

# En kvinne i 30-årene med hoste, tremor, uro og synsforstyrrelser

I 1970-årene kontaktet en kvinne som da var i 30-årene lege på grunn av intermitterende luftveisplager, økende tretthet, uro og synsforstyrrelser. Hun utviklet et sammensatt sykdomsbilde med symptomer fra flere organsystemer. Det skulle gå mer enn 30 år før den sannsynlige årsaken til plagene var identifisert.

*Kvinnen kontaktet lege på grunn av intens hoste, hodepine og økende tretthet. Legen oppfattet henne som urolig, engstelig og desorientert. Han kjente henne godt og hadde tidligere opplevd henne som psykisk sterk og balansert. Hun ble sykmeldt og kom seg etter noen dager.*

*Ett år senere kontaktet hun legen på nytt med lignende symptomer, men rapporterte da også metallsmak i munnen, periodevis tremor, tåkesyn og redusert fargesyn. I tillegg syntes hun at hun var blitt litt glemsk, noe som også ble påpekt av arbeidskolleger. Legen henviste pasienten til øyelege, som fant normale forhold for visus, stilling, intraokulært trykk og synsfelt bilateralt. Fargesynet ble ikke undersøkt.*

Noen av pasientens plager (hodepine, økende tretthet, hoste) er vanlig forekommende i befolkningen (1), mens glemsomhet, synsforstyrrelser og luftveisplager i kombinasjon er mer uvanlig. Det fremgår ikke av journalen hvorfor det ikke ble tatt spirometri eller PEF-målinger eller henvist til nevrolog.

Flere av symptomene, som nedsatt hukommelse og konsentrasjon, synsforstyrrelser og tremor, kan være tegn på forstyrrelse i nervesystemet. Demyeliniserende lidelser som multipel sklerose og andre hjernedegenerative tilstander med tidlig debut kan være aktuelle differensialdiagnoser.

*Pasienten ble gradvis bedre og var tilbake i arbeid etter noen uker, men opplevde etter hvert økende kognitive vansker i form av tretthet, nedsatt konsentrasjonsevne og hukommelse og tiltagende synsproblemer. Hun ble henvist til psykiatrisk avdeling, der man ikke fant tegn på psykisk sykdom.*

*Fire år etter symptomdebut ble hun 50 % ufør, men fortsatte å arbeide som tannlegeassistent i halv stilling. Det er uklart hvorfor hun ikke ble henvist til nevrolog, nevropsykolog eller lungelege ved vurdering av uførhet. Etter en lengre sykmeldingsperiode ble hun igjen gradvis bedre, men fikk økende*

*symptomer når hun var tilbake i jobb. Dette var et mønster som gjentok seg i årene som fulgte.*

*15 år etter symptomdebut ble pasienten henvist til nevrolog på grunn av skjeling og muskelrykninger. Nevrologen beskrev moderat skjeling og små fascikulære rykninger i hals, nakke og armer. Et år senere henviste bedriftslegen pasienten til lungelege på grunn av residiverende luftveisplager. Spirometri var normal og metakolintest negativ. Pasienten hadde da vært helt sykmeldt i flere måneder, lungelegen anbefalte derfor PEF-målinger når hun var tilbake i jobb.*

*To år senere ble pasienten henvist til arbeidsmedisinsk utredning. Hun hadde da arbeidet som tannlegeassistent i mer enn 20 år – med eksponering for kvikksølv ved tillaging av amalgam. PEF-målinger som var tatt over 18 dager, ble vurdert av lungelege. Fordi pasienten var på jobb bare tre dager i strekk, var vurderingsgrunnlaget ikke tilstrekkelig. Det foreligger ikke opplysninger om hvorfor pasienten ikke ble henvist til nevropsykolog, men det fremgår av epikrisen at multipel kjemisk hypersensitivitet (multiple chemical sensitivity, MCS) ble mistenkt som forklaring på pasientens sammensatte symptom-bilde og hennes overfølsomhet for lukt. To år etter den første arbeidsmedisinske utredningen ble hun innvilget 100 % uførepensjon.*

Multipel kjemisk hypersensitivitet er en tilstand med symptomer fra flere organsystemer, innbefattet hodepine, økende tretthet og luftveisplager som kan utløses av blant annet sterke lukter (2, 3).

Vår pasient hadde også synsforstyrrelser, tremor og kognitive vansker, noe som ikke er vanlig ved multipel kjemisk hypersensitivitet og som bør gi mistanke om nevrologisk sykdom. Samtidige, varierende kognitive vansker og økende tretthet kan gi mistanke om mer alvorlig nevrologisk sykdom, for eksempel multipel sklerose. Hos en ung person kan tremoren være av godartet essensiell type, men i kombinasjon med andre

**Anne Kristin Møller Fell**  
anne-kristin.fell@sthf.no  
Avdeling for arbeidsmedisin  
Sykehuset Telemark

**Randi Eikeland**  
Nevrologisk avdeling  
Sørlandet sykehus Arendal  
og  
Nasjonal kompetansetjeneste  
for flåttbårne sykdommer  
Sørlandet sykehus Arendal

**Jan Olav Aaseth**  
Forskningsavdelingen  
Sykehuset Innlandet  
og  
Høgskolen i Hedmark

 Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

nevrologiske symptomer som kognitiv svikt og synsforstyrrelser bør man også tenke på andre degenerative forandringer i hjernen, for eksempel sykdom i basalgangliene, som Parkinsons sykdom eller Wilsons sykdom.

*Pasienten ble undersøkt på nytt av øyelege, som fant innskrenket synsfelt og svær kortikal eksofori (utoverskjeling). Cerebral CT tatt ved Rikshospitalet viste grovt overflate-relieffrontalt med fremtredende fissura Sylvii bilateralt, for øvrig normale funn. Spinalpunksjon viste normale celler og normalt proteinnivå uten monoklonale bånd. Det var ikke tegn til produksjon av borreliaantistoff i spinalvæske eller blod.*

*To år senere deltok pasienten i et forskningsprosjekt om kognitive effekter av kvikksølv ved Universitetet i Bergen, der en forenklet nevropsykologisk undersøkelse ble utført. Noen oversikt over hvilke tester som ble gjort da, foreligger ikke, men nevropsykologen beskrev at testresultatene viste lett redusert hukommelse og autonom reaktivitet. MR cerebri viste utvidede subaraknoidalrom frontalt og cerebellært og lett nedsatt signal i putamen. Undersøkelse hos øyelege viste nedsatt fargesyn ved bruk av Farnsworths fargesynstest (Farnsworth dichotomous color vision test). Pasienten ble henvist til nevrolog, som konkluderte med at det ut fra klinisk undersøkelse og bildediagnostiske funn forelå sentralnervøs atrofi og basalganglieforandringer.*

Noen av pasientens symptomer, som hodepine, hoste og tung pust, avtok etter at hun sluttet i arbeid og var dermed delvis reversible, men når det gjaldt tremor, kognitive vansker og synsforstyrrelser, var tilstanden uendret. Pasienten søkte om å få godkjent sine plager som yrkesrelaterte hos Nav, men fikk avslag fordi multipel kjemisk hypersensitivitet ikke er på listen over sykdommer som blir godkjent.

*Pasienten kontaktet en forsker ved Lunds Universitet i Sverige som hadde gjort studier av effekter av kvikksølv i dyreforsøk. Han sendte pasientens MR-bilder til Boston Environmental Hazards Center ved Boston University i USA. En nevrolog der beskrev betydelig frontal atrofi ikke passende med alderen og svak til moderat atrofi i cerebellum.*

Pasientens MR-bilder ble vurdert av to eksperter, som uavhengig av hverandre fant betydelig frontal og cerebellær atrofi. Basalganglieforandringene var lite uttalt og ble ikke kommentert ved annen gangs tolkning. Atrofi og basalganglieforandringer er uspesifikke funn, men er påvist hos enkelte kvikksølveksponerte (4).

*I 2007 ble pasienten henvist til ny arbeidsmedisinsk vurdering. Det kom frem at hun hadde tilberedt amalgam i et lite rom med dårlig ventilasjon. Hun hadde varmet opp kobberamalgam opptil 20 ganger daglig fra 1969 til 1984. Etter 1984 håndterte hun kobberamalgam sjeldnere, men fortsatt jevnlig. Hun var også eksponert for kvikksølv fra sølvamalgam daglig frem til 1992. Pasientens nyrefunksjon var i 1993 normal og kvikksølvnivået i urinen var 3 nmol/l (normalområde < 50 nmol/l).*

*Arbeidsmedisiner konkluderte med at eksponeringen for kvikksølv var tilstrekkelig til å kunne gi en toksisk encefalopati og henviste til nevropsykolog, som fant nedsatt sensomotorisk og psykomotorisk tempo, nedsatt konsentrasjon og hukommelse i nedre del av normalområdet. Pasienten ble så henvist til nevrolog for differensialdiagnostisk avklaring. Nevrologen fant en noe ukarakteristisk tremor, men klinisk nevrologisk undersøkelse og familiehistorie ga ikke mistanke om annen bakenforliggende hjerneorganisk lidelse og støttet diagnosen toksisk encefalopati.*

## Diskusjon

Den aktuelle sykehistorien er basert på retrospektiv journalgjennomgang og opplysninger fra pasienten. Det gir begrensede opplysninger om hvilke diagnostiske vurderinger og behandlingsmessige valg som ble gjort på de ulike tidspunktene. Pasienten hadde tidlig plager som er typiske for kvikksølveksponering: hoste, tretthet, uro, metallsmak i munnen, tremor, redusert hukommelse og konsentrasjon. Synsforstyrrelser var også et fremtredende symptom.

Kvikksølvnivået i urin ble ikke målt mens hun var eksponert, men en detaljert gjennomgang av eksponeringen avdekket at hun sannsynligvis var utsatt for høye konsentrasjoner av kvikksølv damp, særlig i første del av yrkeskarrieren. Det gikk mer enn 30 år før sannsynlig diagnose forelå og dermed mulighet for godkjenning av tilstanden som yrkessykdom. Slik godkjenning gir rett til menerstatning fra Nav og erstatning fra yrkesskadeforsikring.

Kobberamalgam inneholder ca. 70 % kvikksølv og 30 % kobber og har større plastisitet og bedre antiseptiske egenskaper enn vanlig amalgam (sølvamalgam). Ved tilberedning av tannfyllinger av kobberamalgam frigjøres høye nivåer av kvikksølv damp. Tillaging av sølvamalgam, som inneholder ca. 50 % kvikksølv, innebærer ikke oppvarming, slik at ved denne prosedyren frigjøres det mindre kvikksølv damp. Helsedirektoratet rådet i 1981 tannleger til å vise den største tilbakeholdenhet med bruk av kobberamalgam. En rundspørring foretatt i 1994 av Statens helsetilsyn viste imidlertid at

enkelte tannleger anvendte kobberamalgam helt frem til 1994.

Gjennomsnittlig eksponering for kvikksølv hos tannhelsepersonell lå anslagsvis omkring 0,05 mg/m<sup>3</sup>, som var grenseverdien i Norge frem til 2007 (5). Den gamle grenseverdien vil på gruppebasis tilsvare omtrent 400 nmol/l (80 µg/l) i urin (4). Halveringstiden for kvikksølv i blod er 58 dager (35–90 d) (4), men kan være opptil flere år for kvikksølv som er bundet i nervevev (6). Det er begrenset kunnskap om mekanismene for påvirkning av nervesystemet. Det er kjent at Hg<sup>2+</sup> er cytotoxisk og kan gi blokkering av transmittersubstanser gjennom binding til tiol- eller selenolgrupper i cellemembranproteiner og enzymer (6) og at Hg<sup>2+</sup> kan påvirke nevronenes arkitektur ved binding til intacellulære mikrotubuli.

*Det foreligger resultater fra kvikksølv måling i urin fra en kollega av pasienten som jobbet med de samme arbeidsoppgavene samtidig som henne. Målingene viste 59 µg/l, 18 µg/l og 15 µg/l. Målingene ble vurdert ved Statens arbeidsmiljøinstitutt, der man konkluderte med at resultatene viste verdier som indikerte eksponering over tillatt grenseverdi.*

Det har lenge vært kjent at eksponering for kvikksølv damp kan være nevrotoksisk og gi nedsatt nyrefunksjon (4, 7), men synsskader er mindre kjent. I en systematisk kunnskapsoppsummering om kvikksølv eksponering hos tannlegepersonell fra Kunnskapssenteret fra 2011 fant man at disse utvilsomt, men i varierende grad, var eksponert for kvikksølv (8). Studier av høy metodisk kvalitet viste assosiasjoner mellom kvikksølv i urinen og redusert oppmerksomhet, nedsatt hukommelse og dårligere manuell koordinering. Mulige senskader hos tannhelsepersonell etter kvikksølv eksponering er også undersøkt av Hilt og medarbeidere, som i 2012 konkluderte med at forekomsten av skader er lav, men at det hos tannhelsesekretærer som arbeidet med kvikksølvholdig amalgam sannsynligvis var en økt forekomst av nevrotoksiske symptomer (9). Forskergruppen fant også lett påvirkning av den visuelle hukommelsen hos kvinnelig tannhelsepersonell.

Dyrestudier viser at kvikksølv akkumulerer i nevroner, astrocytter og pyramidale celler og deponeres frontalt, oksipittalt, i cerebellum, netthinnen og synsnerven (4, 10, 11). Ellingsen og medarbeidere undersøkte kvikksølv eksponerte arbeidstakere ved en norsk kloralkalifabrikk (12). Deres konklusjon var at nedsatte visuelt fremkalt kortikale potensialer (visually evoked potentials, VEP) hos de eksponerte kunne tyde på skade av synsbanene. Tilsvarende ble vist i en studie av Mathiesen og medarbeidere, som fant redusert visuomotorisk kapasitet hos kvikksølv eksponerte kloralkaliarbeidere (13).

I en studie av tannleger med lave nivåer av kvikksølv i urinen (5 µg/l) fant man redusert fargesyn ved bruk av Lanthony's desaturerte test og Cambridge color test og ved fargesensitivitetstester (lysstyrke, rød-grønn og gul-blå) (14). I flere studier er det bekreftet at fargesynet kan påvirkes ved moderat kvikksølveksponering (14–18). Synsskader antas å opptre før og ved lavere nivåer enn øvrig nevrotoksisk skade (16–18). Det er dermed sannsynlig at langvarig eksponering for lave nivåer av kvikksølv (urinverdi omkring 40 µg/l) kan ha gitt synsskade hos tannhelsepersonell. Årsaken til at noen blir skadet og andre ikke, kan skyldes genetisk variasjon og forskjeller i eksponeringsnivå eller sårbarhet (4, 14).

Ved mistanke om nevrotoksisk skade bør MR cerebri tas og pasienten henvises til nevrolog. Nevrologen vil se etter mulige nevrologiske utfall som følge av kvikksølvavleiring i forskjellige deler av hjernen og utelukke annen nevrologisk sykdom. Spesifikk testing av fargesyn og visuelt fremkalt kortikale potensialer bør gjøres dersom pasienten har synsforstyrrelser. Kelatorbehandling (DMPS, alternativt DMSA) er aktuelt ved symptomgivende eksponering hvis kvikksølvnivået i urin er 100 µg/l eller høyere (19, 20). Kelatoren binder kvikksølv i blod og reduserer binding til cellestrukturer i hjernen hvis behandling startes raskt, helst innen fire timer etter en akutt eksponering (20).

*Pasienten fikk til slutt diagnosen toksisk encefalopati fordi hun hadde karakteristiske symptomer og objektive funn ved nevropsykologisk og nevrologisk undersøkelse og etter spesifikke fargesynstester og bildediagnostikk. Vår konklusjon var at eksponeringen var tilstrekkelig til å gi det aktuelle sykdomsbildet og hadde foregått i nær tilknytning til symptomdebut og utvikling av plager.*

*Mange år etter eksponeringen var kvikksølvnivået i urinen innenfor normalområdet og behandling ikke lenger aktuelt. Nav godkjente toksisk encefalopati, nedsatt fargesyn og skjeling som yrkessykdom, med varig medisinsk invaliditet på 45 %. Pasienten fikk også erstatning gjennom arbeidsgivers yrkesskadeforsikring.*

## Oppsummering

Vår pasient hadde akutte arbeidsrelaterte symptomer som er typiske for skadelig eksponering for kvikksølv. Det gikk over 30 år før sannsynlig diagnose forelå. Sykehistorien minner oss om hvor viktig det er å stille spørsmål om hvorvidt symptomene oppstår eller blir forverret i arbeidstiden. Ved mistanke om arbeidsrelaterte symptomer bør det være lav terskel for henvisning til organspesialist for avklaring av diagnosen og til arbeidsmedisinsk vurdering for vurdering av eksponering.

At eksponering for kvikksølv kan gi synsskade, er ikke godt kjent. Testing av fargesyn og undersøkelse hos nevrolog med visuelt fremkalt kortikale potensialer bør gjøres ved mistanke om synsskade hos personer som har vært eksponert for kvikksølv.

For vår pasient kunne trolig kronifisering av symptomene og varig invaliditet vært unngått hvis hun var blitt tatt ut av eksponering tidligere. Selv om bruk av kvikksølv i tannfyllingsmateriale nå er forbudt (fra 2008), kan lignende sykdomsbilder oppstå ved eksponering for andre toksiske substanser, for eksempel bly eller organiske løsemidler.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

---

### Anne Kristin Møller Fell (f. 1966)

er ph.d., spesialist i arbeidsmedisin og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Randi Eikeland (f. 1966)

er ph.d., spesialist i nevrologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Jan Olav Aaseth (f. 1943)

er professor dr.med. og spesialist i indremedisin, i endokrinologi, i arbeidsmedisin, i medisinsk biokjemi og i nukleærmedisin.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

## Litteratur

1. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med* 2013; 107: 1037–45.
2. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V et al. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 2770–97.
3. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 290–9.
4. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36: 609–62.
5. Lenvik K, Woldbæk T, Halgard K. Kvikksølveksponering blant tannhelsepersonell. *Nor Tannlegeforen Tid* 2006; 116: 350–6.
6. Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Mercury. I: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, red. *Handbook on the toxicology of metals*. 4. utg. Burlington, VT: Elsevier, 2014: 1014–76.
7. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (suppl 1): 11–23.
8. Hammerstrøm KT, Holte HH, Dalsbø TK et al. Kvikksølveksponering hos tannhelsepersonell. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 02-2011. Oslo: Kunnskapssenteret, 2011.

9. Hilt B, Heggland I, Aas O et al. Mulige senskader hos tannhelsepersonell etter kvikksølveksponering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 1593–4.
10. Khayat A, Dencker L. Organ and cellular distribution of inhaled metallic mercury in the rat and Marmoset monkey [*Callithrix jacchus*]: influence of ethyl alcohol pretreatment. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984; 55: 145–52.
11. Warfvinge K, Bruun A. Mercury accumulation in the squirrel monkey eye after mercury vapour exposure. *Toxicology* 1996; 107: 189–200.
12. Ellingsen DG, Mørland T, Andersen A et al. Relation between exposure related indices and neurological and neurophysiological effects in workers previously exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med* 1993; 50: 736–44.
13. Mathiesen T, Ellingsen DG, Kjuus H. Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 342–50.
14. Canto-Pereira LH, Lago M, Costa MF et al. Visual impairment on dentists related to occupational mercury exposure. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 19: 517–22.
15. Neghab M, Norouzi MA, Choobineh A et al. Health effects associated with long-term occupational exposure of employees of a chlor-alkali plant to mercury. *Int J Occup Saf Ergon* 2012; 18: 97–106.
16. Feitosa-Santana C, Bimler DL, Paramei GV et al. Color-space distortions following long-term occupational exposure to mercury vapor. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010; 30: 724–30.
17. Barboni MTS, Feitosa-Santana C, Zachi EC et al. Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *J Occup Environ Med* 2009; 51: 1403–12.
18. Iregren A, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. *Neurotoxicology* 2002; 23: 719–33.
19. Beauchamp G, Kusin S, Elinder CG. UpToDate. Mercury toxicity. [www.uptodate.com/contents/mercury-toxicity](http://www.uptodate.com/contents/mercury-toxicity) [29.1.2016].
20. Cao Y, Skaug MA, Andersen O et al. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31: 188–92.

*Mottatt 23.9. 2015, første revisjon innsendt 9.10. 2015, godkjent 19.5. 2016. Redaktør: Lars Frich.*