og at det ikke har vært korrigert for intelligensnivå. Studien konkluderer med at det er gode holdepunkter for at yrkesmessig løsemiddeleksponering kan forårsake organisk hjerneskade og at den eksponering som er tilstrekkelig til å medføre slik skade tilsvarer 6 års kumulert eksponering for white spirit på et eksponeringsnivå på 100 ppm. Det foreligger ingen yrkeshygieniske målinger av løsemiddelevelnivå som grunnlag for konklusjonen. Det er brukt en eksponeringsindeks utregnet på grunnlag av intervju med malerne. Dette gir en viss risiko for recall bias i studien. Healthy worker effekten er forsøkt eliminert ved at også pensjonerte malere er undersøkt. Bruk av demensscore er uvanlig, og forfatterne kommenterer selv bias i demensscore på grunn av alder og verbal IQ. Dette er en omfattende og grundig studie. Den største svakheten er mangel på måleresultater, for øvrig vurderes studien å være nyttig i forhold til problemstillingen.

Nasterlack, M., Dietz, M. C., Frank, K. H., Hacke, W., Scherg, H., Schmittner, H., Stelzer, O., Zimmer, A., and Triebig, G. A multidisciplinary cross-sectional study on solvent-related health effects in painters compared with construction workers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*. 1999;72[4], 205-214.

Dette er en tverrsnittstudie (med intensjon om oppfølging) som hadde som mål å oppdage tidlige symptomer eller tegn på begynnende utvikling av encefalopati som følge av løsemiddeleksponering. Studiepopulasjonen bestod av 401 malere med minst 10 års yrkeserfaring og 209 bygningsarbeidere som kontroller. 51 studiedeltagere ble ekskludert pga. faktorer ikke relatert til yrket. Eksponeringen for løsemidler ble beregnet for siste 12 måneder og for tiden før på bakgrunn av et standardisert spørreskjema. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene ved nevrologisk undersøkelse. (Det var en statistisk ikke-signifikant overrepresentasjon av subkliniske, nevrofysiologiske og EMG funn i kontrollgruppen). Ved nevropsykologiske tester presterte malerne bedre enn bygningsarbeiderne på tester på visuell hukommelse (Benton) samt mentalt tempo og konsentrasjon (d2 test). På de øvrige testene var det ikke signifikant forskjeller mellom malere og bygningsarbeidere. Malere med høy eksponering viste signifikant lengre reaksjonstid enn de med "ikke-høy" eksponering.). Malerne skåret signifikant høyere enn kontrollene på et symptom spørreskjema (Q16).

Studien gir ikke sikkert grunnlag for å uttale seg om tid/eksponeringsgrad og eventuell reversibilitet av symptomer. Studien har derfor liten verdi i forhold til å kunne uttale seg om dose/effekt ved løsemiddeleksponering.

Nordling, Nilson L., Karlson, B., Nise, G., Malmberg, B., and Orbaek, P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers – a 20-year follow-up. *Neurotoxicol.Teratol*. 2010;32[6], 620-626.

Studien rapporterer en re-undersøkelse av 12 rotasjonstrykkere (response rate 55%) og 19 kontroller (response rate 41%) ca. 25 år etter opphørt eksponering. Alder og skolegang ble matchet. CNS sykdommer medførte eksklusjon i begge grupper, og hos kontroller også tidligere eller pågående eksponering for løsemidler. Eksponering for toluen og bly ble estimert på grunnlag av intervju med deltagerne og faktiske målinger foretatt i arbeidsmiljøet. Ved den første nevropsykologiske undersøkelsen ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Ved re-undersøkelsen ble det funnet mer uttalt reduksjon i "reasoning" og "associative learning" i gruppen av trykkere enn i kontrollgruppen. Det ble også funnet en dose/effekt sammenheng for "reasoning". Det ble ikke funnet forskjeller mellom gruppene i subjektive kognitive problemer.

Studien konkluderer med at sub-klinisk eksponering for toluen tidlig i livet kan komme til uttrykk senere, når hjernens "reservekapasitet" reduseres som en følge av normale aldringsprosesser. Funnene er i overensstemmelse med et par tidligere studier fra samme forskergruppe. Dette kan synes å være kontrært til vurderingen som benyttes i vanlig praksis, hvor man går ut i fra at hjerneskade som følge av løsemiddeleksponering ikke utvikler seg etter opphørt eksponering. Studien kan gi støtte til en dose/effekt sammenheng, men det dreier seg om et lite antall (12) subjekter, og det er ikke påvist kognitive utfall under pågående eksponering.

Rasmussen, K., Jeppesen, H. J., and Sabroe, S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Am.J.Ind.Med*. 1993;23[5], 779-792.

Målet med denne studien var å undersøke assosiasjonen mellom langtids arbeidseksponering for avfettingsløsemidler, og grad av "psykoorganisk syndrom" (syndrom med kronisk cerebral dysfunksjon hos løsemiddeleksponerte, gradert i 7 stadier) som et tegn på organisk hjerneskade. Studien er beskrevet som historisk kohortstudie med oppfølging fra 1982-1984/5, bærer preg av å være tverrsnittstudie. Populasjon: Fra 72 fabrikker, arbeidere eksponert for trikloretylen eller fluorkarbon, n=99. Mean alder 39,4 år (19-68). 90 menn og 9 kvinner. Delt inn i interne grupper, ikke ekstern kontrollgruppe. Eksponering: Kumulativ indeks individuelt beregnet. Fulltidseksponering: Lav eksp (0,5 år n=9), middels eksp (2,1 år n=36) og høyeksponert (11år n=41)). Målinger: I en fabrikk der 23 av deltakerne arbeidet med CFC ble det målt i snitt 260-420 ppm (TLV var 500 (Danmark)). Confoundere korrigert for: alder, premorbid intelligens, anamnestic arteriosklerotisk /nevrologisk/psykiatrisk sykdom, alcoholmisbruk og nylig løsemiddeleksponering. Tester: Klinisk nevrologisk undersøkelse, nevropsykologisk undersøkelse (bl.a med substester av WAIS og Luria i kombinasjon med tester utviklet i forskjellige nordiske land), blod og urinprøver (trikloretylen-

metabolitter). I følge metodekapitlet er det anvendt en rekke nevropsykologiske tester som dekker de fleste funksjonsområder, men artikkelen angir ikke spesifikke resultater. Samme lege og psykolog undersøkte alle pasientene og kom sammen fram til grad av psykoorganisk syndrom hos den enkelte basert på en helhetlig vurdering av resultatene. Grad av POS brukes så som utfallsmål. Funn: Prevalens av mild eller mer enn mild psykoorg. syndrom var 10,5% hos laveksponerte, 38,9% hos medium eksponerte og 63,4% hos høyeksponerte. Etter justering for confoundere var det bare signifikant for den høyest eksponerte gruppen (snitt 11 års eksponering). Studien er godt gjennom arbeidet med tanke på kumulativ indeks hos den enkelte, og det er korrigert for en rekke confoundere. Imidlertid er begrensninger med studien at det er få deltakere og lav responsrate som kan gi en seleksjonsbias. Det er ikke foretatt systematiske målinger av løsemidler. Det er vist en dose-responseeffekt. Psykoorganisk syndrom er angitt som "characteristic symptom pattern and neuropsychological test results" uten at dette er videre definert, men basert på subjektivt satte diagnoser fra legen og psykologen. Selv om det vises til en dose-responseeffekt, vil den subjektive diagnosesettingen begrense vår nytte av denne studien i løsemiddelprosjektet. Studien ble i siste omgang ekskludert på grunn av manglende opplysninger både om eksponering og utfall, og er ikke inkludert i tabellene 2, 3 og 4.

Ruijten, M. W., Hooisma, J., Brons, J. T., Habets, C. E., Emmen, H. H., and Muijser, H. Neurobehavioral effects of long-term exposure to xylene and mixed organic solvents in shipyard spray painters. *Neurotoxicology*. 1994;15[3], 613-620.

Artikkelen omhandler en tverrsnittsstudie gjennomført på løsemiddeleksponerte malere tilhørende et skipsverft. Deltakerne ble matchet med ikke-eksponerte i same aldersgrupper, og deltakerne gjennomgikk spørreskjema mtp symptomer, nevrografi undersøkelser mtp ledningshastighet og sensoriske tester, samt nevropsykologiske tester gjennomført ved datamaskin. Resultatene indikerer at de løsemiddeleksponerte hadde flere plager med humorsvingninger, balanseproblemer og fatigue, men resultatene viste ingen sammenhenger ift livstids-eksponerings-index for løsemiddeleksponeringen. Derimot kunne man finne signifikant sammenheng mellom nevrofysiologiske testresultater og livstids-eksponerings-indeks for løsemiddeleksponeringen. På de nevropsykologiske testene viste malerne svakere resultat på mentalt tempo (digit symbol) og executiv evne til å respondere riktig på inkongruente stimuli (color word vigilance), der sammenhenger også ble sett ift livstids-eksponerings-indeks. Malerne viste også svakere resultat enn kontrollene på øye-hånd koordinering, uten at en fant smh med livstids eksponering for denne testen. Totalt ble 28 løsemiddeleksponerte malere inkludert i studien og 25 referansepersoner. Deltakerne ble kontrollert mtp utdanningsnivå, alkoholkonsum, tidligere sykdommer/skader og medisinbruk. For å fremskaffe graderte eksponeringsdata, ble biologisk monitorering og luftmålinger gjennomført for å estimere eksponeringsnivå for den enkelte.

Artikkelen belyser løsemiddeleksponeringseffekter på subjektive symptomer, perifer nerve funksjon og endrede nevropsykologiske utfall. Den benytter graderte eksponeringsdata som grunnlag og kan således være til stor nytte mtp det en gjennom løsemiddelprosjektet ønsker mer informasjon om.

Seeber, A., Schaper, M., Zupanic, M., Blaszkewicz, M., Demes, P., Kiesswetter, E., and van, Thriel C. Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*. 2004;77[1], 1-9.

Dette er en longitudinell studie av arbeidstakere fra 14 trykkerier der man har fulgt arbeidstakerne i perioden 1996 - 2001 med nevropsykologisk testing på 4 ulike tidspunkt. Populasjonen bestod initialt av 333 arbeidstakere som ble redusert til 216 arbeidstakere ved studiens avslutning. 192 arbeidstakere gjennomførte alle undersøkelsene. Aktuelt eksponeringsnivå for toluen under studien ble målt to ganger årlig med individuelle målinger i pustesonen for hver arbeidstaker for arbeidsdagen. For tidligere eksponering ble "life time weighted average exposure" (LWAE) beregnet for hver deltager ut fra en jobbeksponeringsmatrise. Trykkerne ble delt inn i høyt eksponerte (arbeid i trykkeområde) og lavt eksponerte (arbeid i sluttprosess). De hadde vært eksponert for henholdsvis 26 ppm vs. 3 ppm for nåværende eksponering og 45 ppm vs 9 ppm for LWAE. De ble også delt inn i kort- og langtidseksponerte (21 vs 6 år). Arbeidstakerne ble nevropsykologisk testet ved 4 undersøkelsestidspunkt. Trinnvis regresjon for undersøkelse 1-4 som inkluderte kovariablene alder, utdanningsnivå, CDT* og angsttrekk viste ikke effekt av eksponering på prestasjonene ved testingen. Ingen effekt av LWAE eller nåværende eksponering ble funnet. Alder og utdanning ble

funnet å påvirke resultatene. Det bemerkes at det var høyere IQ blant de høyt eksponerte, noe som kan kamuflere mulige effekter av eksponering. Det ble konkludert med at det ikke var funnet bevis for nevropsykologiske effekter pga. langtidseksponering for toluen ved dette eksponeringsnivå (<50 ppm). Dette er en av de få longitudinelle studier som er gjennomført med tanke på effekter av løsemiddeleksponering, men generelt hadde arbeidstakerne vært eksponert for lave eksponeringsnivåer, og resultatene er lite overførbare til de eksponeringsnivå som mange løsemiddeleksponerte har hatt. Studien inkluderer ikke ueksponerte. De har prøvd å undersøke om det kan være effekter av når på dagen/i uken arbeidstakerne ble testet, og mener å ha kontroll på at dette ikke har innvirkning. Heller ikke i denne studien kan en se bort fra healthy worker effekt. Det er heller ikke oppgitt på hvilket grunnlag deltakerne er valgt ut, men oppgitt at de ved start av studien utgjorde 4,5 % av arbeidstakerne i relevante arbeidsområder i de 14 trykkeriene som inngikk i studien. Det er en viktig studie pga. det longitudinelle designet, men inkluderer arbeidstakere med forholdsvis lave eksponeringsnivåer.

*carbohydrate-deficient transferrin (alkoholmarkør)

Seeber, A., Bruckner, T., and Triebig, G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements.

Int.Arch.Occup.Environ.Health. 2009;82[8], 969-984.

Studien er en tverrsnittsstudie med to repeterende målinger med 6-8 ukers mellomrom. Det er tre mål med studien: 1. Er de tidligere publiserte negative resultater på kognitive og psykomotoriske funksjoner forårsaket av arbeidseksponering for styren reproducerbare? 2. Hvis de eksisterer, er effektene forårsaket av akutt eller kronisk eksponering? 3. Hvis de eksisterer, forsvinner de ved eksponeringsfri periode slik som ferie? Gjennomført i båtfabrikk, n=128 styren eksponerte laminatører. Kontrollgruppe 127 håndverkere (samme bedrift) matchet ift alder, kjønn (bare menn), utdanningsnivå og etnisk bakgrunn. Confoundere korrigeret for: Alder, utdanningsnivå, premorbid intelligens (MWT-test), jobbvarighet, alkohol misbruk, morsmål, personlighetstrekk (PANAS skjema) og nylig eksponering (ved us 2). Deltakerne fikk betalt. På fabrikk var det tilgjengelige måledata og biologiske data (metabolitter fra styren) fra 1982. Det var synkende eksponering fra 1982 (nivåer korresp m 100 ppm) til etter 1995 (korresp m 30 ppm). Det ble laget jobb-eksponeringsmatrise med individuelle estimater for langtidseksponering (CEI-kronisk eksponeringsindeks, og LWAE-livstids vektet gjennomsnittlig eksponering). Deltakerne ble delt inn i grupper ut fra eksponering på to måter: *Nåværende eksponering* (ut fra urinmetabolitter): Lav (<100 mg/g kreatinin) n=83, Medium (101-500) n=101 og Høy (>500) n=29. (Tyske biologiske toleranseverdier: 600 mg/g kreatinin). Estimert eksponering i snitt ut fra dette 50 ppm. *Kronisk eksponering*: Høy-lang kronisk eksponering (>10 års erfaring i yrket) n= 30 og Lav-kort eksponering (samme alder, men kort eksponering/erfaring i yrket) n=16. Undersøkelser: Generell medisinsk undersøkelse, hørsel, synsundersøkelse, blodprøve (styren) og urinprøver (metabolitter av styren). *Symptomer*: Questionnare Q18 (Tysk versjon av Q16). *Nevropsykologiske tester*: Benton visual retention test (PC versjon), Digit span forwards and backwards (PC versjon), Symbol digit substitution. Choice reactions, decision time, Movement time, Motor Performance series. Hovedfunn: *Symptomer*: Det ble ikke funnet signifikante eksponeringsrelaterte korrelasjoner mellom gruppene. *Kognitive funksjoner*: Det ble funnet signifikant dårligere resultat med økende alder, og en kunne også se at det var dårligere resultater blant dem som ikke hadde tysk som morsmål. På en test på visuell hukommelse (Benton test), så en tendens til dårligere resultater med økende langtidseksponering. Det var også dårligere resultat på en prøve på hurtig fingerferdighet (Pegboard test) hos deltagerne med høy langtidseksponering, men en kan ikke sikkert si om eksponering er årsaken. Konklusjonen på studien i forhold til problemstillingen ble 1) En støtter at det ikke finnes overbevisende bevis for klart styrenrelaterte effekter, med det forbehold om hint av assosiasjon i forhold til langtidseksponerte, se ovenfor. 2) De små effektene som er nevnt er assosiert med parametre for kronisk eksponering. 3) De små effektene som er nevnt, forsvant i ferien for den psykomotoriske testen med assosiert utfall, mens resultatet var vedvarende for Benton test. Denne studien virker godt gjennomarbeidet i forhold til eksponering og individuelle langtidsestimater av eksponering. Grupperingene er gjort ut fra eksponering og dette gjør at en doseresponseeffekt kan undersøkes. Det er tatt hensyn til mange confoundere, i tillegg til de mest vanlige er det her vurdert morsmål og personlighet. Det mangler eksternt helt ueksponert kontrollgruppe, noe som kunne bidratt til enda bedre dose-responsresultater. Det er ikke oppgitt om deltakerne har brukt verneutstyr. Imidlertid er det utført urinprøver, som gjenspeiler reell eksponering. Studien ser

ut til å ha oppfylt sin målsetting. Den kan være en støtte i utredningen av styreneksponerte arbeidstakere og i løsemiddelprosjektet.

Triebig, G., Claus, D., Csuzda, I., Druschky, K. F., Holler, P., Kinzel, W., Lehl, S., Reichwein, P., Weidenhammer, W., Weitbrecht, W. U., and . Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in paints and lacquers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1988;60[4], 233-241.

Dette er en tverrsnittsstudie med 105 aktive husmalere som hadde arbeidet minst 10 år i yrket (gjennomsnittlig 24 år). 53 matchede kontrollpersoner som ikke var eksponert for løsemidler. Begge grupper var randomisert. Eksponering ble beregnet på grunnlag av lave konsentrasjoner av blandede løsemidler målt i luftprøver forskjellige steder på arbeidsplassene (30 steder) og beregnet prosent av arbeidsdag i kontakt med løsemidler ganget med antall år i arbeid. Confoundere man har tatt hensyn til: Alder, utdanning, IQ, hodeskade, annen nevrologisk skade, psykiatrisk sykdom, metabolsk sykdom, diabetes, høyt blodtrykk, cerebrovasculær sykdom, og alkohol og medikamentforbruk.

Det ble ikke funnet noen sikker forskjell mellom gruppene. De nevropsykologiske testene som er anvendt er ikke beskrevet. Det henvises til en tidligere artikkel på tysk. Det ble bare påvist lave løsemiddel konsentrasjoner. Graderte eksponeringsdata ble brukt i analysene.

Dette er en relativt stor studie og det er tatt hensyn til viktige confoundere. Det er gjort en bred differensialdiagnostisk utredning og estimert total eksponeringsdose. Et problem med studien er at testene er utført mellom 16 og 24 timer etter siste eksponering og at kontrollgruppen var eldre, men dette er det justert for. Studien vurderes som nyttig i forhold til spørsmålet om dose-effekt mhp løsemiddeleksponering.

Triebig, G., Barocka, A., Erbguth, F., Holl, R., Lang, C., Lehl, S., Rechlin, T., Weidenhammer, W., and Weltle, D. Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1992;64[5], 361-372.

Dette er en tverrsnittsstudie av 105 sprøytemalere fra forskjellig type virksomhet og 58 bygningsarbeidere som kontrollgruppe.

Det ble gjennomført både stasjonære (n=22) og personlige (n=14) eksponeringsmålinger mens sprøytemaling pågikk. Det ble også gjennomført biologisk monitorering av diverse metabolitter i urin. Nivåene av 20 forskjellige løsemidler ble estimert. Konsentrasjonene av de forskjellige løsemidlene viste store variasjoner fra arbeidsplass til arbeidsplass. Sprøytemalerne ble delt inn i 3 undergrupper ut fra eksponeringsvurderinger. I analysene ble det kontrollert for alder, IQ, relevante sykdommer og alkoholkonsum.

Hovedfunn var tegn på depresjon og konsentrasjonsproblemer med en dose-effekt på > 30 års eksponering.

Tsai, S. Y. and Chen, J. D. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level styrene. *Neurotoxicol.Teratol.* 1996;18[4], 463-469.

Artikkelen beskriver en tverrsnittsstudie som ble utført i 6 produksjonsanlegg i Taiwan, der det ble produsert glassfiberarmert plastproduktet i årene 1993/94. Hensikten med studien var å undersøke hvilke effekter lavt nivå av styren har på det sentrale og perifere nervesystemet.

Data fra 86 personer inngikk i analysen, der 41 ansatte som var direkte eksponert for styren, med en gjennomsnittskonsentrasjon på 22 ppm, ble sammenliknet med 45 arbeidstakere som var ueksponert for styren. En kinesisk versjon av nevrokognitive tester, bearbeidet etter "Neurobehavioral Evaluation System" ble brukt, i tillegg til symptomspørreskjema, opptak av yrkesanamnese, blodprøver og fysisk undersøkelse med blant annet test av vibrasjonsterskel. Alle undersøkelser ble utført minst 16 timer etter siste eksponering. På grunnlag av eksponeringsmålingene (88 personlige målinger og 22 prøver fra arbeidsplassen), ble de eksponerte delt inn i 2 grupper. Blant de ueksponerte / indirekte eksponerte, var median og gjennomsnittlig styrenkonsentrasjon på henholdsvis 0,14 og 1,0 ppm. Blant de direkte eksponerte var median og gjennomsnittlig styrenkonsentrasjon på 7,9 og 21,9 ppm. Det ble foretatt lineære regresjonsanalyser, der det ble kontrollert for alder, kjønn, utdanningsnivå og

alkoholinntak. Resultatet av studien viste en signifikant assosiasjon mellom styreneksponering og utslag i latenstid på test for vedvarende oppmerksomhet og vibrasjonsterskel, mens ingen akutte eller kroniske symptomer korrelerte signifikant med styreneksponering. Studien tok hensyn til viktige confoundere, og det ble brukt en matchet kontrollgruppe (intern). De ansatte ble dog testet noe tett opptil siste eksponering (16 timer), og det var ingen ekstern kontrollgruppe. Studien vurderes likevel som nyttig i forhold til problemstillingen.

Tsai, S. Y., Chen, J. D., Chao, W. Y., and Wang, J. D. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. Environ.Res. 1997;73[1-2], 146-155.

Artikkelen beskriver en tverrsnittstudie som ble utført blant 325 (av 479 forespurte – 93% av alle ansatte) arbeidere som jobbet på 6 malingsfabrikker i Nord - Taiwan i 1992 / 93. Hensikten var å undersøke nevropsykologiske effekter hos ansatte som var eksponert for lave nivåer av organiske løsemidler på jobb.

Det ble innhentet data som omhandlet de ansattes helse, yrkeshistorie, blodprøver, fysiske undersøkelser og resultat av nevropsykologiske tester (en kinesisk versjon av NES2 ble brukt).

Luftkonsentrasjon av organiske løsemidler ble bestemt ved hjelp av 245 personlige målinger, og resultatene viste at de ansatte hadde blitt eksponert for løsemidlene benzen, toluen, xylene, n-hexan, metyl iso – butyl keton, n-butyl acetat og aceton. Tre eksponeringsnivåer ble identifisert med bakgrunn i summen av fraksjonene av TLV for de ulike løsemidlene samt hensyntagen til forskjeller mellom arbeidsstasjonene og personlige forhold: Ingen eksponering, lav eksponering og høy eksponering. Arbeiderne ble delt i to grupper med utgangspunkt i arbeidsoppgaver: "White collar" (administrative- og tekniske stillinger) og "Blue collar" (de øvrige). På grunn av demografiske forskjeller mellom gruppene ("White collar" var yngre, hadde høyere utdanning, røykte mindre og var barn av foreldre med høyere sosioøkonomisk status) ble resultatene analysert for hver gruppe for seg. Ingen i "White collar" gruppen ble klassifisert som høyt eksponert.

Data fra 298 arbeidere inngikk i analysen. Det ble kontrollert for confoundere som alder, kjønn, utdanningsnivå og alkoholforbruk i regresjonsanalysen, og ansatte med sykdommer ble ekskludert fra studien i henhold til spesifiserte eksklusjonskriterier.

Blant "Blue collar"-ansatte ble det funnet statistisk signifikante resultat i 3 (continuous performance, mønster sammenligning, mønster gjenkjenning) av 10 tester, mens det blant "White collar"-ansatte kun var latenstid på en test for vedvarende oppmerksomhet som var signifikant affisert når man sammenlignet resultatene fra de ulike eksponeringsnivåene.

Det perifere nervesystemet var ikke affisert i noen av gruppene, og forklaringsmodeller for dette er drøftet i artikkelen.

Siden graderte eksponeringsdata er brukt i analysen, kan artikkelen være nyttig i forhold til vår problemstilling.

Viaene, M. K., Pauwels, W., Veulemans, H., Roels, H. A., and Masschelein, R. Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. Occup.Environ.Med. 2001;58[2], 103-112.

Dette er en tverrsnittstudie der man har satt sammen en retrospektiv kohort på 90+27 arbeidstakere (tidligere +nåværende eksponerte) i GUP-industrien, og sammenlignet med en kontrollgruppe av ueksponerte elektrikere/montører på 64. Kontrollgruppen ble matchet så langt som mulig med eksponeringsgruppen på kjønn, alder og utdanning. Målet var å vurdere nevropsykologiske effekter av styreneksponering, og sammenholde dette med eksponeringsnivå/varighet av eksponering. Arbeidstakere med hodeskade med bevissthetstap >10 min, alkoholisme (> 5 drinker pr dag), epilepsi, alvorlig depresjon, eller andre nevrologiske lidelser ble ekskludert. De løsemiddeleksponerte bestod av nåværende og tidligere eksponerte som hadde laminert henholdsvis 4700 og 3610 timer i snitt ved en gjennomsnittlig eksponering for styren på henholdsvis 148 og 157 mg/m³. Det ble fylt ut et spørreskjema med tanke på livsstil og tidligere sykehistorie og gjennomført et strukturert intervju om nevrologiske symptomer under arbeid (SNAC), samt fylt ut sjekkliste med tanke på nevrotoksiske symptomer (NSC-60). I tillegg ble nevropsykologiske tester (NES) gjennomført. Alder, alkoholforbruk, år med sveisearbeid, og antall år utdanning, evt.

også røyking og personlighetsscore ble lagt inn som kovariabler i de statistiske analysene. De eksponerte hadde færre år utdanning enn de ueksponerte. De eksponerte oppgav mer symptomer enn de ueksponerte, mest hos de med høyest eksponering. De fleste symptomer forsvant etter endt eksponering, men noen symptomer persisterte. Ved nevropsykologisk testing hadde de eksponerte signifikant dårligere resultater på mentalt tempo og oppmerksomhet i testene "symbol-digit-substitution", "digit-span-forward test". de tidligere eksponerte også dårligere hånd-øye-koordinasjon. Alder og utdanningstid kunne forklare deler av forskjellene. Når tidligere og nåværende eksponerte ble slått sammen til en gruppe var det godt samsvar mellom varighet av eksponering (og mEH fenotype aktivitet) og utfall på "symbol-digit-substitution" og "colour-word vigilance". Forfatterne konkluderer med at resultatene tyder på at mindre enn 10 års eksponering for styren ved en snittkonsentrasjon på 155 mg/m³ kan resultere i persisterende neurotoksiske effekter. Studien undersøkte også betydningen av mEH fenotype. Dette er en studie der man har en viss gruppestørrelse, har mye måledata, og en god svarprosent blant deltakerne. Det vurderes å være en god studie for formålet.

Ørbaek, P., Risberg, J., Rosen, I., Haeger-Aronsen, B., Hagstadius, S., Hjortsberg, U., Regnell, G., Rehnstrom, S., Svensson, K., and Welinder, H. Effects of long-term exposure to solvents in the paint industry. A cross-sectional epidemiologic study with clinical and laboratory methods. Scand.J.Work Environ.Health. 1985;11 Suppl 2:1-28., 1-28.

Hensikten med denne svenske tverrsnittstudien var å se etter løsemiddelspesifikke endringer i regional cerebral blodgjennomstrømning, samt bekrefte eller avkreftede tidligere rapporterte EEG forandringer. I tillegg skulle studien blant annet undersøke eventuell løsemiddeltoksisitet i det perifere nervesystemet. For å undersøke dette ble 50 løsemiddeldeksponerte i den svenske malingsindustrien matchet med 50 ueksponerte arbeidere ut fra alder og utdanningsnivå. Inklusjonskriterier for de eksponerte var minimum 10 år med håndtering av løsemidler i yrket, samt svensk som morsmål. Alle de inkluderte ble intervjuet med tanke på deres yrkesanamnese, og nivå på løsemiddel-eksponering ble estimert på grunnlag av dette, samt yrkeshygieniske målinger i andre malingsfabrikker. På forhånd hadde de inkluderte fylt ut et spørreskjema med 60 spørsmål, og ut fra dette ble blant annet alkoholforbruket estimert. Videre ble alle undersøkt med komplett nevrologisk og fysisk undersøkelse, og fastende blodprøver ble tatt. Den psykologiske kartleggingen bestod av ni psykometriske tester. Det var signifikant forskjell mellom eksponerte og ikke-eksponerte mht fluktuasjon i mentalt tempo. Når en sammenholdt testprofiler, var det større forekomst av avvik fra eget evnenivå hos eksponerte enn ikke-eksponerte. Resultatene fra alle delprosjektene (klinisk kjemiske prøver, psykiatrisk og psykologisk kartlegging, EEG, regional cerebral blodgjennomstrømning, og endinger i det perifere nervesystemet) er utførlig beskrevet i den 28 siders lange rapporten. Som det står i diskusjonsdelen i artikkelen er valg av rett referansegruppe utfordrende, og muligens en svak side ved denne studien. Denne svenske studien har ellers kontrollert for viktige confoundere der dette var mulig, og studien vurderes som nyttig i forhold til vår problemstilling.

7. Diskusjon

Formålet med denne studien har vært å vurdere den epidemiologiske dokumentasjonen på effekter på nervesystemet i form av nevropsykologisk funksjon etter eksponering for løsemidler. Hovedfokus har vært å vurdere eksponeringsopplysningene i den foreliggende epidemiologiske litteratur, som grunnlag for å kunne vurdere eksponerings-respons og eksponerings-effekt sammenhenger. Vi ønsket å belyse foreliggende dokumentasjon for hvilken totaleksponering som må til for å gi økt risiko for å utvikle løsemiddelskade (varige skader på nervesystemet), eller i det minste lettere målbare effekter på nervesystemet. Vi ønsket også å undersøke om det var god nok dokumentasjon for å bruke det veiledende kriteriet "10 års daglig fulltidseksponering" (www.nav.no/rettskildene) som betingelse for tilstrekkelig eksponering til å kunne utvikle løsemiddelskade. Dette er en problemstilling som man, etter at det ble drøftet på det norske konsensusmøtet for 15 år siden (Troland et al, 1997), ikke er kommet videre med. For å kunne belyse dette satte vi som minstekrav til artiklene at de inkluderte noen grad av eksponeringsopplysninger både med hensyn til tid og konsentrasjon.

Med et inklusjonskriterium på minimum 3 poeng for eksponeringsbeskrivelse (basert på tre kategorier for eksponeringstid (0-2) og tre kategorier for eksponeringsnivå (0-2), var det kun 67 av 158 artikler som oppfylte disse kriteriene. Av disse var det kun fire artikler som omfattet diagnostiserte løsemiddel-pasienter. Blant de 67 artiklene var det 37 artikler som ble vurdert til også å ha god nok studiedesign til å kunne inkluderes for endelig vurdering, basert på en modifisert versjon av Spurgeons (2001) kvalitetskriterier. Dette på tross av at kravet til inklusjon var lavt (6 av 10 mulige poeng for studier med kontroll-gruppe og 4 av 8 poeng for studier uten kontroll-gruppe). Blant disse var to rene pasientstudier (Akila et al, 2006; Flodin et al, 1984), mens en tredje studie (Godderis et al, 2010), hadde en undergruppe av løsemiddelpasienter.

To erfarne yrkeshygienikere hadde hovedansvar for å foreta en detaljert vurdering av eksponeringsopplysningene. Selv med presumptivt strenge inklusjonskriterier med henblikk på opplysninger om eksponering, var det bare et mindretall av de gjenværende studiene hvor kvaliteten på eksponeringsbeskrivelsene ble vurdert til å være svært god. Blant de 37 studiene som til slutt ble inkludert, oppnådde under halvparten (15) en skår på ≥ 6 , på de ti eksponeringskriteriene som ble beskrevet i kap. 5, under avsnittet "Videre vurdering av eksponering". Dette indikerer at vi, tross målsettingen om høyest mulig kvalitet på eksponerings-beskrivelser, har inkludert en rekke studier hvor kvaliteten på eksponeringsopplysningene er mindre tilfredsstillende.

Disse resultatene er i overensstemmelse med det andre forfattere har funnet tidligere. van der Hoek (2009) fant mangelfulle beskrivelser av løsemiddeleksponeringen i studier av pasienter med løsemiddelskade, mens Meyer-Baron (2008) fant at mange av studiene på eksponerte arbeidstakere som inngikk i en meta-analyse hadde for dårlige ("crude and inappropriate") eksponeringsbeskrivelser. Spurgeon (2001 og 2002) påpeker også svake eksponeringsbeskrivelser som et problem i løsemiddellitteraturen.

Tabell 4 viser nevropsykologiske gruppeforskjeller, hvor studiene er gruppert etter grad av eksponering. I alt 21 av studiene ble vurdert til å omfatte arbeidstakere med høy (H) eksponering (≥ 10 løsemiddelår), vurdert etter dagens norske administrative normer. Det var 12 studier hvor grad av

eksponering ble bedømt til å være av middels grad (M); svarende til at eksponeringen i den (høyest) eksponerte gruppen tilsvarte en dose omkring ADN i 3-10 år (3-10 løsemiddelår). To studier ble bedømt til å ha lav eksponering (L), mens det for to studier (Nasterlack et al, 1999; Daniell et al, 1999), ikke var mulig å gjøre noen endelig vurdering av eksponeringen.

I denne litteraturstudien av løsemiddeleksponerte arbeidstakere rapporterte de fleste studiene statistisk signifikante forskjeller i prestasjoner mellom eksponerte og kontrollgrupper eller mellom høyest og lavest eksponerte grupper på minst en nevropsykologisk test. Det var imidlertid langt flere ikke-signifikante enn signifikante gruppeforskjeller i de fleste studiene. Flertallet av de studiene som ble vurdert til å ha tilstrekkelige opplysninger om eksponering, havnet i kategorien H (høyt eksponert), dvs med en eksponering på minst "10 års daglig fulltidseksponering". Selv for denne gruppen var det beskjedne utfall. Det kan være særlig verdt å merke seg få gruppeforskjeller i de fire studiene som ble vurdert å være av høyest metodisk kvalitet (Lundberg et al; Mikkelsen et al; Triebig et al; Viaene et al). På denne bakgrunn er det vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av de gruppeforskjellene som ble funnet.

De 21 studiene som ble vurdert til å dokumentere høy (H) eksponering hadde ikke større andel av konsistente gruppeforskjeller i testresultatene enn de som hadde lavere eksponering. Mens tolv av 21 studier med høy eksponering hadde signifikante gruppeforskjeller på enkelte tester innenfor funksjonsområdene "oppmerksomhet / arbeidshukommelse eller "hurtighet ved informasjonsbearbeiding", gjaldt dette for ni av tolv med middels eksponering og begge studier med lav eksponering. Bare tre av studiene med høy eksponering viste signifikante forskjeller på enkelttester innen funksjonsområdet «hukommelse», mens fire studier med middels eksponering viste slike forskjeller. Halvparten av studiene både med høy og middels eksponering viste noen forskjeller mellom gruppene på motoriske tester. De to studiene med lav eksponering hadde ingen signifikante gruppeforskjeller hverken på tester for hukommelse eller motoriske funksjoner i den grad de har studert dette. I den grad det var studert, gjorde man signifikante funn på enkelttester innenfor funksjonsområdet «eksekutiv funksjon» i to av studiene med høy eksponering, to med middels eksponering men ingen av studiene med lav eksponering. Bare to studier hadde inkludert tester for "sensorisk-perseptuelle ferdigheter", og i begge studiene gjaldt dette visuelle funksjoner. De tre pasientstudiene som er inkludert (Akila, 2006; Flodin, 1984; Godderis, 2010) hadde alle høy eksponering på mellom 20 og 30 år. Disse artiklene har imidlertid referert få nevropsykologiske data.

Et begrenset antall av de inkluderte studiene prøver å angi hvilken eksponering som skal til for å medføre økt risiko for nevropsykologiske effekter, - evt som ikke medfører økt risiko. Flodin (1984) angir varighet av eksponering over 9 år, som minimum for diagnosen «psychoorganic syndrome» (POS) og minimum 3 år for såkalt «incipient POS». Artikkelen gjengir imidlertid ikke nevropsykologiske testresultater. Fra sin studie av (hus)malere konkluderte Mikkelsen et al (1988) med at 6 års kumulert eksponering for white spirit på et eksponeringsnivå tilsvarende 100 ppm gir økt risiko for løsemiddelskade på bakgrunn av en gradert "demensscore" basert på klinisk vurdering av selvrappporterte symptomer, kliniske observasjoner og nevropsykologiske funn. Arbeidsgruppens gjennomgang av Mikkelsens resultater (tabell) viser imidlertid ikke klare gruppeforskjeller på de nevropsykologiske testresultatene. Av samme grunn har Mikkelsens artikkel tidligere vært kritisert av sentrale danske nevropsykologer, for å vektlegge selvrappporterte symptomer i for stor grad (Mortensen et al, 1989).

Viaene et al (2001) konkluderte med at mindre enn 10 års eksponering for *styren* på et gjennomsnittlig nivå på 155mg/m³ resulterte i persisterende nevrotoksiske effekter. Arbeidsgruppens gjennomgang av artiklene viste imidlertid at det var betydelig høyere utdanningsnivå hos kontrollgruppen enn hos de eksponerte. Utdanning og alder er blant de faktorer som sterkest influerer nevropsykologiske testresultater, derfor bruker en i klinisk sammenheng fortrinnsvis tester som har alders- og utdannings-korrigerede normer (se f.eks. Heaton et al, 2004). Seeber (2009) på sin side, fant at langtids eksponering for et nivå av *styren* på 27 ppm (116mg/m³) i snitt gjennom 15 år ikke var assosiert med redusert kognitiv funksjon (med unntak av et utfall på Bentons test). Denne studien mangler imidlertid en helt ueksponert kontrollgruppe.

Hvis en ser på et annet løsemiddel som *toluen*, fant Escalona et al. dårligere resultater på enkelte av de anvendte nevropsykologiske testene hos arbeidstakere med åtte års eksponering for (hovedsaklig) *toluen* på nivå 58 og 143 ppm i to ulike grupper. Dette funnet støttes til dels av funn i Chouaniere sin studie. For begge studiene må en imidlertid stille spørsmål ved i hvilken grad det er tatt rimelig hensyn til forskjeller i premorbid IQ, utdanning, alder og kjønn. Seeber (2004) i sin kohortstudie fra trykkerier konkluderte med at det ikke var funnet nevropsykologiske effekter relatert til langtids-eksponering for *toluen* ved et eksponeringsnivå på <50 ppm, noe heller ikke Cherry fant i sin gruppe av tolueneksponerte arbeidstakere. Funnene er med andre ord ikke konsistente.

Alle de ovennevnte studier inkluderer arbeidstakere med høy eksponering etter kriterier beskrevet tabell 3. Av de ovennevnte er studiene til Viaene og Seeber (2004) vurdert å ha de beste eksponeringsopplysningene, mens Mikkelsen, Viaene, Seeber (2009) og Escalona er vurdert å ha høyest metodisk kvalitet (Score h.h.v 9, 8, 7 og 7, jfr. tabell 3)

Alle de inkluderte studiene omfattet arbeidstakere fra bransjer og yrker som tradisjonelt har vært ansett som yrker med løsemiddeleksponering. Mer enn halvparten av undergruppene som var studert, omfattet eksponeringer relatert til maling / lakk eller lim. Vår studie kan derfor kun i begrenset grad gi kunnskap om industrier som ikke er omfattet av litteraturgjennomgangen.

Hovedfunnet i denne studien er at vi fant lite samsvar mellom grad av eksponering og nevropsykologiske testresultater. Funnene på de nevropsykologiske testene var beskjedne, selv i de høyest eksponerte gruppene. Vi kan tenke oss flere forklaringer på dette.

Vårt utgangspunkt i dette arbeidet var å vurdere kvalitetsmessig gode artikler som kunne gi valide bidrag til diskusjonen om eksponerings - respons sammenhenger. Vi ønsket derfor bare å inkludere studier hvor det forelå noen grad av eksponeringsopplysninger både med hensyn til tid og konsentrasjon. I tillegg ønsket vi kun å inkludere studier av en viss designmessig kvalitet. Kun 37 av 158 studier oppfylte inklusjonskriteriene. Det medførte at de aller fleste studier av pasienter med diagnose løsemiddelskade ble ekskludert p.g.a. mangelfulle eksponeringsopplysninger.

Pasientstudier kunne i utgangspunktet være høyrelevante for vår problemstilling, fordi en per definisjon må kunne anta at disse dokumenterer mer omfattende nevropsykologiske utfall (klinisk relevant svikt). Det kan i denne sammenheng nevnes at to norske studier av løsemiddelpasienter som ble utredet på 1980-tallet, men som ikke ble inkludert i vår litteraturstudie, viste at pasienter med mer enn 15 års eksponeringstid hadde større utfall (større effektstørrelse) på nevropsykologiske

tester enn pasienter med kortere eksponering (Ellingsen et al, 1997; Bast-Pettersen, 2009). Eksponeringsnivåene var som nevnt svært mye høyere på 1960-1980-tallet enn de er i dag. Slike pasientstudier kan imidlertid ha store metodeproblemer. I tillegg til manglende kvantitativ eksponeringsbeskrivelse, stilles det ofte krav til en viss eksponeringstid før en person i det hele tatt får en CSE-diagnose. Det er derfor ikke overraskende at den gjennomsnittlige eksponeringslengde blant CSE-pasienter i slike studier er relativt lang. Disse studiene må derfor antas å være høyelektert mht eksponeringslengde, og derfor lite egnet til å belyse dose-respons sammenhenger. I tillegg kommer slike forhold som størrelsen på utvalgene og usikkerhet omkring de diagnostiske kriterier som er anvendt.

En annen grunn til at vi i denne litteraturgjennomgangen ikke påviser klare eksponerings-respons-sammenhenger, kan være at nesten alle de inkluderte studiene er tverrsnittsstudier av yrkesaktive grupper under pågående eksponering. Tverrsnittstudier har som generelt problem at man risikerer å undersøke kun de friske som er igjen i arbeid på et gitt tidspunkt. De fleste inkluderte studier er dermed beheftet med en for oss ukjent grad av sekundær "healthy worker effect", der personer med løsemiddel-relaterte symptomer og plager kan ha sluttet i eksponert arbeid før undersøkelsestidspunktet og dermed ikke blir en del av den undersøkte populasjonen. I slike studier vil en forvente lette effekter og dermed mindre gruppeforskjeller, avhengig både av statistisk styrke og av valg av nevropsykologiske tester i studiene. De studiene som er inkludert her, har imidlertid anvendt svært sensitive tester, de fleste innen funksjonsområdene «mentalt tempo» og «oppmerksomhet /arbeidsminne». Basert på oversikten i tabell 3 synes det ikke som resultatene fra studiene som har sett på tidligere/pensjonerte arbeidstakere avviker fra studiene av yrkesaktive grupper under pågående eksponering. I tillegg har en del av studiene liten N og dermed lav statistisk styrke.

En tredje mulig årsak til våre funn kan være at eksponeringsmålingene og / eller beskrivelsene i studiene ikke er gode nok. Det å stille enhetlige kvalitative krav til hhv. "eksponeringstid" og "målt/estimert eksponeringsnivå" i de foreliggende artikler viste seg å være svært vanskelig. Eksponeringstid er i utgangspunktet tid eksponert for målbare konsentrasjoner løsemidler. I de foreliggende artikler har dette vært mangelfullt beskrevet. Noen angir både hvor lang tid en arbeidstaker har vært i et yrke og hvor stor andel av arbeidsdagen han har arbeidet med løsemidler. Enkelte drøfter også sesongvariasjoner og andre faktorer som varierer over tid. Vår vurdering ble derfor til dels skjønnsbasert. Det samme gjelder også vurdering av estimert/målt eksponeringsnivå. Foreliggende opplysninger om tidsspesifikke målte nivåer relatert til de undersøkte gruppene varierte betydelig. Knappt noen studier vurderte problemstillinger rundt inhalert/absorbert dose, men brukte kun akkumulert dose som surrogatmål. Denne vurdering ble derfor også i stor grad basert på kvalifisert skjønn. Som nevnt ovenfor har vi, til tross for ambisjonen om høyest mulig kvalitet på eksponeringsbeskrivelsene, inkludert en rekke studier hvor disse er mindre tilfredsstillende.

En fjerde mulighet er at en del av studiene omfatter arbeidstakere som kan tenkes å ha akutteffekter fra pågående eksponering. Dette er en problemstilling som man i større grad må håndtere ved studier av arbeidstakere enn ved pasientstudier, fordi løsemiddelpasienter stort sett er ute av eksponering.

Nok en mulighet er at arbeidsgruppen ikke har maktet å kategorisere / skåre studiene korrekt med hensyn på eksponering og effekt. Selv om det ble benyttet skjønn i dette arbeidet, ble imidlertid kriterier for klassifisering grundig diskutert og validert.

Oppsummert har vi, med de anvendte metoder, basert på de studier som inngår i denne systematiske vurderingen, ikke klart å påvise noen klar sammenheng mellom grad av løsemiddeleksponering og nevropsykologiske testresultater i de 37 inkluderte studier. Dette er i tråd med det en har funnet i tidligere oversiktsartikler.

Blant review-artikler hvor man har prøvd å se på sammenheng mellom eksponering for løsemidler og nevropsykologiske effekter, vurderte Spurgeon 33 artikler med hensyn til utfall på nevropsykologisk test og løsemiddeleksponering (Spurgeon, 2002). Atten av disse inngår også i vår studie. Det var godt samsvar mellom vår vurdering og Spurgeons vurdering for 13 av disse 18 artiklene, med hensyn på å bedømme sammenhengen mellom eksponering og utfall (dose - effekt). I fem av artiklene ser det ut til at vi har bedømt ulikt. På bakgrunn av at et flertall av studiene fant statistiske forskjeller mellom eksponerte og kontroller på minst en test, fant Spurgeon at de nevropsykologiske studiene støtter antakelsen om at langtids yrkesmessig eksponering for løsemidler kan svekke kognitiv funksjon. Det var ikke mulig for Spurgeon å trekke konklusjoner med hensyn til omfang eller type utfall, bortsett fra at forskjellene mellom eksponerte og kontroller var svært små, og at det var vanskelig å identifisere det nivå eller den varighet av løsemiddeleksponering som skulle til for å gi effekt (Spurgeon, 2002).

I en meta-analyse som omhandlet nevropsykologiske effekter hos løsemiddeleksponerte arbeidstakere (Meyer-Baron et al, 2008) klarte man å lage en eksponeringsindeks for 17 studier. Syv av disse studiene ble ikke inkludert i vår studie, en av dem (tyskspråklig) fordi den ikke ble inkludert i Kunnskapssenterets rapport, én fordi den var publisert før 1980, mens de øvrige falt ut i løpet av våre kvalitetsvurderinger av studiene. Meyer-Baron fant utfall på tester som måler oppmerksomhet, hukommelse, motoriske funksjoner og visuospatiale ferdigheter, men med størst utfall på ulike tester for oppmerksomhet. Man fant ingen konsistente eksponering-effekt sammenhenger, noe man mente skyldtes omtrentlige ("crude and inappropriately calculated") eksponeringsbeskrivelser i studiene.

Som nevnt i innledningen har mange land etablert en forvaltningsmessig praksis med krav til "antall år", evt. antall TLV-år som grunnlag for en CSE-diagnose. Basert på en samlet tolkning av den tilgjengelige litteraturen, har mange land (blant annet Sverige, Finland, Tyskland, Nederland, Belgia) lagt seg på rundt 10 år som "nedre" grense for å kunne stille diagnosen CSE. Dette er også nedfelt i EU-dokumentet «Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis» (Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, European Commission, 2009). I en nylig publisert pasientstudie fra Nederland, der det er utarbeidet et "beslutningstre" for CSE-diagnosen, kreves det minimum 5 løsemiddelår (OEL years) for at CSE-diagnosen *ikke kan utelukkes*, og 10-20 løsemiddelår for at en CSE-diagnose skal bli vurdert som *mulig eller sannsynlig* (Verberk et al, 2012).

Selv om enkelte studier kan antyde en høyere grense enn 10 års daglig fulltidseksponering før det foreligger en tilstrekkelig eksponering for en sannsynlig CSE-diagnose, kan ikke resultatene fra vår litteraturstudie bidra til nærmere avklaring av hva som er en vitenskapelig basert "tilstrekkelig dose" for utvikling av CSE.

8. Konklusjon

Etter et omfattende litteratursøk og grundig gjennomgang av litteraturen konkluderer vi med at det vitenskapelige grunnlaget for å vurdere hva som er tilstrekkelig eksponering til å medføre økt risiko for utvikling av kronisk løsemiddelbetinget encefalopati (CSE) fremdeles er mangelfullt. Store deler av litteraturen fyller verken minstekrav til eksponeringsbeskrivelser eller kvalitetskrav til epidemiologisk metode. Dette gjelder særlig for pasientstudier. Blant de 37 studiene som oppfylte våre minstekrav, fant vi ikke klare forskjeller i testresultater mellom studiene hvor personene ble vurdert til å ha henholdsvis høy, middels eller lav eksponering. Funnene på de nevropsykologiske testene var beskjedne, selv i de høyest eksponerte gruppene.

I løsemiddellitteraturen har det vært diskutert hvorvidt de nevropsykologiske dataene har vært gode nok. Vår studie indikerer at problemet rundt dokumentasjon av løsemiddeleksponeringen er vel så stort.

9. Referanser

Abjornsson, G., Palsson, B., Bergendorf, U., Karlson, B., Osterberg, K., Seger, L., and Orbaek, P. Long-term follow-up of psychological distress, social functioning, and coping style in treated and untreated patients with solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *J.Occup.Environ.Med.* 1998;40[9], 801-807.

Agnew, J., Schwartz, B. S., Bolla, K. I., Ford, D. P., and Bleecker, M. L. Comparison of computerized and examiner-administered neurobehavioral testing techniques. *J.Occup.Med.* 1991;33[11], 1156-1162.

Akila, R., Muller, K., Kaukiainen, A., and Sainio, M. Memory performance profile in occupational chronic solvent encephalopathy suggests working memory dysfunction. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 2006;28[8], 1307-1326.

Anshelm, Olson B. Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint industry. *Neurobehav.Toxicol.Teratol.* 1982;4[6], 703-708.

Antti-Poika, M. Overall prognosis of patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1982;51[2], 127-138.

Antti-Poika, M., Juntunen, J., Matikainen, E., Suoranta, H., Hanninen, H., Seppalainen, A. M., and Liira, J. Occupational exposure to toluene: neurotoxic effects with special emphasis on drinking habits. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1985;56[1], 31-40.

Baker, E. L., Letz, R. E., Eisen, E. A., Pothier, L. J., Plantamura, D. L., Larson, M., and Wolford, R. Neurobehavioral effects of solvents in construction painters. *J.Occup.Med.* 1988;30[2], 116-123.

Bast-Pettersen R. Self-reported conceptions of memory and concentration compared with neuropsychological test performance in manual workers. *Scand J Work Environ Health Suppl.* 2006;(2):41-46

Bast-Pettersen R. Nevropsykologers rolle i arbeidsmedisinske vurderinger. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening.* 2008;45:1174-1179.

Bast-Pettersen, R. The neuropsychological diagnosis of chronic solvent induced encephalopathy (CSE)--A reanalysis of neuropsychological test results in a group of CSE patients diagnosed 20 years ago, based on comparisons with matched controls. *Neurotoxicology.* 2009;30[6], 1195-1201.

Bleecker, M. L., Bolla, K. I., Agnew, J., Schwartz, B. S., and Ford, D. P. Dose-related subclinical neurobehavioral effects of chronic exposure to low levels of organic solvents. *Am.J.Ind.Med.* 1991;19[6], 715-728.

Bockelmann, I., Darius, S., McGauran, N., Robra, B. P., Peter, B., and Pfister, E. A. The psychological effects of exposure to mixed organic solvents on car painters. *Disabil.Rehabil.* 15-6-2002;24[9], 455-461.

Bockelmann, I., Pfister, E. A., Peters, B., and Duchstein, S. Psychological effects of occupational exposure to organic solvent mixtures on printers. *Disabil.Rehabil.* 8-7-2004;26[13], 798-807.

Boey, K. W., Foo, S. C., and Jeyaratnam, J. Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann.Acad.Med.Singapore.* 1997;26[2], 184-187.

Bolla, K. I., Schwartz, B. S., Stewart, W., Rignani, J., Agnew, J., and Ford, D. P. Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to a mixture of organic and inorganic lead and in workers exposed to solvents. *Am.J.Ind.Med.* 1995;27[2], 231-246.

Bolle, L., Herrera, H., Loretan, E., and Boillat, M. A. Neurobehavioral test performance among apprentice painters: baseline data. *Am.J.Ind.Med.* 1996;29[5], 539-546.

Bowler, R. M., Thaler, C. D., Law, D., and Becker, C. E. Comparison of the NES and CNS/B neuropsychological screening batteries. *Neurotoxicology.* 1990;11[3], 451-464.

Bowler, R. M., Mergler, D., Huel, G., Harrison, R., and Cone, J. Neuropsychological impairment among former microelectronics workers. *Neurotoxicology.* 1991;12[1], 87-103.

Bowler, R. M., Mergler, D., Rauch, S. S., Harrison, R., and Cone, J. Affective and personality disturbances among female former microelectronics workers. *J.Clin.Psychol.* 1991;47[1], 41-52.

Bowler, R. M., Mergler, D., Rauch, S. S., and Bowler, R. P. Stability of psychological impairment: two year follow-up of former microelectronics workers' affective and personality disturbance. *Women Health.* 1992;18[3], 27-48.

Bowler, R. M., Lezak, M., Booty, A., Hartney, C., Mergler, D., Levin, J., and Zisman, F. Neuropsychological dysfunction, mood disturbance, and emotional status of munitions workers. *Appl.Neuropsychol.* 2001;8[2], 74-90.

Bowler, R. M., Gysens, S., and Hartney, C. Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure. *Neurotoxicology.* 2003;24[4-5], 553-562.

Braun, C. M., Daigneault, S., and Gilbert, B. Color discrimination testing reveals early printshop solvent neurotoxicity better than a neuropsychological test battery. *Arch.Clin.Neuropsychol.* 1989;4[1], 1-13.

Broadwell, D. K., Darcey, D. J., Hudnell, H. K., Otto, D. A., and Boyes, W. K. Work-site clinical and neurobehavioral assessment of solvent-exposed microelectronics workers. *Am.J.Ind.Med.* 1995;27[5], 677-698.

Bruhn, P., rlien-Soborg, P., Gyldensted, C., and Christensen, E. L. Prognosis in chronic toxic encephalopathy. A two-year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. *Acta Neurol.Scand.* 1981;64[4], 259-272.

Calvert, G. M., Mueller, C. A., Fajen, J. M., Chrislip, D. W., Russo, J., Briggie, T., Fleming, L. E., Suruda, A. J., and Steenland, K. Health effects associated with sulfuryl fluoride and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. *Am.J.Public Health*. 1998;88[12], 1774-1780.

Camerino, D., Cassitto, M. G., and Gilioli, R. Prevalence of abnormal neurobehavioral scores in populations exposed to different industrial chemicals. *Environ.Res*. 1993;61[2], 251-257.

Cherry, N., Venables, H., Waldron, H. A., and Wells, G. G. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br.J.Ind.Med*. 1981;38[4], 351-355.

Cherry, N., Venables, H., and Waldron, H. A. British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. *Scand.J.Work Environ.Health*. 1984;10 Suppl 1:10-2., 10-12.

Cherry, N., Hutchins, H., Pace, T., and Waldron, H. A. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *Br.J.Ind.Med*. 1985;42[5], 291-300.

Chia, S. E., Ong, C. N., Phoon, W. H., Tan, K. T., and Jeyaratnam, J. Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neurotoxicology*. 1993;14[1], 51-56.

Chia, S. E., Jeyaratnam, J., Ong, C. N., Ng, T. P., and Lee, H. S. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am.J.Ind.Med*. 1994;26[4], 481-488.

Chouaniere, D., Cassitto, M. G., Spurgeon, A., Verdier, A., and Gilioli, R. An international questionnaire to explore neurotoxic symptoms. *Environ.Res*. 1997;73[1-2], 70-72.

Chouaniere, D., Wild, P., Fontana, J. M., Hery, M., Fournier, M., Baudin, V., Subra, I., Rousselle, D., Toamain, J. P., Saurin, S., and Ardriot, M. R. Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am.J.Ind.Med*. 2002;41[2], 77-88.

Colvin, M., Myers, J., Nell, V., Rees, D., and Cronje, R. A cross-sectional survey of neurobehavioral effects of chronic solvent exposure on workers in a paint manufacturing plant. *Environ.Res*. 1993;63[1], 122-132.

Cranmer JM & Golberg L (eds.). Human aspects of of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. *Neurotoxicology* 1986;7:45-56.

Daniell, W., Stebbins, A., O'Donnell, J., Horstman, S. W., and Rosenstock, L. Neuropsychological performance and solvent exposure among car body repair shop workers. *Br.J.Ind.Med*. 1993;50[4], 368-377.

Daniell, W. E., Claypoole, K. H., Checkoway, H., Smith-Weller, T., Dager, S. R., Townes, B. D., and Rosenstock, L. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. *Occup.Environ.Med*. 1999;56[2], 93-105.

Deschamps, D., Geraud, C., and Dally, S. Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 2001;74[4], 285-288.

Dick, F., Semple, S., Osborne, A., Soutar, A., Seaton, A., Cherrie, J. W., Walker, L. G., and Haites, N. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. *QJM.* 2002;95[6], 379-387.

Dick, F., Semple, S., Soutar, A., Osborne, A., Cherrie, J. W., and Seaton, A. Is colour vision impairment associated with cognitive impairment in solvent exposed workers?. *Occup.Environ.Med.* 2004;61[1], 76-78.

Dick, F. D., Bourne, V. J., Semple, S. E., Fox, H. C., Miller, B. G., Deary, I. J., and Whalley, L. J. Solvent exposure and cognitive ability at age 67: a follow-up study of the 1947 Scottish Mental Survey. *Occup.Environ.Med.* 2010;67[6], 401-407.

Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, European Commission. 2009; Information notices on occupational diseases: A guide to diagnosis. Annex I 135, 150-152.

Edling, C., Ekberg, K., Ahlborg, G., Jr., Alexandersson, R., Barregard, L., Ekenvall, L., Nilsson, L., and Svensson, B. G. Long-term follow up of workers exposed to solvents. *Br.J.Ind.Med.* 1990;47[2], 75-82.

Edling, C., Anundi, H., Johanson, G., and Nilsson, K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br.J.Ind.Med.* 1993;50[9], 843-850.

Egeland Jens. Simulering og aggravering av nevrokognitiv funksjonssvikt. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, [Vol 45, nummer 9](#), 2008, side 1116-1123.

Egeland, J (2010) Nevropsykologer er norgesmeste i testbruk, men bruker vi valide og pålitelige metoder. *Nevropsykologi*.

Ekberg, K., Barregard, L., Hagberg, S., and Sallsten, G. Chronic and acute effects of solvents on central nervous system functions in floorlayers. *Br.J.Ind.Med.* 1986;43[2], 101-106.

Ellingsen, D.G., Lorentzen, P., Langård, S. A neuropsychological study of patients exposed to organic solvents. *Int.J.Occup.Environ.Health.* 1997;3[3], 177-183.

Elofsson, S. A., Gamberale, F., Hindmarsh, T., Iregren, A., Isaksson, A., Johnsson, I., Knave, B., Lydahl, E., Mindus, P., Persson, H. E., Philipson, B., Steby, M., Struwe, G., Soderman, E., Wennberg, A., and Widen, L. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed care and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand.J.Work Environ.Health.* 1980;6[4], 239-273.

Escalona, E., Yanes, L., Feo, O., and Maizlish, N. Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to organic solvent mixtures. *Am.J.Ind.Med.* 1995;27[1], 15-27.

- Eskelinen, L., Luisto, M., Tenkanen, L., and Mattei, O. Neuropsychological methods in the differentiation of organic solvent intoxication from certain neurological conditions. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 1986;8[3], 239-256.
- Fallas, C., Fallas, J., Maslard, P., and Dally, S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br.J.Ind.Med.* 1992;49[10], 679-682.
- Ferroni, C., Selis, L., Mutti, A., Folli, D., Bergamaschi, E., and Franchini, I. Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology.* 1992;13[1], 243-247.
- Fidler, A. T., Baker, E. L., and Letz, R. E. Neurobehavioural effects of occupational exposure to organic solvents among construction painters. *Br.J.Ind.Med.* 1987;44[5], 292-308.
- Fiedler, N., Weisel, C., Lynch, R., Kelly-McNeil, K., Wedeen, R., Jones, K., Udasin, I., Ohman-Strickland, P., and Gochfeld, M. Cognitive effects of chronic exposure to lead and solvents. *Am.J.Ind.Med.* 2003;44[4], 413-423.
- Flodin, U., Edling, C., and Axelson, O. Clinical studies of psychoorganic syndromes among workers with exposure to solvents. *Am.J.Ind.Med.* 1984;5[4], 287-295.
- Flodin, U., Ekberg, K., and Andersson, L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br.J.Ind.Med.* 1989;46[11], 805-808.
- Foo, S. C., Ngim, C. H., Salleh, I., Jeyaratnam, J., and Boey, K. W. Neurobehavioral effects in occupational chemical exposure. *Environ.Res.* 1993;60[2], 267-273.
- Foo, S. C., Lwin, S., Chia, S. E., and Jeyaratnam, J. Chronic neurobehavioural effects in paint formulators exposed to solvents and noise. *Ann.Acad.Med.Singapore.* 1994;23[5], 650-654.
- Gericke, C., Hanke, B., Beckmann, G., Baltes, M. M., Kuhl, K. P., and Neubert, D. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology.* 15-11-2001;168[2], 185-209.
- Godderis, L., Maertens, N., de Gelder, V., De Lamper, A., De Ruyck, K., Vernimmen, M., Bulterys, S., Moens, G., Thierens, H., and Viaene, M. K. Genetic susceptibility in solvent induced neurobehavioral effects. *Neurotox.Res.* 2010;17[3], 268-278.
- Gong, Y., Kishi, R., Kasai, S., Katakura, Y., Fujiwara, K., Umemura, T., Kondo, T., Sato, T., Sata, F., Tsukishima, E., Tozaki, S., Kawai, T., and Miyama, Y. Visual dysfunction in workers exposed to a mixture of organic solvents. *Neurotoxicology.* 2003;24[4-5], 703-710.
- Gregersen, P., Angelso, B., Nielsen, T. E., Norgaard, B., and Uldal, C. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: an occupational, neuropsychological, and neurological investigation. *Am.J.Ind.Med.* 1984;5[3], 201-225.

- Gregersen, P., Klausen, H., and Elsnab, C. U. Chronic toxic encephalopathy in solvent-exposed painters in Denmark 1976-1980: clinical cases and social consequences after a 5-year follow-up. *Am.J.Ind.Med.* 1987;11[4], 399-417.
- Gregersen, P. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: two controlled follow-up studies after 5.5 and 10.6 years. *Am.J.Ind.Med.* 1988;14[6], 681-701.
- Greve, K. W., Bianchini, K. J., Black, F. W., Heinly, M. T., Love, J. M., Swift, D. A., and Ciota, M. Classification accuracy of the Test of Memory Malingering in persons reporting exposure to environmental and industrial toxins: Results of a known-groups analysis. *Arch.Clin.Neuropsychol.* 2006;21[5], 439-448.
- Grosch, J. W., Neale, A. V., and Demers, R. Y. Neurobehavioral and health-related deficits in solvent-exposed painters. *Am.J.Ind.Med.* 1996;30[5], 623-632.
- Gupta, B. N., Kumar, P., and Srivastava, A. K. An investigation of the neurobehavioural effects on workers exposed to organic solvents. *J.Soc.Occup.Med.* 1990;40[3], 94-96.
- Heaton R K, Grant I. & Matthews CG. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1991.
- Heaton R K, Miller W, Taylor M, Grant I (2004) Revised Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically Adjusted Neuropsychological Norms for African American and Caucasian Adults, Professional Manual. PAR.
- Hanninen, H., Antti-Poika, M., and Savolainen, P. Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1987;59[5], 475-483.
- Hooisma, J., Hanninen, H., Emmen, H. H., and Kulig, B. M. Behavioral effects of exposure to organic solvents in Dutch painters. *Neurotoxicol.Teratol.* 1993;15[6], 397-406.
- Huang, C. C., Shih, T. S., Cheng, S. Y., Chen, S. S., and Tchen, P. H. n-Hexane polyneuropathy in a ball-manufacturing factory. *J.Occup.Med.* 1991;33[2], 139-142.
- Iregren, A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav.Toxicol.Teratol.* 1982;4[6], 695-701.
- Jegaden, D., Amann, D., Simon, J. F., Habault, M., Legoux, B., and Galopin, P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1993;64[7], 527-531.
- Jensen, P. B., Nielsen, P., Nielsen, N. O., Olivarius, B. D., and Hansen, J. H. [Chronic toxic encephalopathy following occupational exposure to organic solvents. The course after cessation of exposure illustrated by a neurophysiological follow-up study]. *Ugeskr.Laeger.* 30-4-1984;146[18], 1387-1390.

- Johnson, A. C., Morata, T. C., Lindblad, A. C., Nylen, P. R., Svensson, E. B., Krieg, E., Aksentijevic, A., and Prasher, D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise.Health.* 2006;8[30], 45-57.
- Jordan, C. M., Whitman, R. D., and Harbut, M. Memory deficits and industrial toxicant exposure: a comparative study of hard metal, solvent and asbestos workers. *Int.J.Neurosci.* 1997;90[1-2], 113-128.
- Juntunen, J., Hupli, V., Hernberg, S., and Luisto, M. Neurological picture of organic solvent poisoning in industry. A retrospective clinical study of 37 patients. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1980;46[3], 219-231.
- Karlson, B., Osterberg, K., and Orbaek, P. Euroquest: the validity of a new symptom questionnaire. *Neurotoxicology.* 2000;21[5], 783-789.
- Kaukiainen, A., Hyvarinen, H. K., Akila, R., and Sainio, M. Symptoms of chronic solvent encephalopathy: Euroquest questionnaire study. *Neurotoxicology.* 2009;30[6], 1187-1194.
- Kaukiainen, A., Akila, R., Martikainen, R., and Sainio, M. Symptom screening in detection of occupational solvent-related encephalopathy. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 2009;82[3], 343-355.
- Keski-Santti, P., Kaukiainen, A., Hyvarinen, H. K., and Sainio, M. Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995-2007: incidence and exposure. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 2010;83[6], 703-712.
- Kiesswetter, E., Sietmann, B., and Seeber, A. Standardization of a questionnaire for neurotoxic symptoms. *Environ.Res.* 1997;73[1-2], 73-80.
- Kilburn, K. H. Neurobehavioral and respiratory findings in jet engine repair workers: A comparison of exposed and unexposed volunteers. *Environ.Res.* 1999;80[3], 244-252.
- Kishi, R., Harabuchi, I., Katakura, Y., Ikeda, T., and Miyake, H. Neurobehavioral effects of chronic occupational exposure to organic solvents among Japanese industrial painters. *Environ.Res.* 1993;62[2], 303-313.
- Laire, G., Viaene, M. K., Veulemans, H., Masschelein, R., and Nemery, B. Nocturnal oxygen desaturation, as assessed by home oximetry, in long-term solvent-exposed workers. *Am.J.Ind.Med.* 1997;32[6], 656-664.
- Lash, A. A., Becker, C. E., So, Y., and Shore, M. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans?. *Br.J.Ind.Med.* 1991;48[6], 418-426.
- Lauvrak V, Harboe I, Aaserud O, Andorsen GS, Bast-Pettersen R, Olsen R, Skogen U, Sundal E, Troland K, Svendsen MV, Sørstrand P, Thorud S, Norderhaug IN. Rapport fra Kunnskapscenteret nr 22 - 2009. ISBN 978-82-8121-287-9 ISSN 1890-1298

Lee, D. H., Park, I. G., Kim, J. H., Lee, Y. H., Kim, D., and Kang, S. K. Neurobehavioral changes in shoe manufacturing workers. *Neurotoxicol.Teratol.* 1998;20[3], 259-263.

Lee, S. H. and Lee, S. H. A study on the neurobehavioral effects of occupational exposure to organic solvents in Korean workers. *Environ.Res.* 1993;60[2], 227-232.

Leira HL, Austrheim H, Wannag A. Løysmiddelkader meldt arbeidstilsynet 1985-2005. *Ramazzini* 2006;4: 4-5.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004) *Neuropsychological Assessment*, Fourth Edition. Oxford University Press.

Lindgren, M., Osterberg, K., Orbaek, P., and Rosen, I. Solvent-induced toxic encephalopathy: electrophysiological data in relation to neuropsychological findings. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 1997;19[5], 772-783.

Lindstrom, K. Changes in psychological performances of solvent-poisoned and solvent-exposed workers. *Am.J.Ind.Med.* 1980;1[1], 69-84.

Lindstrom, K. and Wickstrom, G. Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 1983;303:81-91.

Linz, D. H., de Garmo, P. L., Morton, W. E., Wiens, A. N., Coull, B. M., and Maricle, R. A. Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. *J.Occup.Med.* 1986;28[2], 119-125.

LoSasso, G. L., Rapport, L. J., Axelrod, B. N., and Whitman, R. D. Neurocognitive sequelae of exposure to organic solvents and and (meth)acrylates among nail-studio technicians. *Neuropsychiatry Neuropsychol.Behav.Neurol.* 2002;15[1], 44-55.

Lundberg, I., Michelsen, H., Nise, G., Hogstedt, C., Hogberg, M., Alfredsson, L., Almkvist, O., Gustavsson, A., Hagman, M., Herlofson, J., and . Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents. *Scand.J.Work Environ.Health.* 1995;21 Suppl 1:1-44., 1-44.

Lundberg, I., Hogberg, M., Michelsen, H., Nise, G., and Hogstedt, C. Evaluation of the Q16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use. *Occup.Environ.Med.* 1997;54[5], 343-350.

Maizlish, N. A., Langolf, G. D., Whitehead, L. W., Fine, L. J., Albers, J. W., Goldberg, J., and Smith, P. Behavioural evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents. *Br.J.Ind.Med.* 1985;42[9], 579-590.

Meyer-Baron, M., Blaszkewicz, M., Henke, H., Knapp, G., Muttray, A., Schaper, M., and van, Thriel C. The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance : conclusions from epidemiological data. *Neurotoxicology.* 2008;29[3], 349-360.

- Michelsen, H. and Lundberg, I. Neuropsychological verbal tests may lack "hold" properties in occupational studies of neurotoxic effects. *Occup.Environ.Med.* 1996;53[7], 478-483.
- Mikkelsen, S., Jorgensen, M., Browne, E., and Gyldensted, C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. *Acta Neurol.Scand.Suppl.* 1988;118:1-143.
- Mikkelsen, S. Epidemiological update on solvent neurotoxicity. *Environ.Res.* 1997;73[1-2], 101-112.
- Milanovic, L., Spilich, G., Vucinic, G., Knezevic, S., Ribaric, B., and Mubrin, Z. Effects of occupational exposure to organic solvents upon cognitive performance. *Neurotoxicol.Teratol.* 1990;12[6], 657-660.
- Mitran, E., Callender, T., Orha, B., Dragnea, P., and Botezatu, G. Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexanone. *Environ.Res.* 1997;73[1-2], 181-188.
- Moen, B. E., Riise, T., Haga, E. M., and Fossan, G. O. Reduced performance in tests of memory and visual abstraction in seamen exposed to industrial solvents. *Acta Psychiatr.Scand.* 1990;81[2], 114-119.
- Morck, H. I., Winkel, P., and Gyntelberg, F. Health effects of toluene exposure. *Dan.Med.Bull.* 1988;35[2], 196-200.
- Morrow, L. A., Ryan, C. M., Goldstein, G., and Hodgson, M. J. A distinct pattern of personality disturbance following exposure to mixtures of organic solvents. *J.Occup.Med.* 1989;31[9], 743-746.
- Morrow, L. A., Ryan, C. M., Hodgson, M. J., and Robin, N. Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *J.Occup.Med.* 1990;32[5], 444-450.
- Morrow, L. A., Ryan, C. M., Hodgson, M. J., and Robin, N. Risk factors associated with persistence of neuropsychological deficits in persons with organic solvent exposure. *J.Nerv.Ment.Dis.* 1991;179[9], 540-545.
- Morrow, L. A., Robin, N., Hodgson, M. J., and Kamis, H. Assessment of attention and memory efficiency in persons with solvent neurotoxicity. *Neuropsychologia.* 1992;30[10], 911-922.
- Morrow, L. A., Kamis, H., and Hodgson, M. J. Psychiatric symptomatology in persons with organic solvent exposure. *J.Consult Clin.Psychol.* 1993;61[1], 171-174.
- Morrow, L. A., Steinhauer, S. R., Condray, R., and Hodgson, M. Neuropsychological performance of journeymen painters under acute solvent exposure and exposure-free conditions. *J.Int.Neuropsychol.Soc.* 1997;3[3], 269-275.
- Muijser, H., Geuskens, R. B., Hooisma, J., Emmen, H. H., and Kulig, B. M. Behavioral effects of exposure to organic solvents in carpet layers. *Neurotoxicol.Teratol.* 1996;18[4], 455-462.

Myers, J. E., Nell, V., Colvin, M., Rees, D., and Thompson, M. L. Neuropsychological function in solvent-exposed South African paint makers. *J.Occup.Environ.Med.* 1999;41[11], 1011-1018.

Nasterlack, M., Dietz, M. C., Frank, K. H., Hacke, W., Scherg, H., Schmittner, H., Stelzer, O., Zimmer, A., and Triebig, G. A multidisciplinary cross-sectional study on solvent-related health effects in painters compared with construction workers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1999;72[4], 205-214.

Nell, V., Myers, J., Colvin, M., and Rees, D. Neuropsychological assessment of organic solvent effects in South Africa: test selection, adaptation, scoring, and validation issues. *Environ.Res.* 1993;63[2], 301-318.

Neubert, D., Gericke, C., Hanke, B., Beckmann, G., Baltus, M. M., Kuhl, K. P., Bochert, G., and Hartmann, J. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology.* 15-11-2001;168[2], 159-183.

Ng, T. P., Ong, S. G., Lam, W. K., and Jones, G. M. Neurobehavioural effects of industrial mixed solvent exposure in Chinese printing and paint workers. *Neurotoxicol.Teratol.* 1990;12[6], 661-664.

Ng, T. P., Lim, L. C., and Win, K. K. An investigation of solvent-induced neuro-psychiatric disorders in spray painters. *Ann.Acad.Med.Singapore.* 1992;21[6], 797-803.

Niklasson, M., Moller, C., Odkvist, L. M., Ekberg, K., Flodin, U., Dige, N., and Skoldestig, A. Are deficits in the equilibrium system relevant to the clinical investigation of solvent-induced neurotoxicity? *Scand.J.Work Environ.Health.* 1997;23[3], 206-213.

Nilson, L., Barregard, L., and Backman, L. Neuropsychological deficits in patients diagnosed with chronic toxic encephalopathy: which tests are most discriminative? *Appl.Neuropsychol.* 1996;3[3-4], 140-146.

Nilson, L. N., Sallsten, G., Hagberg, S., Backman, L., and Barregard, L. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup.Environ.Med.* 2002;59[1], 49-57.

Nordling, Nilson L., Barregard, L., Sallsten, G., and Hagberg, S. Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 2007;81[1], 69-79.

Nordling, Nilson L., Karlson, B., Nise, G., Malmberg, B., and Orbaek, P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers – a 20-year follow-up. *Neurotoxicol.Teratol.* 2010;32[6], 620-626.

Olson, B. A., Gamberale, F., and Gronqvist, B. Reaction time changes among steel workers exposed to solvent vapors. A longitudinal study. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1981;48[3], 211-218.

Orbaek, P., Risberg, J., Rosen, I., Haeger-Aronsen, B., Hagstadius, S., Hjortsberg, U., Regnell, G., Rehnstrom, S., Svensson, K., and Welinder, H. Effects of long-term exposure to solvents in the paint

industry. A cross-sectional epidemiologic study with clinical and laboratory methods. *Scand.J.Work Environ.Health.* 1985;11 Suppl 2:1-28., 1-28.

Orbaek, P., Lindgren, M., Olivecrona, H., and Haeger-Aronsen, B. Computed tomography and psychometric test performances in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls. *Br.J.Ind.Med.* 1987;44[3], 175-179.

Orbaek, P. and Lindgren, M. Prospective clinical and psychometric investigation of patients with chronic toxic encephalopathy induced by solvents. *Scand.J.Work Environ.Health.* 1988;14[1], 37-44.

Orbaek, P. and Nise, G. Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am.J.Ind.Med.* 1989;16[1], 67-77.

Osterberg, K., Orbaek, P., Karlson, B., Bergendorf, U., and Seger, L. A comparison of neuropsychological tests for the assessment of chronic toxic encephalopathy. *Am.J.Ind.Med.* 2000;38[6], 666-680.

Pfister, E., Bockelmann, I., Darius, S., and Wurthmann, C. [Inclusion of psychopathologic methods for diagnosis of early neurotoxic effects from lead and organic solvent mixtures]. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 1999;67[10], 435-440.

Rajan B, Alesbury R, Carton B, Gerin M, Litske H, Marquart H, Olsen E, Scheffers T, Stamm R, Woldbæk T. European proposal for core information for the storage and exchange of workplace exposure measurements on chemical agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1997;12:31-39.

Rasmussen, K., Jeppesen, H. J., and Sabroe, S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Am.J.Ind.Med.* 1993;23[5], 779-792.

Ratzon, N. Z., Derazne, E., and Sculsky, M. Part II: the effect of long-term exposure to organic solvents on senso-motor skills: a cross sectional study. *Work.* 1999;12[2], 159-164.

Reinvang, I., Borchgrevink, H. M., Aaserud, O., Lie, V., Malt, U. F., Nakstad, P., Larsson, P. G., and Gjerstad, L. Neuropsychological findings in a non-clinical sample of workers exposed to solvents. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1994;57[5], 614-616.

Rouch, I., Wild, P., Fontana, J. M., and Chouaniere, D. Evaluation of the French version of EUROQUEST: a questionnaire for neurotoxic symptoms. *Neurotoxicology.* 2003;24[4-5], 541-546.

Ruijten, M. W., Hooisma, J., Brons, J. T., Habets, C. E., Emmen, H. H., and Muijser, H. Neurobehavioral effects of long-term exposure to xylene and mixed organic solvents in shipyard spray painters. *Neurotoxicology.* 1994;15[3], 613-620.

Russel, E. W. (1995). The accuracy of automated and clinical detection of brain damage and lateralization in neuropsychology. *Neuropsychology Review*, 5: 1-68.

Ryan, C. M., Morrow, L. A., and Hodgson, M. Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. *Am.J.Psychiatry*. 1988;145[11], 1442-1445.

Saddik, B., Williamson, A., Black, D., and Nuwayhid, I. Neurobehavioral impairment in children occupationally exposed to mixed organic solvents. *Neurotoxicology*. 2009;30[6], 1166-1171.

Saretto, G., Oliveira, F. C., Kato, M., Reis, E. J., Castro, R. C., Dorigatti, F., Camerino, D., and Gilioli, R. Exposure to organic solvents and its effects on the central nervous system in workers of the Camaçari petrochemical complex in Brazil. *G.Ital.Med.Lav.Ergon*. 1997;19[3], 66-71.

Seeber, A., Schaper, M., Zupanic, M., Blaszkewicz, M., Demes, P., Kiesswetter, E., and van, Thriel C. Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*. 2004;77[1], 1-9.

Seeber, A., Bruckner, T., and Triebig, G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*. 2009;82[8], 969-984.

Sethre, T., Laubli, T., Hangartner, M., Berode, M., and Krueger, H. Isopropanol and methylformate exposure in a foundry: exposure data and neurobehavioural measurements. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*. 2000;73[8], 528-536.

Sparks, P. J., Simon, G. E., Katon, W. J., Altman, L. C., Ayars, G. H., and Johnson, R. L. An outbreak of illness among aerospace workers. *West J.Med*. 1990;153[1], 28-33.

Sparks, P. J., Ayars, G. H., Simon, G. E., Katon, W. J., Altman, L. C., and Johnson, R. L. Depression and panic attacks related to phenol-formaldehyde composite material exposure in an aerospace manufacturing plant. *Allergy Proc*. 1991;12[6], 389-393.

Spurgeon, A. The validity and interpretation of neurobehavioral data obtained in studies to investigate the neurotoxic effects of occupational exposure to mixtures of organic solvents. Contract Research Report No. 355. Project Report. HSE Books. 2001

Spurgeon, A. A review of the literature relating to the chronic neurobehavioural effects of occupational exposure to organic solvents. 2002. University of Birmingham.

Spurgeon, A., Gray, C. N., Sims, J., Calvert, I., Levy, L. S., Harvey, P. G., and Harrington, J. M. Neurobehavioral effects of long-term occupational exposure to organic solvents: two comparable studies. *Am.J.Ind.Med*. 1992;22[3], 325-335.

Spurgeon, A., Glass, D. C., Calvert, I. A., Cunningham-Hill, M., and Harrington, J. M. Investigation of dose related neurobehavioural effects in paintmakers exposed to low levels of solvents. *Occup.Environ.Med*. 1994;51[9], 626-630.

- Spurgeon, A. Watching paint dry: organic solvent syndrome in late-twentieth-century Britain. *Med.Hist.* 2006;50[2], 167-188.
- Stoye, D. Solvents. In: *Paints, Coatings and Solvents*, 2nd Completely Revised Edition, Wiley-VCH 1998, Werner Freitag and Dieter Stoye (Eds) ISBN-10: 3527288635.
- Stollery, B. T. Long-term cognitive sequelae of solvent intoxication. *Neurotoxicol.Teratol.* 1996;18[4], 471-476.
- Struwe, G., Mindus, P., and Jonsson, B. Psychiatric ratings in occupational health research: a study of mental symptoms in lacquerers. *Am.J.Ind.Med.* 1980;1[1], 23-30.
- Struwe, G., Knave, B., and Mindus, P. Neuropsychiatric symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel --a combined epidemiological and casuistic study. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 1983;303:55-67.
- Struwe, G. and Wennberg, A. Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvents--results of a differential epidemiological study. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 1983;303:68-80.
- Tombaugh TM. TOMM Test of Memory Malingering Manual. Toronto: Multi Health Systems, 1996.
- Triebig, G., Bestler, W., Baumeister, P., and Valentin, H. [Neurotoxicity of workplace substances. IV. Determination of motor and sensory nerve conduction velocity in persons exposed to solvent mixtures]. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1983;52[2], 139-150.
- Triebig, G., Claus, D., Csuzda, I., Druschky, K. F., Holler, P., Kinzel, W., Lehrl, S., Reichwein, P., Weidenhammer, W., Weitbrecht, W. U., and . Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in paints and lacquers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1988;60[4], 233-241.
- Triebig, G., Barocka, A., Erbguth, F., Holl, R., Lang, C., Lehrl, S., Rechlin, T., Weidenhammer, W., and Weltle, D. Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 1992;64[5], 361-372.
- Triebig, G., Nasterlack, M., Hacke, W., Frank, K. H., and Schmittner, H. Neuropsychiatric symptoms in active construction painters with chronic solvent exposure. *Neurotoxicology.* 2000;21[5], 791-794.
- Triebig, G. and Hallermann, J. Survey of solvent related chronic encephalopathy as an occupational disease in European countries. *Occup.Environ.Med.* 2001;58[9], 575-581.
- Tripathi, S. R., Bhattacharya, S. K., and Kashyap, S. K. Neurobehavioural changes in workshop painters of a public transport network. *J.Hum.Ergol.(Tokyo).* 1995;24[2], 153-160.
- Troland K., Krüger K., Leira L. and Aaserud O. Oppsummering fra løsemiddelseminaret i Bergen 16. – 17. april 1997. Ramazzini, 1997.

Tsai, S. Y. and Chen, J. D. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level styrene. *Neurotoxicol.Teratol.* 1996;18[4], 463-469.

Tsai, S. Y., Chen, J. D., Chao, W. Y., and Wang, J. D. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. *Environ.Res.* 1997;73[1-2], 146-155.

Tvedt B, Gramstad A. Referat fra seminar om metoder i løsemiddelforskning 25-27-11.86. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 1987|;24:44-46.

Tvedt, B., Skyberg, K., and Berstad, J. Chronic toxic encephalopathy among house painters with disability. *J.Oslo.City Hosp.* 1989;39[6-7], 74-80.

Valciukas, J. A., Lilis, R., Singer, R. M., Glickman, L., and Nicholson, W. J. Neurobehavioral changes among shipyard painters exposed to solvents. *Arch.Environ.Health.* 1985;40[1], 47-52.

van der Hoek, J. A., Verberk, M. M., and Hageman, G. Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review. *Int.Arch.Occup.Environ.Health.* 2000;73[6], 362-368.

van Hout, M. S., Schmand, B., Wekking, E. M., Hageman, G., and Deelman, B. G. Suboptimal performance on neuropsychological tests in patients with suspected chronic toxic encephalopathy. *NeuroToxicology.* 2003;24[4-5], 547-551.

van Valen E., Wekking, E., van der, Laan G., Sprangers, M., and van, Dijk F. The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review. *NeuroToxicology.* 2009;30[6], 1172-1186.

van Valen Evelien, Christoph van Thriel, Ritva Akila, Linda Nordling Nilson, Rita Bast-Pettersen, Markku Sainio, Frank van Dijk, Gert van der Laan, Maarten Verberk, Ellie Wekking. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *NeuroToxicology* 2012;33, 710-726.

Verberk, M.M., van der Hoek. J., van Valen, E. et al. Decision rules for assessment of chronic solvent-induced encephalopathy: Results in 2370 patients. *NeuroToxicology* 2012;33, 742-752.

Viaene, M., Veulemans, H., and Masschelein, R. Experience with a vocabulary test for workers previously and still exposed to styrene. *Scand.J.Work Environ.Health.* 1998;24[4], 308-311.

Viaene, M. K., Pauwels, W., Veulemans, H., Roels, H. A., and Masschelein, R. Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup.Environ.Med.* 2001;58[2], 103-112.

Visser, I., Lavini, C., Booij, J., Reneman, L., Majoie, C., de Boer, A. G., Wekking, E. M., de Joode, E. A., van der, Laan G., van Dijk, F. J., Schene, A. H., and Den Heeten, G. J. Cerebral impairment in chronic solvent-induced encephalopathy. *Ann.Neurol.* 2008;63[5], 572-580.

White, R. F., Robins, T. G., Proctor, S., Echeverria, D., and Rocskay, A. S. Neuropsychological effects of exposure to naphtha among automotive workers. *Occup. Environ. Med.* 1994;51[2], 102-112.

Winchester, R. V. and Madjar, V. M. Solvent effects on workers in the paint, adhesive and printing industries. *Ann. Occup. Hyg.* 1986;30[3], 307-317.

World Health Organization. Organic solvents and the central nervous system. Chapter 3; Assessment of neurological and psychological deficits. Copenhagen: WHO, 1985.

<http://www.nav.no/rettskildene/Rundskriv/%C2%A7+13-4+Yrkessykdommer+som+likestilles+med+yркesskade.148027.cms>

Österberg, K., Ørbæk, P., Karlson, B., Bergendorf, U. & Seger, L. (2000). A comparison of neuro-psychological tests for the assessment of chronic toxic encephalopathy. *Am.J.Ind.Med.* 38, 666-680.

10. Vedlegg

Vedlegg I

Tabellen viser hvilke løsemidler som er vurdert i artiklene. De ulike løsemidlene sine grenseverdier for yrkeseksponering i ulike land oppgitt sammen med årstall. I tilknytning til hvert løsemiddel er det oppgitt **CAS-nummer** (*engelsk: CAS registry number*). CAS-nummer er unike, numeriske identifikasjonskoder for kjemiske forbindelser.

Løsemiddel CAS-nr	Norge 2011 ppm (mg/m ³)	Finland ^{1,2} 005 ppm (mg/m ³)	Tyskland ² (AGS) 2006 ppm/ ml/ m ³ (mg/m ³)	England ^{3,7} 2002 ppm (mg/m ³)	Frank- rike ⁴ 2011 ppm (mg/m ³)	Sør-Afrika ⁵ og USA ⁶ Bruker ACGIH, 2011 ppm (mg/m ³)	Sverige 1978 ^{8,9} ppm (mg/m ³)	Koreans keTLV 1993 ¹⁰ ppm (mg/m ³)
Toluen 108-88-3	25 (94)	50 (190)	50 (190)	50 (191) ³	50 (192)	20 ^{5,6}	80	100
Xylen Isomerblanding 1330-20-7	25 (108)	50 (220)	100 (440)	50 (220) ³		100 ^{5,6}	80	100
2-propanol 67-63-0	100 (245)							
1,1,1-trikloretan 71-55-6	50 (270)						70	
1-metoksy-2- propanol 107-98-2	50 (80)							
Styren 100-42-5	25 (105)	20 (86)					40	
Diklormetan 75-09-2	15 (50)			100 (350) ³				
2-ethoxyethanol 110-80-5	5 (18) HR							
2-etoksyetylacetat 111-15-9	5 (27) HR	2 (11)						
4-metylpentan-2- on 108-10-1	25 (105) H	20 (80)						
Etylacetat 141-76-6	5 (27) HR						300	
Isophorone 78-59-1	5 (25)					TLV-ceiling 5(28) ⁵		
Cellosolve acetate/2- ethoxyethylacetat 111-15-9	5(27) HR					5 (27)		
Butylacetat ^{2,5} 112-07-2	10 (65) H		20 (130)			150 (713) ⁵		
Heksan-2-on 591-78-6	1 (4) H			5 (21) ³				
Butan-1-ol 71-36-3	25 (75)			Short time 50 (154) ³				
Trikloretan/triklor etylen 79-01-6	10 (50)			100 (550) ³		10 ⁵		50

Methyl –etyl- keton 78-93-3	75(220)					200(590) ⁶		200
Acetone 67-64-1	125(29 5)					500 (1188) ⁶		
Methyl isobutyl keton 108-10-1	25(105) H					20 (82) ⁶		
n-hexan 110-54-3	20(72) R					50(176) ⁶		50

1

¹³Orbaek et al., 1985 (de svenske grenseverdiene fra 1982 for de påviste og kvantiterte løsemidlene er oppgitt i artikkelen).

Akila et al 2006 – i tabell Finske OEL fra 2005

²Bockelmann et al. 2002 – i tabell Tyske Arbeitsplatzgrenzwerte fra 2006

³Cherry et al., 1985 – i tabell Engelske OEL fra 2002

⁴Chouaniere et al., 2002 – kun nivå av toulen er benyttet (ikke bruk av summasjonsformelen)

⁵Colvin et al., 1993 – har ikke ACGIH fra 1991 kun 2011

⁶Daniell et al., 1993 – forfatterne benyttet ACGIH sien TLV for beregning av hygienisk effekt, men disse er ikke oppgitt. TLV-verdiene i tabell er fra 2011.

⁷Dick et al., 2002 – spesifikke løsemiddel ikke nevnt i artikkelen

⁸Flodin et al., 1984

⁹Iregren et al., 1982 (antar at grenseverdiene i 1982 i Sverige var tilsvarende det de var i 1978).

¹⁰Lee et al., 1998

¹¹Nasterlack et al., 1999

¹²Nilsson et al., 2010

¹⁴Rasmussen et al., 1993

¹⁵Ruiten, 1994

¹⁶Seeber et al., 2009

¹⁷Tsai et al., 1996

¹⁸Tsai et al., 1997

Vedlegg II

Metodene for eksponeringsestimaterne, basert på beskrivelsene i publikasjonene

	Studiedesign	Metode - kartlegging av eksponering	Detaljert beskrivelse av metode for å kartlegg. av eksponering	Resultat av eksponeringsvurderingen
Akila et al., 2006	Pasient studie. 11 pasienter med diagnosen løsemiddel-skade og 11 kontroller.	Eksponeringsmålinger Historiske data (Hvis det ikke fantes målinger fra arbeidsplassen ble tidligere målinger fra samme type arbeidsplass og samme tidsperiode innhentet fra Register of Industrial Hygiene Measurements of FIOH.)	Hver enkelt arbeidsoppgave ble vurdert ut fra varighet, intensitet, ventilasjon og type åndedrettsvern og bruk av friskluft. Eventuelle toppeksposeringer ble estimert og tatt med i beregning av total eksponering. "Total life time exposure" ble uttrykt som Occupational Exposure Limit years (OELY).	OELY uttrykket et hypotetisk antall år der eksponeringen har vært på nivå med de Finske grenseverdiene. Gjennomsnittlig OELY var 12,2 med SD 5,3. Gjennomsnittlig antall eksponeringsår var 26,6 med SD 4,7 år.
Becker, 1991	Tverrsnitt studie av 1758 pensjonerte flymekanikere.	Flymekanikerne ble tilskrevet og på basis av svarene ble to grupper med høyest og lavest eksponering for løsemidler valgt ut.	Identifikasjonen av de med lavest og høyest eksponering ble basert på arbeidsoppgaver og historiske målinger.	De høyest eksponerte hadde jobbet minimum 6 år i 14 utvalgte stillingskategorier. Gjennomsnittlige nivåer metylenklorid varierte i området 82-236 ppm i årene 1977-1986.
Bockelmann et al., 2002	Tverrsnittstudie. 84 billakkere	Eksponeringsvurdering utført på basis av intervju og målinger	Alle måledata angitt i ml/mm ³ for 6 løsemidler.	Eksponering under German threshold values (GTV) i 2002. Antall eksponeringsår 16±10,7
Cherry et al., 1985	To tverrsnittstudier. Studie A 60 malere, snekkere til kontroller Studie B 63 deltakere, 49 langtidseksponerte, 14 frivillige. Kontroller eksponerte arbeidstaker er på samme arbeidsplass	Begge studiene benyttet samme protokoll. Hver enkelt deltaker fylte ut spørreskjema som registrerte "details of job history". Eksponeringsmålinger	Studie A: Ingen målinger fra skipsverftet. Målinger fra en et annet skipsverft er presentert. Komponenter i malinger og andre kjemikalier er presentert. Forhold slik som ventilasjon og bruk PVU ikke kommentert. Studie B: Regelmessige toluenmålinger	Studie A: Totalt antall år som maler ved skipsverket er brukt "as a crude index of cumulative exposure". Gjennomsn. eksponeringstid var ca. 11,7 år. Studie B: I en asbestfabrikk er det utført målinger av toluen hvert år fra 1970 til 1981 i et område kalt "rubber shed" for 5 arbeidsoppgaver og bakgrunnseksponering. Indeksene og konsentrasjoner for de 6 områdene var: 1=0-100 ppm, 2=100-200 ppm, 3=200-300 ppm, 4=300-400 ppm, 5=400-500 ppm, 6=>500 ppm. For hver arbeidstaker ble det laget en indeks ved hjelp estimatene gitt ovenfor og antall år i et av disse områdene.
Chia, 1993	Tverrsnitt studie blant 19 videotape produsenter.	Målinger av 4 utvalgte løsemidler ble utført i arbeidslokalene.	Løsemidler ble aktivt oppsamlet og prøvene ble analysert mhp etylketon, sykloheksanon, tetrahydrofuran og toluen.	Nivåene sv målte løsemidler var gjennomgående betydelig lavere enn TLV fra ACGIH (1992).
Chouaniere et al., 2002	Tverrsnittstudie Fabrikk A	Intervju der jobbhistorien ble kartlagt samt samt	Toluen eksponering vha : 86 passive (dosimetre) langtidsmålinger i fabrikk A og 145 i fabrikk B. I tillegg	Individuell "Cumulative exposure index" CEI = \sum ppm x antall år pr verksted/avdeling. CEI varierte fra

	(offset) 39 arbeidstaker e Fabrikk B (heliogravure) 89 arbeidstaker e.	personbårene målinger av toluen.	24 individuelle lang-tidsmålinger i fabrikk B i 1981. Intervju ang jobb-historikk, kartlagt varighet og tidl. bruk av nevrotoksiske kjemikalier, varighet av fraværperioder, opplysninger ble sammenholdt med personalarkiv ved bedriftene.	0 til 2353 ppm-år (gj. 392±526). Arbeidstakerne ble ut fra CEI delt inn i 4 grupper. Eksponeringsnivå for begge fabrikkene var ved tidspunkt for datainnsamling 0-27 ppm. Estimert historisk eksponering var 0-179 ppm.
Colvin et al., 1993	Tverrsnittstudie I alt 67 eksponerte	Eksponeringsindeks EI i malingsfabrikken i Sør-Afrika ble beregnet ut fra følgende kriterier: a) Inndeling av bedriften i "homogene" eksponeringssoner. . Det ble tatt målinger i hver sone. b) Detaljert arbeidshistorie for hver arbeidstaker c) Innhenting av historiske målinger	a) Gj.verdi for hvert homogent område. Følgende løsemiddel ble målt metyl-etyl-keton, benzen, trikloroetylen, metyl-isobutyl-keton, toluen, butyl acetat, xylen, cellulose acetat, isoforon og white spirit. b) Detaljert arbeidshistorie fra pr ansatt om type jobb, avdelinger. tidligere eksponeringer c) Historiske målinger fra bedrift brukt til å estimerer: Kronisk eksponering : Total cumulative exposure CE i bedriften for hver person : antall år i en jobb x med hygienisk effekt for hver enkelt jobb i bedriften. CE-resultatet devidert på antall år i fabrikk. Dette kalte de "average lifetime exposure" (ALEXP).	To eksponeringsgrupper en med ALEXP større enn 0,3 som betyr at de har vært eksponert i gj.snitt minst 0.3 ganger additiv effekt for løsemiddel i blanding per år (N=43). Den andre gruppen har et gj.snitt på under 0,3 ganger additiv effekt (N=24). ACGIH sine TLVer er benyttet sannsynligvis fra 1991 da artikkelen ble publisert.
Daniell et al., 1993	Tverrsnittstudie	Eksponeringsmålinger vha 118 passive dosimetre, Spørreskjema som registrerer de vanligste arbeidsoppgavene.	Karosseriarbeidere (i overskriften), mens sttudiegruppen består av malere, maler assistenter og kombinasjonsarbeidere som utfører både karosseriarbeid og maling (metode). Løsemidler er aceton og toluen. Kategorisert i 3 grupper; på grunnlag av nåværende jobbtittel og bijobb tittel Inndeling av grupper ut fra nåværende og historisk eksponering.	Høy nåværende eksponering: 39 malere. Eksponeringsnivå oppgitt som % av TLV-AGGIH 1993 for 6 løsmiddel. %av TLV-ACGIH er ¼ av ACGIH-grenseverdiene.
Daniell, 1999	Tverrsnitt studie av til sammen 89 malere og flymekaniker e. 129 pensjonerte snekkere som kontrollgruppe.	Semikvantitativ vurdering av kumulativ eksponering. Henvist til Fidler et al, for beskrivelse av metode. Fidler A, Baker EI, Lenz RE. Estimation of long-term exposure to mixed solvents from questionnaire data. Br J Ind Med 1987 ;44:133-41	Den studerte gruppen ble vurdert å ha mer enn 10 års eksponering for løsemidler.	Den studerte gruppen ble delt inn i 3 eksponeringsgrupper. Ikke informasjon om spesifikke løsemidler eller absolutte eksponeringsnivåer. Kumulativ eksponeringsindeks = 0.19 blant murere, 3.3 blant malere og 3.7 blant flymekanikere ("average" = henholdsvis 0.04, 0.10 og 0.13).
Deschamps, 2001	Testing av 72 menn fra	Vurdering av eksponering basert på	Målte nivåer av toluen dannet grunnlag for eksponeringsvurdering.	I trykkeriene var eksponeringsnivåene 9-83 ppm

	trykkerier og patologi laboratorier.	aktiv prøvetaking i arbeidslokaler og passive personlig prøvetaking.	Metode ikke beskrevet.	toluen og i patologi laboratoriene var eksponeringsnivåene 184-467 ppm toluen. Nivåene i arbeidsatmosfæren: henholdsvis 9-48 ppm og 50-300 ppm.
Dick et al., 2002	Case-control studie 29 malere, 17 malerassistenter, 21 kombinasjonssarbeidere og 51 i kontrollgruppen.	Kartlegging av eksponeringsnivå ved hjelp av intervju og løsemiddelmålinger.	Detaljert arbeidshistorikk: 78 malere fra slipsverft. Intervju angående : løsemiddelbruk, lokalisering og jobb-kode, endringer arbeidspraksis, utstyr og prosesser samt bruk av PVU. Eksponeringsestimater bygger på intervju, løsemiddelmåling, data fra malingsprodusenten, rekonstruksjon av malers jobbdagbøker	Beregnet indeks AA1 ("average annual intensity of exposure") AA1 basert på intensitet på livstidseksponering delt på antall år i i eksponering, blir uttrykt som brøkdeler av UK sine grenseverdier. AA1 for alle malerne (n=82) var 0,82 ganger OEL (range 0,02-2,2, SD 0,49). Gj.sn. eksponeringstid for malerne er 22,9 år. Gj AA1 for alle ikke-malere var 0,33 OEL (range 0-0,41, SD 0,07. Gj ekspo. – tid for ikke malere var 8,4 år.
Ekberg, 1986	Tverrsnitt studie av 25 gulvleggere og kontroller (case-control)	Bestemmelse av eksponering basert på spørsmål til gulvleggerne og målinger.	Vurdering av eksponering basert på aktiv prøvetaking i perioder på 15-352 minutter i 1970 årene.	Gulvleggerne ble vurdert til å være eksponert for metanol, etanol, toluen, aceton, bensin, etylacetat tilsvarende en additiv faktor i området 4-7.
Elofsson, 1980	Tverrsnitt studie av til sammen 80 bil- og industri malere og 80+80 referenter. (case-control)	Målinger av 20 løsemidler i perioden 1975-77 og som grunnlag for beregning av additiv faktor i 1960 og 1970- årene (også brukt i Iregren, 1982).	Additiv faktor beregnet på grunnlag av målinger og intervjuer om arbeidsoppgaver tilbake i tid. Målinger foretatt i simulerte arbeidssituasjoner viste høyere verdi enn målinger fra arbeidsplasser.	Eksponeringen for løsemidler blant de 80 eksponerte ble estimert til mellom 12 % og 35 % av additiv faktor (1980-normer). I simulert situasjon opptil 80 % av Additiv faktor (bensin). Eksponerte ble stratifisert i 5 aldersgrupper.
Escalona, 1995	Test av 53 menn og 29 kvinner i som utførte ulike limeprosesser i en fabrikk.	Subjektiv bedømmelse av eksponering ved "walk-through" og bedriftsinterne målinger på et senere tidspunkt.	Bedriftsinterne målinger ble foretatt flere måneder etter "walk-through". Forfatterne rapporterte bruk av verneutstyr, men at de selv observerte at dette ikke alltid ble benyttet.	Nivåene av løsemidler i 2 ulike områder var 66 % (toluen 58 ppm) og 166 % av TLV (toluen 144 ppm) relatert til ACGIH 1990.
Fallas 1992	Tverrsnitt.		Urinprøver ved slutten av dagen testene ble administrert, analysert for styrenmetabolittene "mandelic acid" (MA) og phenylglyoxylic acid (PGA) vha. high performance liquid kromatografi. Relatert til kreatinin.	
Flodin et al., 1984	Pasienter	Intervju og målinger	Intervjuet ang hvilke stoffer i eksponering, varighet og intensitet av eksponering. Personlige målinger ble tatt av pågående eksponering av 27 pasienter. Eksponering ble	Løsemiddeldiagnose. Eksponerings tid minst 9 år, 23,7 år meddaglig eksponering . Hygienisk effekt var 1,5-3. Begynnende løsemiddelskade

			estimert ut fra frekvens og akutt symptomer slik som akutt hodepine, kvalme, ekstrem tretthet og forstyrret bevissthet unormale fenomener I direkte tilknytning til eksponering.	Eksponeringstid minimum 3 år gj. og minst 20,5 år i daglig eksponering. Hygienisk effekt var 0,7-2. Pasienter som ikke fikk diagnosen løsemiddelskade eksponeringstid på 15 år. Hygienisk effekt var 0,01-8.
Flodin, 1989	Tverrsnitt studie av menn eksponert 6-21 år for styrene	Målinger av styren i arbeidsatmosfæren.	Flere målinger i perioden 1976-87.	Konsentrasjonsnivåene estimert til 125 mg m ⁻³ styren i årene 1976-80 og 50 mg m ⁻³ styren i perioden 1980-87.
Godderis, 2010	Tverrsnitt studie. 144 farmasøytisk. produksjons arbeidere, 33 pasienter og 53 refer. (case-control)	Intervju om eksponeringstid og estimering av nivåer av kloroform konsentrasjoner		144 farmasøytiske produksjonarbeidere eksponert i 25-75 måneder for kloroform omkring et nivå på 10 mg m ⁻³ .
Iregren et al., 1982	Tverrsnittstudie Case-control ?	Data: a) Historiske målinger fra trykkeriet. b) Målinger fra "tilsvarende" bransje er brukt som surugatmålinger	To eksponerte grupper 34 trykkere som arbeidet med dytrykk (eksponert for toluen). Historiske måldata fra perioden 1974-79 viste en nedgang fra 150 ppm toluen til 50 ppm. 34 sprøytemalere (blandingseksponering). Husmalere og sprøytemalere sin eksponering vurdert ut fra målinger utført på billakkerere og industrimalere	Antall eksponeringsår for trykkere mean=16,3 år, SD=10,4, min 3 og max 32. Gjennomsnittlig eksponering for toluen rundt TLV for toluen (som var 80 ppm i 1982). Antall eksponeringsår for sprøytemalere mean=18, SD=11,8, range -38. Additiv faktor for blandingseksponering < 30% av additiv faktor (grenseverdiene i Sverige, 1982)
Iregren, 1982	Tverrsnitt studie av 34 malere og 38 trykkere		Additiv faktor ble kalkulert for trykkerne, mens eksponeringen blant malerne ble vurdert å være på samme nivå som i studien til Elofsson, 1980.	Trykkerne ble vurdert til å være eksponert i området 12-30 % av TLV (ACGIH, 1980) over en periode på 16.4 år, mens malerne ble vurdert til å være eksponert på samme nivå i 18 år.
Jegaden 1993	N=60 E=30 K=30	Første test mandag etter to eksponeringsfrie dager.	a) Urinprøver kl. 8 og 16, analysert for styrenmetabolittene "mandelic acid" og phenylglyoxylic acid vha. gasskromatografi. Relatert til kreatinin. b) Gass-"badge" kl. 8 til 16. c) Styrenkonsentrasjon kontinuerlig målt på hver arbeidsstasjon, vha. "prober" tilknyttet "atomic" massepektrometer. Eksponeringsnivå for arbeidsstokken	Styrenkonsentrasjoner: 22,68ppm (min-max: 4-55ppm) Urinmetabolitter: Morgen: 37.6mg/g kreatinin (min-max: 0-165mg/g kreatinin) Ettermiddag: 574.8mg/g kreatinin (min-max: 90-2180mg/g kreatinin) Urinmetabolitter 254 prøver 43 uker: 721.85 mg/g kreatinin (CI 610-833 mg/g kreatinin),

			estimert ved å beregne gj.sn.av 254 prøver av styrenmetabolitter i urin tatt en gang ukentlig, hver torsdag ettermiddag i løpet av 43 uker, fra seks tilfeldig utvalgte arbeidere hver uke.	svarende til 30 ppm styren. 20% av prøvene tilsvarte over 50ppm styreneksponering
Laire, 1997	Tverrsnitt studie av 21 ansatte i offset trykkerier	Intervjuer om varighet av eksponering og bruk av verneutstyr. Målt nivåer ved en anledning.	Aktiv prøvetaking og analyser av 25 ulike løsemidler i 5 områder hvor det foregikk offset trykking.	Betydelig variasjoner både i nivåer og type løsemidler. Personer med minst 2 års eksponering for et nivå på 15-97 % av TLV (ACGIH, 1992) inkludert.
Lee et al., 1998	Tverrsnittstudie	Personbårne 8-timers målinger	40 kvinnelige skoarbeidere minst 5 år i skoindustrien, avd for liming av inner-og yttersåle n=22, avde for ramme prod (18) Tre ulike ekspo.indekse:a)nåværende avd b) eksponeringstid = antall arbeidsår ved fabrikken c) Current exposure CEE = eksponeringstid for prosessen x gj.snittlig kons. nåværende eksponering.	Additiv faktor viste 0,46-0,71 (0,56±0,11) på ramme-prod og 1,83-2,39 (2,10±0,25) på limeavd. Additiv faktor (koreanske TLV,1993) 100 ppm toluen, 200 ppm metyl etyl keton, 50 ppm n-hexan, 300 ppm cykloheksan, 200 ppm dikloretylene, 50 ppm trikloretylen, 10 ppm benzen og 100 ppm xylene
Lundberg, 1995	Tverrsnitt studie av 135 malere og 71 snekkere	Estimeringa av eksponering basert på intervjuer omkring arbeidsforhold og bruk av løsemidler.	Eksponeringsintensitet inndelt i 3 perioder. Kumulativ dose estimert på basis av en semikvantitativ konstruert algoritme (" <i>exposure limit month formula</i> "). Eksponering ved additiv faktor = 1 i et år = 12 <i>exposure limit month</i> .	Kumulativ eksponering blant snekkerne ble estimert til under 50 " <i>exposure limit month</i> ". Malere eksponert for et nivå på 55-438 <i>exposure limit month</i> . Malere inndelt i 3 eksponeringsnivåer. Ikke informasjon om absolutte konsentrasjoner eller doser.
Lundberg, 1997	Tverrsnitt studie av malere og snekkere	Estimeringa av eksponering basert på intervjuer.	Eksponeringsintensitet inndelt i 3 perioder. Kumulativ eksponering estimert.	Malere inndelt in 3 eksponeringsnivåer. Ikke informasjon om absolutte konsentrasjoner eller doser.
Mikkelsen, 1988	Tverrsnitt studie av 85 malere blant 1746 fagforeningsmedlemmer. 85 murere som kontroll. "Demetia" stratifisering s kriterium.	Eksponering estimert basert på intervju om arbeidsforhold.	Eksponeringsintensitet inndelt i 3 perioder. Kumulativ dose i form av en " <i>solvent exposure index</i> " estimert basert på jobbkategorier, oppgaver, påføringsmetode, forbruk av maling og forbruk av løsemidler.	Median forbruk varierte i området 2-46 liter maling og 3.4 liter løsemidler per dag. Malerne inndelt i 3 eksponeringsgrupper basert på " <i>solvent exposure index</i> ", men ikke informasjon om absolutte konsentrasjoner eller doser. Forfatteren beskriver selv estimatet " <i>a very crude estimate of the true exposure</i> ".
Nasterlack et al., 1999	Tverrsnittstudie	Spørreskjema	Et standardisert spørreskjema med spørsmål om type maling og lakk, bruksfrekvens, påføringsteknikk og forhold ved arbeidsplassen ble brukt til å vurdere eksponering. Spørsmål ble besvart separat for de 12 siste	År i yrket som maler var : 25,7±10,3 (10-46). Indeksen blir ikke angitt eller brukt i analysene.

			måneder (og kalt index for recent exposure, EI) og tiden før kalt (index of chronic exposure, CEI).	
Nilson et al., 2010		Semistrukturerte intervju på telefon eller konsultasjon utført av yrkeshygieniker. Historiske data.	Intervjuene fokuserte på arbeidsoppgaver, kjemisk håndtering og det generelle arbeidsmiljøet gjennom personens hele arbeidsliv. "Time-weighted average (TWA) eksponering estimert fra målerapporter og info ang forebyggende tiltak på arbeidsplassen. Kumulativ løsemiddelekspo beregnet ut fra summen av hygienisk effekt (HE) multiplisert med tid i eksponering	Historisk eksponering for toluen ble 1950 og tidlig på 1960-tallet ca 1500 mg/m ³ .. Eksponeringen var redusert på 1980-tallet (gj.nivå av toluen 43 og 157 mg/ ³) ved to virksheter. Gj.snitt løsemiddeleksponering var 34,8 år (median 36,5 år) Kumulativ løsemiddeleksponering (år x hygienisk effekt): gj. 92, median 102
Orbaek et al., 1985	Tverrsnittsstudie 50 eksponert i malerindustrien og 50 ikke eksponerte kontroller	Intervju. Målinger ved virksomheten og fra samme bransje.	Alle deltakerne ble intervjuet om eksponeringshistorien. Målinger ble supplert med målinger fra andre malingsfabrikker (8-10 fabrikker). Antok at løsemiddeleksponeringen i fabrikken var nær gjennomsnittet på de andre. Gjennomsnittlig eksponering ble beregnet for arbeidsoppgaver og avd i tre tidsperioder henholdsvis før 1969, 1970-75 og etter 1976	Akkumulert løsemiddeldose (pr ansatt) beregnet som sum av ekspo.tid (i år) multiplisert med gj.ekspos.nivå i de tre periodene. Lav ekspo gj.snitt dose 2,6 (1-5), medium ekspo gj.snitt dose 9,9 (6-15), Høy ekspo gj.snitt dose 38,8 (18-69). Det er ikke mulig å regne seg tilbake fra HE x år til år og konsentrasjon.
Rasmussen et al., 1993	99 personer som arbeider med avfetting på metall (har brukt trikloretylen eller 1,2,2-trifluor-1,1,2-trikloreten/CFC 113) fra 72 fabrikker i Danmark er med i studien.	Biologiske målinger	Biologiske målinger av metabolittene til trikloetylen i henholdsvis urin (trikloroeddiksyre, TCA) og i blod (trikloroetanol, TCE). TCA i urin er oppgitt i mg/liter og ikke knyttet opp mot kreatinin. BEI til ACGIH for TCA er 100 mg/g kreatinin.	Kumulativ eksponeringsindeks: antall timer med avfetting/eller direkte eksponering for løsemiddel per uke x antall år med eksponering x 45 arbeidsuker per år. 3 ekspos.grupper med følgende gj.fulltids ekspos.år : 0,5 – 2,1 og 11 år. Kommentar: De fleste CFC 113 eksponerte kom fra samme bedrift der gj. nivå i pustesonene var i størrelsesorden 260-420 ppm (se kommentar nedenfor). I følge ACGIH er kan CFC 113 medføre narkose, kvelning og hjertearytmi og ved oppvarming kan det dannes fosgen. ACGIH TLV-TWA er 1000 ppm og ADN er 500ppm. Trikloetylen har primært effekt på CNS. ACGIH TLV-TWA er 50 ppm og ADN er 10 ppm med anmerkning K.
Ruiten, 1994	28 malere på skipsverft som hovedsakelig	Biologiske målinger Luftmålinger	Biologiske målinger av metylhippursyre (MHA-hovedmetabolitten til xylen). Luftmålinger av komponentene i	Gruppen hadde en gjennomsnittlig eksponeringstid på 16,9 år og gj. Ekspos.nivå ble estimert til 33% av BEI på 1500

	utførte sprøytemaling.		malingene. Åndedrettsvern og hudbeskyttelse ble benyttet ved sprøyting. Eksponering vurdert ut fra dagens nivå Eksponeringsverdi for 5 maleoppgaver er beregnet vha relativ Σ hygienisk effekt. Cumulative Exposure Index (CEI) er beregnet med bakgrunn i de 5 eksponeringskategoriene med, varighet av oppgaver og arbeidshistorie.	mg MHA/ gram kreatinin (BEI, ACGIH, 1986). Kommentar: Det foreligger for lite data til å kvalitetssikre estimering av relativ Σ hygienisk effekt som er beregnet på basis av additiv effekt av løsemiddel i luft og konsentrasjon av metylhippursyre i urin Hygienic effect HE er beregnet for hver enkelt kjemikalie. For hver av kjemikalierne er relative Σ HE beregnet := Σ HE/HE _{xylen} . Ved å multiplisere målt MHA-kons med relative Σ HE kan Σ HE bestemmes
Seeber, 2004	Longitudinell studie av 333 (avtakende til 192) rotasjons trykkere.	Historiske målinger av toluen.	Estimering av eksponering basert på to målinger per år i flere bedrifter.	Eksponeringsnivået ble estimert til 26 ppm i samtid og 45 ppm toluen i fortid.
Seeber et al., 2009	Tverrsnittstudie	Luftmålinger og biologiske målinger.	Nivå av styren er redusert fra 1982/90 (430mg/m ³ tilsvarende 100ppm), til etter 1990/95 (340 mg/m ³ tilsvarende 80 ppm) og 1995 (130 mg/m ³ tilsvarende 30 ppm) som igjen korresponderer til 1,500 → 1,000 → 500mg/L urin mandelsyre (MA) + phenylglyoxylic acid (PGA)	Delt i tre grupper etter nåværende eksponering: ut fra urinmetabolittene MA+PGA; lav <100mg/g kreatinin (n=83), middels 101-500 100mg/g kreatinin (n=101) og høy \geq 501mg/g kreatinin (n=29).
Triebig, 1988	Longitudinell studie over 10 år av 105 malere og 53 kontroller.	Eksponering estimert basert på luftmålinger og yrkeshistorie.	6 ulike løsemidler målt med passive dosimetre på 30 steder i arbeidsatmosfæren. Målingene danner basis for beregning av en kumulativ eksponeringsindeks relatert til de aktuelle tyske MAK-verdier.	Additiv faktor estimert til 57 % av MAK, 1987. Eksponerte inndelt i 5 eksponeringsgrupper. 36 % brukte verneutstyr, men ikke informasjon om bruk av verneutstyr i hver eksponeringsgruppe.
Triebig, 1992	Longitudinell studie over 10 år av 105 malere og 58 kontroller.	Eksponering estimert basert på personlige målinger, luftmålinger og yrkeshistorie.	22 stasjonære og 14 personlige målinger under sprøytemaling. Biologisk monitorering av hippursyre og metylhippursyre og trikloreddisyre i urin.	Eksponeringsnivå av 20 løsemidler estimert basert på målingene. Betydelige variasjoner på ulike arbeidsplasser. Malerne inndelt i 3 eksponeringsgrupper. Ikke informasjon om totaldoser.
Tsai et al., 1997	Tverrsnittstudie	I alt 88 personlige og 22 områdeprøver ble samlet inn og analysert i løpet av 3 dager	Eksponeringsindeks beregnet ut fra: luftmålingene,, arbeidssituasjon og arbeidstakers personlige vilkår 2 ekspogrupeer: E0 (ingen eller indirekte eksponering): inkludert administrasjon, lageret, vedlikehold av maskinpark og polering E1(direkte eksponering) inkludert påføring av lagene, sementere og spraying.	E0: Median og gjennomsnittskonsentrasjonen av styren var henholdsvis 0,14 og 1,0 ppm. N=45 E1: Median og gjennomsnittet av styren konsentrasjonen var henholdsvis 8,65 og 21,9 ppm . N=41

Tsai et al., 1997	Tverrsnittsstudie	Jobb spesifikt spørreskjema Personlige målinger	Spørreskjema kartla arbeids-historien: dato for ansettelse, stilling, tidligere ansettelser, skiftordning, bly eksponering, bruk av PVU. 245 personbårne prøver ble tatt. EI 0 (ingen eksponering): arbeidstakere fra administrasjonen, lager, vannbasert maling og pulveravdeling. EI 1 (lav eksponering) inkludert arbeidstakere fra teknisk avdeling, felt tilsyn og vedlikehold av maskiner. EI 2 (høy eksponering) inkluderer arbeidstakere fra blanding, sliping, tynning, fargeblanding og pakking.	EI 0: Median additiv faktor var 0 (range 0-0,04). EI 1 Median additiv faktor 0,03 (range 0-0,29). EI 2. Median additiv faktor 0,25 (range 0-7,61)
Viaene, 2001	Retrospektiv studie av 90 tidligere og 27 samtidig eksponerte plastbåtbyggere (polyester)	Eksponeringen estimert basert på målinger.	Atmosfæriske nivåer estimert basert på pumping av luft gjennom "Draeger rør", og ved oppsamling på absorpsjonsrør og laboratorieanalyser. Også biologisk monitorering ved hjelp av et "epoxide-hydrolase assay".	Plastbåtbyggerne eksponert for 146-157 ppm styren i 1870-2000 timer over en periode på 7 år. Epoksid hydrolase aktivitet i eksponerte var 1.57 pikomol protein per mg per minutt. Spredning = 0.54-2.68 pmol m ⁻³ min ⁻¹ .

Vedlegg III

Vedlegg III er ikke tilgjengelig i elektronisk versjon.



POSTBOKS 8149 DEP, 0033 OSLO
TELEFON: 23 19 51 00
E-POST:STAMI@STAMI.NO
WWW.STAMI.NO