

Ser. 4
S 29-2

Chronische effecten tengevolge van blootstelling aan organische oplosmiddelen

Literatuuronderzoek

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid door
het Medisch Biologisch Laboratorium TNO naar de (chronische) effecten
van (langdurige) blootstelling aan organische oplosmiddelen op het centrale
zenuwstelsel

Directoraat-Generaal van de Arbeid

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



NIA0009091

S 29-2

9rd: is jc

Chronische effecten tengevolge van blootstelling aan organische oplosmiddelen

Literatuuronderzoek

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid door
het Medisch Biologisch Laboratorium TNO naar de (chronische) effecten
van (langdurige) blootstelling aan organische oplosmiddelen op het centrale
zenuwstelsel

Opsteller:
mw. dr. E.M.G. Hoogendijk

Met medewerking van:
dr. L. van Wijk

Nederlands Instituut voor
Arbeidsomstandigheden NIA
bibliotheek-documentatie-informatie
De Boelelaan 30, Amsterdam-Buitenveldert

ISN-nr. 13846
plaats ser. 4 S 29-2
datum

oktober 1986

INHOUDSOPGAVE

	Pagina
SAMENVATTING	4
1. Achtergrond	6
2. Inleiding	7
2.1 Oplosmiddelen	7
2.2 Formulering van de vraagstelling	7
2.3 Indeling van het literatuuroverzicht	8
2.4 Het organisch hersensyndroom	9
3. Onderzoek gebaseerd op vragenlijsten en/of lichamelijk onderzoek	11
3.1 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen	11
3.2 Discussie	13
4. Onderzoek m.b.v. gedragsparameters c.q. psychologische tests	15
4.1 Inleiding	15
4.2 Onderzoek bij experimenteel blootgestelde personen	15
4.3 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen	16
4.4 Discussie	23
5. Neurofysiologisch onderzoek	25
5.1 Inleiding	25
5.2 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen	25
5.3 Discussie	28
6. Aanvullende onderzoekstechnieken	30
6.1 Inleiding	30
6.2 Onderzoeksresultaten	30
6.3 Discussie	33
7. Prognose van werknemers (patiënten) met een "verleden" van chronische expositie aan oplosmiddelen	34
7.1 Inleiding	34
7.2 Onderzoeksresultaten	34
7.3 Discussie	36
8. Epidemiologisch onderzoek naar arbeidsongeschiktheidsorzaken bij verschillende beroepsgroepen met expositie aan organische oplosmiddelen	38
8.1 Onderzoeksresultaten	38
8.2 Discussie	40
9. Algemene discussie	41
10. Tabellen	45

	Pagina
BIJLAGE I Literatuuropgave	50
BIJLAGE II WHO-lijst	54
BIJLAGE III Verklarende woordenlijst	55

SAMENVATTING

Onder de term "organisch hersensyndroom" wordt een combinatie van klachten verstaan waaronder vermoeidheid, vergeetachtigheid, concentratiestoornissen e.a. Scandinavische en Finse onderzoekers noemen als één van de mogelijke oorzaken voor een dergelijk syndroom de beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen. Onderzoek is uitgevoerd bij zowel beroepsmatig blootgestelde, nog actief werkende personen zonder klachten als bij patiënten die in het verleden (of ook nog heden) zijn blootgesteld en op grond van klachten en/of symptomen onderzocht werden.

In eerste instantie is gebruik gemaakt van vragenlijsten en lichamelijk onderzoek. Hiermee is men in staat gebleken om bij blootgestelden symptomen aan te tonen die karakteristiek zijn voor het organisch hersensyndroom. Psychometrische methoden zijn ook zeer bruikbaar gebleken om een indruk te krijgen van hogere mentale functies van het centrale zenuwstelsel. Met name tests die informatie geven over veranderingen van het geheugen, de concentratie en de fijne motorische coördinatie waren in het algemeen in staat tussen blootgestelde en niet blootgestelde groepen te discrimineren.

Aanvullend wordt vaak gebruik gemaakt van E.E.G-onderzoek. Bij personen met reeds aanwezige klachten (patiënten) zijn afwijkingen aantoonbaar, wordt onderzoek gedaan bij personen zonder klachten die nog actief zijn in het arbeidsproces dan kan geen verschil tussen expositie en controlegroepen worden aangetoond. Uitgebreider fysiologisch en röntgenologisch onderzoek wordt vnl. toegepast bij patiënten, in eerste instantie om andere oorzaken voor de symptomen uit te sluiten. Op grond van verkregen gegevens zijn er aanwijzingen dat er ruimtelijke veranderingen in de hersenen optreden. Morfologische gegevens zijn niet beschikbaar.

Als de diagnose organisch hersensyndroom eenmaal gesteld is, blijft de ernst van de symptomen bij het vermijden van verdere expositie gelijk, bij continuering van de expositie heeft het syndroom waarschijnlijk een progressief karakter.

Epidemiologisch onderzoek gebaseerd op arbeidsongeschiktheid en uitkeringsgegevens, tendert in dezelfde richting. Bij schilders blijkt er een verhoogd risico te bestaan om arbeidsongeschikt te worden op grond van neuropsychiatrische aandoeningen of preseniële dementie, d.w.z. met een incidentie van 2,8-3,6 ten opzichte van de niet blootgestelde bevolking.

De relatie tussen beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen en effecten op het centrale zenuwstelsel vallen niet te ontkennen. Echter relaties met een bepaald oplosmiddel of mengsel, intensiteit en duur van de expositie is niet aangetoond en behoeft verder onderzoek.

1. **ACHTERGROND**

In oktober 1984 werd door TNO, op verzoek van de Medisch Adviseur en de Scheikundig Adviseur van het Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, een advies opgesteld met betrekking tot de oplosmiddelproblematiek. Dit advies bevatte o.a. een aanbeveling tot het uitvoeren van een literatuur evaluatie met het oogmerk na te gaan of de bezorgdheid met betrekking tot de effecten op het zenuwstelsel na (langdurige) blootstelling aan organische oplosmiddelen uit wetenschappelijk oogpunt gerechtvaardigd is.

Bij deze evaluatie zal aandacht moeten worden besteed aan:

- a) De kwaliteit van het onderzoek met inbegrip van de vraagstelling, de methodiek, de statistische bewerking, de keuze en relevantie van de parameters en een beoordeling van de gebruikte controlegroep.
- b) Een definitie van de vastgestelde effecten inclusief het "organisch hersensyndroom".
- c) Een specificatie van de oplosmiddelen.
- d) Niveau en duur van de expositie mede om een causaal verband aannemelijk te maken.
- e) De wetgeving en regelgeving met betrekking tot het werken met toxische stoffen aldaar.

2. INLEIDING

2.1 Oplosmiddelen

Oplosmiddelen zijn bij kamertemperatuur dan wel bij matig verhoogde temperatuur vluchtige vloeistoffen waarin andere vloeistoffen, gassen en/of vaste stoffen moleculair verdeeld kunnen worden opgenomen.

Een belangrijke groep van de organische oplosmiddelen wordt gevormd door de koolwaterstoffen. Deze worden voor een belangrijk deel aangewend in o.a. de verfindustrie. De groep van de koolwaterstof oplosmiddelen omvat een groot aantal verbindingen die opgebouwd zijn uit de elementen koolstof en waterstof. Zowel de enkelvoudige, chemisch gedefinieerde oplosmiddelen als onder soort of handelsnaam geleverde typen worden in hoofdzaak verkregen door destillatie van aardolie. Daarnaast worden ook koolwaterstoffen verkregen uit steenkool (onder andere benzeen, toluen). Tevens zijn er ook natuurprodukten zoals terpentijn.

Mengsels van oplosmiddelen zoals gebruikt in de industrie kunnen bestaan uit onder andere:

- kookpuntbenzines, vnl. alifatische koolwaterstoffen;
- terpentines of "White Spirits", mengsels die wisselende hoeveelheden aromaten kunnen bevatten;
- Cycloalifatische koolwaterstoffen, mengsels met meer dan 50% aromaten;
- benzeen, toluen en andere aromaten die chemisch gedefinieerd zijn (zie rapport: Advies inzake organische oplosmiddelen, oktober 1984 CO-TNO).

2.2 Formulering van de vraagstelling

Oplosmiddelen zoals hierboven genoemd, zowel aromatische als alifatische of mengsels daarvan, kunnen in relatief lage doses bij mensen een narcotisch effect veroorzaken. Bij eenmalige blootstelling wordt aangenomen dat de verschijnselen volledig reversibel zijn, echter voor de gevolgen van herhaalde (beroepsmatige) blootstelling kan men niet dezelfde aanname hantieren.

Nationaal en internationaal is er een groeiende belangstelling voor de mogelijke gezondheidsschade die na herhaalde expositie aan oplosmiddelen zou kunnen optreden. Met name onderzoekers uit de Scandinavische landen geven op dit gebied de toon aan, mede door de daar reeds jaren goed georganiseerde bedrijfsgezondheidszorg. Onderzoek wordt uitgevoerd naar het functioneren van het (centrale) zenuwstelsel in relatie tot blootstelling aan diver-

se oplosmiddelen. Hiervoor maakt men gebruik van o.a. dierexperimenten, humaan experimenteel onderzoek, onderzoek naar beroepsmatige expositie en van epidemiologisch onderzoek. Bij de laatste twee vormen van onderzoek tracht men, gebruikmakend van gespecialiseerde tests en/of gerichte vragenlijsten gedetailleerde gegevens te krijgen over het functioneren van het zenuwstelsel bij de onderzochte personen. Tot op heden heeft deze aanpak nog niet geleid tot een duidelijk antwoord op de volgende vragen:

- is er een verhoogd risico voor aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel bij beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen?
- zijn er bepaalde oplosmiddelen aan te wijzen die alleen de effecten op het zenuwstelsel kunnen veroorzaken of is er altijd een meervoudige expositie voor nodig?
- is er een verband tussen de effecten op het zenuwstelsel en de intensiteit en de duur van de blootstelling?
- is het mogelijk om in een vroeg (reversibel?) stadium de eerste veranderingen in het functioneren van het zenuwstelsel aan te tonen?

Het is de bedoeling om in dit literatuuroverzicht de beschikbare gegevens te evalueren en een antwoord te geven op de gestelde vragen en waar niet mogelijk de openliggende vra(a)gen duidelijk te formuleren. De geraadpleegde literatuur beperkt zich tot onderzoek betrekking hebbend op de mens. Tevens is de literatuur over n-hexaan (en zijn metabolieten) en zwavelkoolstof buiten beschouwing gelaten vanwege de zeer specifieke neurotoxiciteit van deze stoffen. In dit overzicht worden gegevens aangedragen die kunnen leiden tot een zinvolle discussie over de aan of afwezigheid en de mogelijke omvang van de ter discussie staande problematiek.

2.3 Indeling van het overzicht

In het verleden zijn van verschillende oplosmiddelen de klinisch manifeste neurologische effecten beschreven in de vorm van "case reports". Momenteel wordt het onderzoek meer gericht op het aantonen van schadelijke effecten voordat er sprake is van ziekteverschijnselen waarvoor steeds gevoeliger methoden worden gebruikt.

Het onderzoek naar de effecten van organische oplosmiddelen kan men (globaal) indelen als aangegeven in 2.3.1 t/m 2.3.4.

2.3.1 Het opsporen van klachten over de gezondheid en het welbevinden

Deze kunnen worden geconstateerd met behulp van een interview of vragen-

lijst. Dit gaat meestal samen met algemeen of neurologisch onderzoek. De resultaten van dergelijk onderzoek zijn moeilijk te kwantificeren en te objectiveren.

2.3.2 Het meten van gedragsparameters

Voorbeelden hiervan zijn reactiesnelheid, geheugen, leren etc. M.b.v. objectieve tests kunnen psychologische functies kwantitatief worden gemeten.

2.3.3 Electrofysiologisch onderzoek van de hersenen

Voorbeelden hiervan zijn EEG (electroencefalogram) en ERP (event related potentials) e.a. geavanceerde technieken. De parameters kunnen kwalitatief en kwantitatief worden geïnterpreteerd.

2.3.4 Epidemiologisch onderzoek

Hiervoor kunnen o.a. arbeidsongeschiktheidsgegevens worden gebruikt. Ongeacht de gebruikte methoden, hebben de onderzoeken verschillende vormen zoals "cross-sectional", "longitudinaal" of terugblikkend met behulp van "case referent" studies. Deze zullen door elkaar worden beschreven met uitzondering van het case-referent onderzoek.

2.4 Het organisch hersensyndroom

Onder de term "organisch hersensyndroom" wordt een combinatie van klachten verstaan als vermoeidheid, vergeetachtigheid, concentratiestoornissen etc. In Noorwegen wordt i.p.v. organisch hersensyndroom de term "preseniele dementie" gebruikt. Als blootstelling aan oplosmiddelen hiervoor een mogelijke oorzaak is, spreekt men wel van oplosmiddelen intoxicatie. Voor deze diagnose, die in Scandinavië gehanteerd wordt als arbeidsongeschiktheidsgrond, moet voldaan zijn aan de criteria: (Juntunen '78) genoemd in 2.4.1 t/m 2.4.4.

2.4.1 Een zekere kwantitatieve en kwalitatieve blootstelling aan oplosmiddelen met een bekende neurotoxische werking.

2.4.2 Klinisch beeld van organische schade aan het centrale en/of perifere zenuwstelsel zoals:

- "Typische" subjectieve symptomen.
- Pathologische bevindingen in één van de volgende gebieden:
 - ° klinisch neurologische status;
 - ° psychologische tests;
 - ° electroencefalografie;
 - ° electroneuromyografie.

2.4.3 Mogelijke andere ziekten moeten redelijkerwijs worden uitgesloten (met behulp van laboratoriumtests enz.).

2.4.4 Primaire psychiatrische ziekten moeten redelijkerwijs worden uitgesloten.

3. ONDERZOEK GEBASEERD OP VRAGENLIJSTEN EN/OF LICHAAMELIJK ONDERZOEK

3.1 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen

Vliegtuigbrandstof is een mengsel van vnl. ruwe gasolie en kerosine. In de vliegtuig industrie, bij het onderhoud en testen van motoren, treedt expositie op aan de damp van deze brandstof. In Zweden onderzochten Knave e.a. (1976) 32 mannen die tenminste 5 jaar waren blootgesteld. Afhankelijk van de intensiteit van de blootstelling werden ze verdeeld in groep A, continue blootstelling enige uren per dag of extreme expositie 20-30 min of in groep B, met korte periodes van blootstelling. Door middel van een gesprek werd aan de deelnemers een aantal vragen gesteld met betrekking tot neurasthenie en polyneuropathie. Het klinisch onderzoek bestond uit een algemeen neurologisch onderzoek met speciale aandacht voor polyneuropathie. De hoogst blootgestelde groep had meer last van het acute effect van de blootstelling (duizeligheid) en van het chronische effect (bedrukt gevoel op de borst, depressie en angst, slaapstoornissen) in vergelijking met groep B. Tekenen van polyneuropathie konden na correctie voor leeftijd niet significant worden aangetoond. Hoewel een dosis afhankelijke relatie werd gevonden met betrekking tot de neurasthene klachten d.w.z. in groep A meer dan in groep B, mag er bij gebrek aan een controlegroep geen bindende conclusie aan verbonden worden.

Dezelfde onderzoekers (Knave e.a. 1979) hebben in een volgend onderzoek twee controlegroepen onderzocht naast 30 geëxponeerden uit de vliegtuigindustrie. De controlegroepen waren samengesteld door een bedrijfsarts en door een speciaal comité, gematched voor leeftijd, opleiding en algemene gezondheid. De gemiddelde dienstdaag voor de drie groepen bedroeg \pm 19 jaar en de blootstelling aan vliegtuigbrandstof werd teruggeschat tot 150-420 mg/m³, dit komt gemiddeld overeen met de TLV (250 mg/m³). Het onderzoek bestond uit een interview gericht op klachten in relatie tot de blootstelling en op een mogelijke predispositie voor psychiatrische ziekten. Het werkelijke psychiatrische onderzoek bestond uit gestandaardiseerde vragen over 39 symptomen. De antwoorden konden worden getoetst via een reeds bestaande "rating scale". Het gesprek, opgenomen op een bandrecorder, werd een half jaar later door dezelfde en door een onafhankelijke onderzoeker opnieuw geëvalueerd, zodat een indruk werd gekregen over de intra- en interbetrouwbaarheid van de uitvoering van het onderzoek. Uit dit psychiatrisch onderzoek bleek dat er een significant grotere incidentie was van

symptomen van neurasthenie, angst en mentale depressie in de blootgestelde groep ten opzichte van de controlegroepen.

Een goed model voor beroepsmatige expositie aan slechts één oplosmiddel wordt gevonden in de polyesterindustrie. Härkonen (1977) voerde een onderzoek uit onder 98 mannelijke werknemers (gem. 28 j.) die blootgesteld waren aan styreen. Als controles werden werknemers van de posterijen en van een electriciteitsbedrijf gekozen. De blootstelling aan styreen werd bepaald aan de hand van de belangrijkste metabooliet, amandelzuur, in urine verzameld aan het eind van de werkdag.

De gebruikte vragenlijst bestond uit twee delen:

- 1) Vragen betrekking hebbend op algemene symptomen (vermoeidheid, concentratieproblemen etc.).
- 2) Vragen met betrekking tot acute symptomen (duizeligheid, hoofdpijn, irritatie van huid en slijmvliezen etc.).

De blootgestelde groep had significant meer klachten over vermoeidheid, concentratieproblemen en prikkelbaarheid. Gedurende de werkdag waren er ook duidelijk meer klachten over misselijkheid, duizeligheid en dronken gevoel. Echter geen enkel symptoom vertoonde een correlatie met de metaboolietconcentratie in urine. M.b.t. de acute symptomen mag dit waarschijnlijk ook niet verwacht worden omdat piekconcentraties met biologische monitoring niet worden weergegeven. Uit het algemeen lichamenlijk onderzoek kwamen geen verschillen tussen de beide groepen naar voren.

Een gemengde expositie treedt op bij autospuiters. Husman e.a. (1980) kozen volgens een gestratificeerde monsternamen uit 27 bedrijven 102 deelnemers voor hun onderzoek, zodanig dat personen met een verschillende blootsteldingsduur evenredig gerepresenteerd waren. In het onderzoek was een controlegroep met vergelijkbare leeftijd opgenomen. De neuroloog onderzocht de personen "blind". Op grond van een gesprek waarin aandacht werd geschonken aan oordeelvorming, begrip, geheugen, aandacht, snelheid van antwoorden en het vermogen relevante antwoorden te geven op eenvoudige vragen werden de personen ingedeeld in twee groepen nl. met en zonder psycho-organisch syndroom. Een geheel neurologisch onderzoek werd uitgevoerd met betrekking tot de hersenzenuwen, de spierkracht van de extremiteiten, het houdings-evenwicht, de motorische coördinatie, reflexen, snelle motoriek, tast- en pijngevoel, vibratiegevoeligheid etc. De bevindingen werden subjectief gescoord als normaal of abnormaal of in een schaal van 1-5, zoals voor sommige parameters gebruikelijk is. Volgens de door de auteurs gebruikte criteria bleken de klachten, karakteristiek voor een psycho-organisch syndroom

(vergeetachtigheid, concentratieproblemen, extreme vermoeidheid), frequenter op te treden bij de autospuiters in vergelijking met de controlegroep ($p < 0,01$; teken-toets). Er waren geen aanwijzingen voor aandoeningen van het cerebellum en het extrapyramidale systeem. Er bestond wel een verschil tussen de groepen in de sensorische functies en de vibratiegevoeligheid. Dit verschil was in de benen duidelijker dan in de armen. Aanwijzingen voor aandoeningen aan het perifere motorische zenuwstelsel zijn niet gevonden.

Elofsson (1980) deed onderzoek onder 80 schilders (40 autospuiters; 40 industriële schilders). De leeftijd varieerde van 25 tot 65 jaar en was gelijkmatig over de deelnemers aan het onderzoek verdeeld. De schilders kwamen vaak met 8 à 10 verschillende oplosmiddelen tegelijk in aanraking, waarvan toluen kwantitatief het belangrijkste was en waarvan o.a. xyleen en white spirit deel uit maakten. De herhaaldelijk gemeten concentraties tijdens de verschillende werkzaamheden varieerden van 1-25% van de toen geldende TLV's. De controlegroep werd samengesteld uit werknemers van een electrotechnisch bedrijf, gematched voor diensttijd, functie, leeftijd en opleidingsniveau. Het onderzoek, dat twee hele dagen in beslag nam, bestond uit een neurologisch/psychiatrisch onderzoek, psychologisch onderzoek (hoofdstuk 4) en neurofysiologisch onderzoek (hoofdstuk 5). De geëxponeerde groep uitte in het kader van het algemene gezondheidkundige onderzoek (interview) meer klachten over de huid (irritatie), psychische symptomen (vermoeidheid, geheugen, verstrooidheid, slaapstoornissen) en het perifere zenuwstelsel (paresthesiën, spierpijn). Het psychiatrisch onderzoek dat een vragenlijst en een interview omvatte, toonde voor de blootgestelde groep een hogere "werk stress" aan, die niet alleen werd veroorzaakt door het werken met oplosmiddelen. De blootgestelde groep scoorde ook hoger in items die een indruk geven over problemen met het korte termijngeheugen, stemming (labiel) en de fijne motoriek. De interviews werden "blind" afgenomen.

3.2 Discussie

De hier beschreven onderzoeken suggereren dat in de geschetste situaties er aanleiding bestaat tot het ontstaan van symptomen die worden samengevat in het begrip organisch hersensyndroom. De onderzoeken vertonen echter her en der wel wat zwakheden. Knave e.a. (1976) heeft geen controlegroep gebruikt en brengt alleen een splitsing aan binnen de onderzoeksgroep tussen hoog en laag geëxponeerden. De subjectieve klachten bleken op deze wijze gecorrigeerd met de blootstelling. Härkonen (1977) kan geen relatie aantonen tus-

sen de symptomen en de intensiteit van de expositie. Dit wordt verklaard door het feit dat amandelzuur een maat is voor de integrale blootstelling over een dag en de klachten kunnen mogelijk gerelateerd zijn aan piekbelasting gemeten via biologische monitoring. Wel is hier sprake van pré-narcotische verschijnselen die zeer waarschijnlijk worden veroorzaakt door expositie aan styreen. In het onderzoek van Husman e.a. (1980) is veel aandacht besteed aan een goede controlegroep, er werd echter in ploegendienst gewerkt. Dat is mogelijk de reden dat het aantal subjectieve klachten in de referentiegroep nogal hoog was. De oplosmiddelen in het autospuitmengsel worden niet alle nader genoemd. Wel is bekend dat het niet ging om n-hexaan en methyl n-butylketon, twee specifiek werkende neurotoxische stoffen. Voor alle drie de onderzoeken geldt dat de parameters eenvoudig werden gescoord (ja of nee; 1-5 etc.). Daar de scores "blind" verkregen zijn lijkt deze benadering en de daaruit voortvloeiende conclusies valide.

De algemene conclusie kan luiden dat vragenlijsten en/of lichamelijk onderzoek in staat zijn bij de onderzochte groepen blootgestelden symptomen aan te tonen die karakteristiek zijn voor het organisch hersensyndroom. Dit geldt met name in kwalitatieve zin. Deze wijze van onderzoek bleek echter tot nu toe niet in staat om een dosis-effekt relatie aan te tonen. Mogelijk zijn meer toegespitste methoden en technieken daartoe wel in staat.

4. ONDERZOEK M.B.V. GEDRAGSPARAMETERS C.Q. PSYCHOLOGISCHE TESTS

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden drie publikaties besproken waarin voornamelijk gebruik is gemaakt van psychologische tests die informatie geven over het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Men probeert met deze methoden de gevolgen van veranderingen in het CZS die tot uiting komen in de complexere gedragsfuncties aan te tonen en te kwantificeren. Hiermee begeven onderzoekers zich soms op een terrein, discipline, dat oorspronkelijk niet het hunne is.

Psychologische tests worden door hun hoge gevoeligheid ook vaak beïnvloed door factoren die men juist niet als variabele wil meten, b.v. persoonlijkheid en intelligentie. Tevens zijn psychologische tests gevoelig voor de omstandigheden waaronder en de persoon door wie de tests worden afgenomen. Daarom is er een ontwikkeling gaande om dit soort onderzoek te automatiseren zodat een grotere objectiviteit van de tests wordt verkregen.

4.2 Onderzoek bij experimenteel blootgestelde personen

Bij acute blootstelling aan oplosmiddelen zijn de effecten vnl. het gevolg van de narcotische en irriterende werking van de stof. In de meeste gevallen zijn deze effecten volledig reversibel. In dit literatuuroverzicht gaat de primaire belangstelling uit naar de effecten van chronische blootstelling. Er zijn echter een paar gegevens over acute experimentele blootstelling aan "White Spirit" die hier niet onvermeld mogen blijven.

Gamberale e.a. (1975) hebben twee experimenten met White Spirit uitgevoerd. In de eerste opzet werden 14 gezonde jonge mannelijke proefpersonen (18-35 jaar) via een inhalatiemasker blootgesteld aan achtereenvolgens vier verschillende concentraties White Spirit (625, 1250, 1875 en 2500 mg/m³), over een totale expositieperiode van twee uur. Er kon geen effect worden aangetoond op de enkelvoudige reaktietijd (SRT), het geheugen, de perceptiesnelheid en de oog-handcoördinatie t.o.v. een controle expositie met atmosferische lucht. In een tweede onderzoek werden 8 mannen, ook deelnemers aan het eerste experiment, blootgesteld gedurende 50 minuten aan 4000 mg/m³. Er bleek nu wel een effect op te treden op de SRT. Echter het grote verschil tussen de gemiddelde controlewaarden van de twee studies nl. 238 ms in I en

221 ms in II werd niet verklaard en maakt de interpretatie van deze twee experimenten minder betrouwbaar.

Cohr e.a. (1980) hebben proefpersonen blootgesteld aan White Spirit in een expositiekamer. De deelnemers waren enerzijds studenten (n=23) die werden blootgesteld aan 0, 34, 100, 200 en 400 ppm en anderzijds schilders die alleen aan 0, 50 en 100 ppm werden blootgesteld. Na een expositieperiode van 7 uur werden de testen afgenomen, met name reactiesnelheid, leren, geheugen, oog-handcoördinatie e.a. De deelnemers werden tevens neurologisch onderzocht en hun werd gevraagd een vragenlijst in te vullen om een indruk te krijgen over het voorkomen van subjectieve klachten. Het houdingsevenwicht, vigilantie en attentie werden in de studentengroep dosis-afhankelijk beïnvloed. De schilders vertoonden veranderingen in vigilantie in relatie tot de opgenomen hoeveelheid White Spirit (500-1500 mg/m³). In deze groep was na een blootstelling aan 50 ppm een verandering merkbaar in het korte termijn geheugen. Het is niet vast te stellen of dit een effect van de leeftijd, een leeftijdsafhankelijke gevoeligheid voor de blootstelling of een effect van de experimentele expositie boven op een chronische blootstelling is. Bij de schilders was het lange termijn geheugen in het algemeen slecht, zodat de resultaten niet verder konden worden geëvalueerd.

De twee hierboven beschreven experimenten laten zien dat een acute blootstelling aan White Spirit effect kan hebben op vigilantie en geheugen. Het eerste onderzoek heeft wel enige gebreken in de opzet, nl. de cumulatieve blootstelling aan oplopende concentraties in één experiment en het feit dat bij herhaald testen een leereffect kan optreden, dat tegengesteld is aan het te verwachten effect van de expositie. Tevens maakt het feit dat de gemiddelde reactiesnelheid van de controlegroep in beide experimenten sterk van elkaar verschilde de uitkomst van het onderzoek twijfelachtig. In het onderzoek van Cohr komen vnl. de aspecten van het narcotisch effect naar voren in de studentengroep. In de groep oudere schilders komen juist meer effecten naar voren die eerder met een chronische blootstelling verband houden.

4.3 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen

In een poging om betrouwbare bewijzen te vinden voor het ontstaan van schadelijke effecten tengevolge van langdurige blootstelling aan oplosmiddelen hebben Hänninen e.a. (1976) onderzoek gedaan bij 102 autospuiters. De deel-

nemers waren afkomstig uit een groot aantal bedrijven. De gemiddelde diensttijd was 14,8 j (1-40 j) bij een gemiddelde leeftijd van 35 j (20-65 j). De controlegroep werd samengesteld uit spoorwegemployeés, met een iets hoger onderwijsniveau en onregelmatige diensten. Bovendien speelden geluid en trillingen een rol in hun werksmilieu. Steeksproefgewijs is in een aantal spuitserijen de blootstelling gemeten. De concentratie van alle gemeten componenten was onder de toen geldende Finse TLV. Omdat de werkomstandigheden in de bedrijven niet wezenlijk van elkaar verschilden is aangenomen dat in principe niemand aan hogere dan TLV concentraties werd blootgesteld. Hogere exposities in het verleden konden niet worden uitgesloten. Zowel blootgestelden als controles werden psychologisch getest (Tabel 2) en zij ondergingen een uitgebreid neurologisch en neurofysiologisch onderzoek (Seppalaïnen e.a., 1978). Uit het psychologisch onderzoek kwam naar voren dat tests voor de visuele intelligentie (Block Design) en voor de geheugenfuncties (Digit Span, geassocieerd leren) de testcombinatie vormden die het beste discrimineerde tussen wel en niet blootgestelden. Een geringe funktievermindering van de motoriek kon worden aangetoond, terwijl de reaktietijd niet discrimineerde tussen de twee groepen. Het bleek tevens dat beide groepen in de intelligentietests niet gelijk scoorden. Om na te gaan of dit een effect was van de blootstelling werden uit de expositie- en controlegroep 33 paren gevormd, gematched naar leeftijd en naar oorspronkelijke intelligentie, op grond van militaire keuringsgegevens. Een discriminant analyse werd uitgevoerd op het verschil in de testresponses tussen de twee gereduceerde groepen en de resultaten werden gebruikt om de waarschijnlijkheid te schatten dat individuen al of niet correct werden ingedeeld bij de expositie- of controlegroep. Van de niet-blootgestelden werd 11 à 12% bij de andere groep ingedeeld. Volgens de auteurs is dit een aanwijzing dat de psychologische tests een hoge gevoeligheid hebben voor geringe gedragsveranderingen door verschillende oorzaken, maar een lage specificiteit voor het aantonen van effecten veroorzaakt door expositie aan oplosmiddelen.

In Zweden werd in dezelfde periode een onderzoek uitgevoerd door Hane e.a. (1979) onder huisschilders (n=52) gekozen uit een bepaalde regio. Uit hetzelfde geografische gebied werd een controlegroep van industrie arbeiders (n=52) gekozen met een vergelijkbare leeftjdsverdeling (42,5 j: 25-60 j). De zgn. schildersjaren, d.w.z. diensttijd met reële blootstelling, bedroegen 4-42 jaar (gem. + 14 j.). In die tijd zijn de schilders naar schatting aan honderden ppm's van verschillende oplosmiddelen blootgesteld geweest.

Met betrekking tot andere variabelen dan de blootstelling (b.v. alcohol, intelligentie) waren de twee groepen met elkaar vergelijkbaar. De schilders en controlepersonen werden psychologisch onderzocht. Daartoe werd een test-batterij gebruikt die is afgeleid van de in Zweden gebruikelijke procedure om in de psychiatrie een organisch hersensyndroom te diagnostiseren. Om te corrigeren voor mogelijke verschillen in oorspronkelijke intelligentie tussen de schilders en de industriearbeiders werd gebruik gemaakt van de discrepantie tussen "hold tests" en "non-hold tests". Men gaat er nl. vanuit dat de verbale bekwaamheid (een "hold test") redelijk stabiel is bij het ontstaan van een organisch hersensyndroom en als zodanig gebruikt kan worden als maat voor de oorspronkelijke intelligentie. Deze aanpak is niet ontbloot van kritiek, maar er is geen beter alternatief. De huisschilders hadden significant lagere, gemiddelde scores ten opzichte van de controlegroep in de psychologische tests, die het geheugen (Revised Visual Retention Test), de reaktietijd (Choice Reaction Time), de non verbale abstractie (Figure Classification) en de motorische coördinatie (Rivet Test) meten. Er kon geen relatie worden aangetoond tussen de duur van de blootstelling en het effect op de psychologische parameters. Dit onderzoek heeft 5 jaar later een vervolg gehad (Agrell, 1979). Er werd zowel onder de schilders als onder de controlepersonen een schriftelijke enquête gehouden naar hun subjectieve klachten. Uit vergelijking met eerder gegeven mondelinge antwoorden bleek dat de gemiddelde frequentie van symptomen (m.b.t. geheugen, irritatie, depressie) voor de schilders was toegenomen, terwijl deze voor de controlegroep constant was gebleven. Tevens bleek dat een aantal schilders inmiddels een arbeidsongeschiktheidsuitkering ontving. Deze mensen behoorden tot degenen die 5 jaar eerder nog werkzaam waren, maar wel de meeste klachten hadden.

Ook uit de Zweedse school komt het uitgebreide onderzoek dat uitgevoerd is bij verfspuiters en schilders (25-65 jaar) (Elofsson e.a., 1980). De blootstelling bestond uit een combinatie van oplosmiddelen (en pigmenten) die gemiddeld 25% van de Zweedse TLV bedroeg. Er werden 18 psychologische tests afgenomen, verdeeld over de twee dagen dat het totale onderzoek duurde. In de tests die informatie geven over de perceptie snelheid, handvaardigheid, reactiesnelheid en het geheugen, werd door de blootgestelde groep een significant slechtere prestatie geleverd in vergelijking met de controlegroep (werknemers van een electronica bedrijf, gematched voor leeftijd, diensttijd en opleidingsniveau). Werden de schilders met de autospuiters vergeleken dan presteerden de schilders slechter in de tests voor handigheid en

reactiesnelheid. Dit komt overeen met de geschatte blootstelling, want spuiters maken in het algemeen meer gebruik van beschermende maatregelen (o.a. spuitcabines) die leiden tot een lagere blootstelling.

Recent vond uitgebreid onderzoek plaats in Finland bij huisschilders die vnl. aan white spirit waren blootgesteld (Lindstrom e.a., 1983). De schilders werden geselecteerd uit een lijst van vakbondsleden op grond van blootstellingscriteria: d.w.z. dat de geselecteerden meer dan de helft van de laatste vijf jaar blootgesteld zijn of een kwart van de laatste vijf jaar indien de totale blootstellingsduur meer dan vijf jaar bedroeg. De controlegroep werd samengesteld uit constructiewerkers. De groepen waren gematched naar leeftijd en opleiding. Ook wat betreft de sociale omstandigheden waren er geen aanwijsbare verschillen. Aan de hand van vragen over het werk in het verleden werd een schatting gemaakt van de blootstelling. De gemiddelde blootstelling gedurende het arbeidzame leven werd geschat op 40 ppm "white spirit" (m.n. alifatische koolwaterstoffen). Het onderzoek bestond uit een vragenlijst, bedoeld om een indruk te krijgen van de subjectieve klachten en uit een gereduceerde psychologische testbatterij (zie tabel 2) die facetten van de intelligentie, het geheugen en het sensorisch-motorische gedrag meet. Om een indruk te krijgen van de vroegere intelligentie werd gebruik gemaakt van de testresultaten van de militaire dienstkeuring (alleen voor hen die jonger waren dan 40 j). De resultaten van het onderzoek werden geanalyseerd met behulp van de t-test voor het vergelijken van groepsgemiddelden, Pearson's correlatiecoëfficiënt voor het bestuderen van correlaties tussen de testvariabelen en tenslotte werd gebruik gemaakt van stapsgewijze lineaire regressie analyse. De schilders hadden meer klachten over acute symptomen gedurende het werk m.n. ziek gevoel, misselijkheid en een loopneus dan de constructiewerkers. M.b.t. chronische symptomen klaagden de schilders meer over vergeetachtigheid, verminderde reuk en duizeligheid. Na correctie voor verschillen in de pre-expositie intelligentie (die hoger was voor de constructiewerkers) leverden de schilders t.o.v. de controlegroep alleen een significant slechtere prestatie in de visuele geheugentest. De enkelvoudige reactietijd was bij de schilders langer naarmate de test vorderde d.w.z. bij de laatste 25 van de in totaal 100 reacties ontstond er een significant verschil tussen de beide groepen. Een test voor verbale intelligentie (similarities) was gecorreleerd met de hoogte van de expositie in het voorafgaande jaar en het opleidingsniveau, terwijl de 'Block Design' test (abstractie) gecorreleerd was met een hoge blootstelling gedurende het hele werkzame leven in combinatie met een hoog

alcohol gebruik. Andere tests toonden ook verschillen aan, maar altijd in combinatie met alcoholgebruik. De auteur concludeert tenslotte dat de resultaten van dit onderzoek suggereren dat ongunstige veranderingen in het visuele korte termijn geheugen en in de reactietijd veroorzaakt kunnen zijn door langdurige blootstelling aan alifatische koolwaterstoffen.

Een andere beroepsgroep die te maken heeft met blootstelling aan mengsels van oplosmiddelen wordt gevormd door werknemers in de vliegtuigindustrie. Bij het testen van motoren treedt er expositie op aan dampen van vliegtuigbrandstof ('jet fuel': samenstelling: aromaten 12 vol. %; olefinen 0,5 vol. %; verzadigde koolwaterstoffen 87,5 vol. %). In een uitgebreid onderzoek werd naast een vraaggesprek over algemene gezondheid en toegespitst op psychiatrische klachten, een psychologisch en fysiologisch onderzoek uitgevoerd (Knave e.a., 1978). De blootgestelde groep bestond uit 20 mannen met een gemiddelde leeftijd van 46,4 jaar (27-66 jaar) met een gemiddelde expositieduur van 17,7 jaar (2-32 jaar). Er werden twee controlegroepen gevormd. Bij de samenstelling van de eerste groep werd alleen gematched voor leeftijd en algehele gezondheid. Daarom werd nog een tweede groep gevormd gematched voor leeftijd, opleiding en diensttijd. Het psychologisch onderzoek bestond uit zes tests (zie tabel 2) waarbij voornamelijk werd gekeken naar geheugen, concentratie/attentie en motorische coördinatie. Er werden alleen statistisch significante verschillen gevonden in de reactiesnelheid en perceptie snelheid. Er werden met name geen verschillen gevonden aangaande het geheugen en de handvaardigheid.

De hiervoor genoemde onderzoeken geven aanleiding tot de veronderstelling dat blootstelling aan genoemde componenten (waarvan er ook als oplosmiddel worden gebruikt) in concentraties lager of gelijk aan de TLV aanleiding kan geven tot vermindering van centrale hersenfunkties. Het effect van blootstelling aan een mengsel van oplosmiddelen is mogelijk niet de som, maar het produkt van de effecten van de afzonderlijke componenten. Deze hypothese heeft Iregren (1982) als uitgangspunt genomen voor zijn onderzoek, waarin hij drie verschillende geëxponeerde groepen vergeleek. Een controlegroep (n = 34), medewerkers van een electronicabedrijf, werd vergeleken met een groep verfspuiters (n = 34) met meervoudige blootstelling, en met een groep werknemers van een drukkerij (n = 34) met een enkelvoudige blootstelling aan toluen. De deelnemers waren gematched voor leeftijd (gemiddeld 38 j.). De gemiddelde blootstellingsduur bedroeg voor de drukkers 16,3 jaar (3-32 j.) en voor de verfspuiters 18,0 jaar (1-38 j.). De drukkers werkten

in ploegendienst. Om het effect hiervan te minimaliseren werden ze getest aan het einde van een periode met dagdienst. De drie groepen werden onderzocht met een psychologische testbatterij (tabel 2). De resultaten vertoonden een significante invloed van blootstelling en leeftijd op de testprestatie. Daarentegen waren er geen tekenen van enige interactie tussen leeftijd en blootstelling. Een effect ten gevolge van blootstelling werd gevonden voor de perceptie snelheid (Digit Symbol; $p < 0.05$), het geheugen (Reproduction; $p < 0.05$) en de enkelvoudige reactiesnelheid (SRT; $p < 0.001$). Bij de drukkers kon alleen een effect op de reactiesnelheid worden aangetoond. Dit effect was aanzienlijk groter dan het effect bij de verfspuiters. Dit is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat de drukkers in ploegendienst werkten of aan een acuut effect van de expositie. Waarschijnlijker is dat hier sprake is van een (sub)chronisch effect dat ook aangetoond kon worden aan de hand van andere parameters zoals de zenuwgeleidingssnelheid (waar nog later op wordt teruggekomen). De expositie aan toluene was rond de TLV, terwijl de blootstelling van de verfspuiters niet meer dan 30% van de TLV bedroeg. Dit kan het verschil in grootte van het effect mogelijk verklaren.

Gregersen e.a., hebben in een aantal artikelen gedeelten van een vrij omvangrijk onderzoek gepubliceerd (1981, 1984). Het aantal onderzochte personen in de verschillende publicaties varieert wel, maar het gaat in principe om dezelfde groep. 65 Blootgestelde (nog actief in het arbeidsproces) en 33 controlepersonen namen aan het onderzoek deel. De expositie bestond uit verschillende oplosmiddelen: white spirit ($n = 10$), perchloorethyleen ($n = 10$); styreen ($n = 12$) en toluene ($n = 33$). Het onderzoek omvatte:

- a Een interview met betrekking tot sociale achtergrond, werkhistorie, subjectieve klachten etc.
- b Een algeheel neurologisch onderzoek (spierkracht, reflexen etc.).
- c Een neuropsychologisch onderzoek, bestaande uit een interview mbt. geheugen, emotionele veranderingen etc. en een aantal tests onder te verdelen in de aspecten geheugen/leren, concentratie/aandacht en abstractie.
- d En tenslotte een test op cerebrale asthenopie, dat wil zeggen snel optredende vermoeidheid bij het kijken. Naar deze parameter werd gekeken omdat er aanwijzingen bestonden voor een verband tussen asthenopie en diffuse hersenatrofie (Willanger, 1970 in: Gregersen 1984).

Om een mogelijk acuut effect van expositie gedurende de werkweek op te sporen werden een aantal tests op zondag, na tenminste een expositievrije pe-

riode van 40 h, en op donderdag direct na het werk afgenomen. De resultaten van het onderzoek naar de effecten van chronische expositie laten niet één specifieke test zien die significant scoort. Worden nu de tests gegroepeerd in relatie tot een bepaald functie gebied, dan blijkt er op het gebied van concentratie/aandacht en abstractie door de blootgestelde groep een slechtere test prestatie geleverd te worden ($0.01 < p < 0.05$, Spearman rang correlatie). Ook voor de asthenopie werd een significant hogere incidentie gevonden onder de geëxponeerde deelnemers.

Veel aandacht is besteed om met een auditieve reactietijdtest een mogelijk acuut effect van de blootstelling aan te tonen. Er kon echter geen verschil in gemiddelde reactietijd tussen de metingen voor en na expositie worden aangetoond. Er bestond ook geen verschil met de controlegroep. Alleen de variantie binnen de blootgestelde groep was bij beide gelegenheden groter wat eerder wijst in de richting van een chronisch effect op een aspect van de reactietijd meting. Er bleek een correlatie te bestaan tussen blootstelling (opgebouwd uit verschillende expositie variabelen) en neurologische test resultaten, met name die welke betrekking hadden op functies van het perifere zenuwstelsel.

Niet bij ieder onderzoek is men uitgegaan van nog in het arbeidsproces actieve mensen. Soms ook zijn groepen patiënten met een gediagnostiseerde beroepsziekte, als gevolg van het werken met oplosmiddelen aan een nader, gestructureerd, onderzoek onderworpen. Seppalaïnen e.a. (1980) onderzochten 107 patiënten, 48 mannen en 59 vrouwen met behulp van een psychologische testbatterij (tabel 2), tevens werd electrofysiologisch onderzoek verricht (hoofdstuk 4). De diagnose was gebaseerd op klinisch medisch onderzoek d.w.z. routine laboratoriumtests, neurofysiologisch onderzoek, psychologische tests en in de meeste gevallen neurologisch onderzoek. Het is uit het artikel niet duidelijk of voor dit onderzoek de patiënten opnieuw getest zijn of dat de reeds aanwezige gegevens zijn samengevoegd en geïnterpreteerd. Het laatste lijkt het meest waarschijnlijk. De individuele en de groepsgegevens zijn vergeleken met de waarden voor de "standaard" Finse bevolking. De patiënten zijn vnl. blootgesteld geweest aan gehalogeneerde koolwaterstoffen (o.a. tri en per), verfoplosmiddelen (o.a. aromatische en alifatische koolwaterstoffen) en enkele andere oplosmiddelen. De duur van de blootstelling bedroeg gemiddeld voor de mannen 9,6 jaar en voor de vrouwen 7,6 jaar. De leeftijd bedroeg gemiddeld respectievelijk 35,8 en 42 jaar. Dit onderzoek is één van de weinige waarin een grote groep vrouwen is opgenomen, zodat de gegevens voor beide sexen apart geanalyseerd kunnen

worden. Een vergelijking van de blootgestelde groep met een gestandaardiseerde Finse populatie op basis van de WAIS-tests (Wechsler Adult Intelligence Scale) heeft men uitgevoerd bij gebrek aan een controlegroep. Men heeft wel gecorrigeerd voor mogelijke leeftijdseffekten. In het algemeen blijkt dat voor de mannen met name geheugen en concentratievermogen afwijkend waren terwijl bij de vrouwen meer algemene effecten op de verstandelijke functies optraden. Bij de mannen kon met geen enkele test een relatie worden aangetoond met de duur van de blootstelling, terwijl bij de vrouwen de intensiteit van de blootstelling gecorreleerd was met een verminderde nauwkeurigheid van de handbeweging.

Het merendeel van de mannelijke participanten aan laatstgenoemd onderzoek, maakte deel uit van het onderzoek van Lindström (1980^a). Hier werden de patiënten (A) vergeleken met aan styreen blootgestelden (B: n=98) en met een controlegroep (C: constructeurs n=43). De gebruikte testmethoden zijn identiek voor de drie onderzoeksgroepen. De deelnemende groepen zijn waarschijnlijk niet met het vooropgezette doel om ze te vergelijken samengesteld, er heeft namelijk geen leeftijdsmatching plaatsgevonden. De gemiddelde leeftijd voor de drie groepen bedroeg respectievelijk 38,8 (\pm 19,9), 29,5 (\pm 7,4) en 33,3 (\pm 6,5) jaar. De blootstelling in de patiëntengroep was identiek aan die in het voornoemde onderzoek. Voor het schatten van de blootstelling van de styreen geëxponeerden heeft men gebruik gemaakt van de meting van het amandelzuur (een metabooliet van styreen) in de urine, verzameld aan het eind van de werkdag. Dit werd 1 maal per week gedaan gedurende de vijf weken voorafgaand aan het onderzoek. De totale blootstellingsduur bedroeg $4,9 \pm 3,2$ jaar. De groep die aan oplosmiddelen was blootgesteld scoorde ten opzichte van de twee andere groepen lager in een aantal WAIS-subtests en in tests voor motorische (hand)coördinatie (tabel 2). Het visuele geheugen en de behendigheid (santa Ana test) waren bij deze groep wel gecorreleerd met de duur, maar niet met de intensiteit van de blootstelling. De aan styreen geëxponeerde groep verschilde niet significant van de controlegroep. De resultaten van dit onderzoek geven aan dat met name de visuomotorische functies beïnvloed zijn door de expositie. Vermindering van verstandelijke functies kon op grond van de waarnemingen niet worden aangetoond.

4.4 Discussie

De in dit hoofdstuk beschreven onderzoeken bestaan globaal uit twee typen

n.l. onderzoek met deelnemers uit bedrijven zonder bekende klachten en symptomen, of onderzoek met patiënten waarbij de diagnose oplosmiddelenintoxicatie reeds was gesteld. Hierbij wordt gebruik gemaakt van vergelijkbare of soms zelfs identieke testmethoden. Hoewel de resultaten niet altijd eender zijn, laten zij toch wel een aantal overeenkomsten zien. De grootste effecten zijn gevonden in de groep van testen die een aspect van het geheugen meten, met name de visuele herinnering (Visual memory reproduction). Ook het auditieve geheugen en leerprocessen kunnen functie- verlies ondergaan. De enkelvoudige reaktietest blijkt gevoelig voor chronische en/of acute blootstelling. Niet de reactietijd zelf maar afgeleide parameters geven de discriminerende informatie. De visumotorische functie neemt enigszins af in de groep die al geselecteerd is op grond van klachten. Aan veranderingen in persoonlijkheid is in deze onderzoeken nauwelijks aandacht besteed. Lindström (1980^b) heeft wel onderzoek gedaan met de Rohrschach test bij een groep patiënten met een oplosmiddelen intoxicatie. Op grond van de structuur van het onderzoek konden geen conclusies getrokken worden.

Er is in een aantal gevallen ook van de veronderstelling uitgegaan dat de verbale intelligentie niet gemakkelijk te verstoren zou zijn. Men heeft deze functie daarom in een aantal gevallen als een soort ijkpunt uit het pre-expositieverleden gebruikt. Of dit helemaal juist is valt te betwijfelen. Dat er niet één duidelijk patroon in de veranderingen van gedragsparameters is aan te tonen kan meerdere oorzaken hebben. De mensen zijn aan heel veel verschillende stoffen en combinaties daarvan blootgesteld (geweest). De intensiteit van de expositie kan alleen maar teruggeschat worden met behulp van een interview naar de aard van de vroegere werkzaamheden. Dit zal niet veel meer opleveren dan een kwalitatief inzicht in de expositie. Een ander probleem betreft de correcties voor de leeftijd indien men niet over een goede controlegroep beschikt; de meeste van de gebruikte tests zijn n.l. leeftijdsafhankelijk. De eindconclusie gebaseerd op onderzoek met behulp van psychologische testmethoden naar het functioneren van het CZS bij werknemers die langdurig blootgesteld zijn aan oplosmiddelen, luidt als volgt:

Organische oplosmiddelen, niet nader te specificeren, induceren zeer geringe veranderingen in het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Dit komt het meeste tot uiting in veranderingen van het geheugen en het concentratievermogen. Echter voor zover de blootstelling in het verleden betrouwbaar is geschat, kan met deze blootstellingsparameter, in combinatie met de duur van de blootstelling, geen correlatie met het effect worden aangetoond.

5. NEUROFYSIOLOGISCHE ONDERZOEK

5.1 Inleiding

Een aantal onderzoekers heeft het probleem van mogelijke veranderingen in met name het centrale zenuwstelsel tengevolge van expositie aan organische oplosmiddelen aangepakt door middel van technieken uit de klinische neurofysiologie. Een veel gebruikte methode is het E.E.G (electroencefalogram). Na het aanbrengen van een aantal elektroden op de schedel, volgens een vast patroon, wordt met de daarvoor benodigde apparatuur de elektrische activiteit van de hersenen geregistreerd. In eerste instantie gebeurde dat alleen grafisch en werden de E.E.G. registraties op het oog beoordeeld. Tegenwoordig wordt steeds meer gebruik gemaakt van het feit dat een elektrisch signaal zich bij uitstek leent voor verwerking per computer. Het voordeel hiervan is dat de subjectieve interpretatie door de onderzoeker wordt vermeden en tevens heeft men een kwantitatieve parameter. De E.E.G.-basistech-niek biedt de mogelijkheid om de reactie op een aangeboden stimulus (visueel, auditief, somatosensorisch) in de hersenen te registreren, d.w.z. er wordt een reactie van de hersenen op een gedefinieerde prikkel uitgelokt. Op deze manier kan men informatie krijgen over verschillende verwerkingsprocessen afhankelijk van de aard van de aangeboden stimulus en over het traject dat de stimulus moet volgen om de hersenen te bereiken (Evoked responses).

Voor onderzoek naar stoornissen van het perifere zenuwstelsel wordt gebruik gemaakt van de zenuwgeleidingssnelheid van zowel motorische als sensorische zenuwen in zowel de bovenste als onderste extremiteiten. Zowel de snelheid als de amplitude van de respons op een gedefinieerde stimulus kan informatie verschaffen.

5.2 Onderzoek bij beroepsmatig blootgestelde personen

E.E.G.-onderzoek, hoewel een opzichzelfstaande techniek, wordt bij onderzoek naar beroepsmatige neurotoxiciteit meestal uitgevoerd in combinatie met ander onderzoek. Seppäläinen e.a. (1978) beschrijven de resultaten van een onderzoek onder 102 autospuikers. Dezelfde groep nam ook deel aan andere deelonderzoeken elders beschreven (Hänninen, 1976). Het E.E.G. werd gemeten volgens het internationale 10-20 systeem. Het signaal werd gedurende 25-80 min. geregistreerd. Hyperventilatie en fotostimulatie gedurende 2 tot

3 minuten werden gebruikt als activatiemethoden. Voor de interpretatie van de E.E.G.'s ging men er vanuit dat de onderzoeker niet wist of hij te maken had met een blootgestelde persoon of een controlepersoon.

Tevens hanteerde men nauw omschreven criteria voor het interpreteren van het signaal, er werd met name aandacht besteed aan de zgn. slaaperioden. Onderzoek van het perifere zenuwstelsel vond plaats bij ongeveer de helft van de geëxponeerde groep en van de controlegroep, die beide een gelijke leeftijdsverdeling hadden. De geleidingssnelheid van zowel motorische als sensorische zenuwen werd gemeten over verschillende trajecten aan zowel de armen als de benen. Een afwijkend E.E.G. werd gevonden bij 32 autospuiters en 37 controlepersonen. Dit is aanzienlijk meer dan de ongeveer 10% die men in een normale populatie kan verwachten. Met betrekking tot verschillende condities van het E.E.G. (slaap, hyperventilatie) kon er geen significant verschil tussen de beide onderzoeksgroepen worden aangetoond. De afwijkingen in de expositiegroep schrijven de auteurs toe aan de oplosmiddelen, voor de afwijkingen bij de controlegroep (spoorwegpersoneel) konden zij geen plausibele verklaring vinden. De resultaten van het zenuwgeleidingsonderzoek lieten geen verschil zien in de gemiddelden van beide groepen. Er waren in de blootgestelde groep wel meer personen met een laag normale waarde voor één van de parameters.

Van hetzelfde onderzoeksteam verschenen de resultaten van E.E.G.-analyses uitgevoerd bij werknemers in de polyester industrie (Härkönen e.a., 1978). 98 Mannen met een mediane leeftijd van 28 jaar (16-54 j.) en een expositieduur van 5,1 j. (0,5-14 j.) namen deel aan het onderzoek. De amandelzuurconcentratie in urine aan het eind van de werkdag werd gebruikt als maat voor de blootstelling aan styreendamp. Interpretatie en evaluatie van het E.E.G. vond plaats volgens de standaardmethode van het "Institute of Occupational Health" in Helsinki. Over het geheel genomen werd 24% van de E.E.G.'s als afwijkend beoordeeld, dit was hoger dan de verwachte waarde voor de algemene bevolking. Het bleek dat de verhoogde incidentie van een afwijkend E.E.G. met name voorkwam onder hen die meer dan 700 mg/l amandelzuur in hun urine hadden (30 ppm styreen, TWA), terwijl het aantal afwijkende E.E.G.'s onder de personen met een lagere expositie niet afweek van de norm. Bij dezelfde groep mensen werd ook een aantal psychologische tests afgenomen (Hänninen, 1976, hoofdstuk 4.4.). Hoewel de veranderingen in de psychologische functies gering waren bleek er een aan de dosis gerelateerde response te bestaan tussen psychologische veranderingen en E.E.G.-afwijkingen enerzijds en styreen expositie anderzijds. Bij een groep werknemers

(n=30) blootgesteld aan vliegtuigbrandstof is door Knave e.a. (1978) naast psychiatrisch en psychologisch onderzoek (zie hoofdstuk I en II) ook electrofysiologisch onderzoek uitgevoerd. De elektroden werden voor het E.E.G. volgens het 10/20 systeem aangebracht. Er werden van het signaal 8 verschillende afleidingen geregistreerd en daarna visueel beoordeeld. Tevens werd een gedeelte van het E.E.G. analoog opgenomen voor computer analyse. Gebruikmakend van "Spectral Parameter Analysis" werd van artefactvrije perioden van 10 s een vermogenspectrum berekend als functie van de frequentie. Op grond van de visuele beoordelingen werden alle E.E.G.'s als normaal geclassificeerd met uitzondering van de E.E.G.'s van 5 individuen in de geëxponeerde groep en 4 in de controlegroep. De aard van de afwijkingen was ook niet verschillend. De computeranalyse toonde alleen een verschil aan tussen de twee groepen in de frequentie van de alfapiek. Wordt echter gekeken naar de som van de verschillende parameters dan wordt geen verschil tussen de groepen gevonden. Wordt uitgegaan van de vergelijking tussen de gematchete individuen van één paar dan wordt er met variantie analyse een significant verschil gevonden ($p < 0.05$) tussen geëxponeerde en controlepersonen.

Electrofysiologisch onderzoek van het perifere zenuwstelsel, dat wil zeggen onderzoek van de motorische en sensorische zenuwgeleidingssnelheid en van de amplitude van de zenuwactiepotentialiaal, werd zowel in de armen (n. medianus; n. ulnaris) als in de benen (n. peroneus; n. suralis) verricht. De resultaten toonden aan dat de amplitude van de zenuwactiepotentialiaal van de n. suralis in de blootgestelde groep lager was ($p < 0.03$) terwijl de sensorische geleidingssnelheid van de n. ulnaris ($p < 0.04$) en de motorische geleidingssnelheid van de n. medianus ($p < 0.06$) trager waren in de controlegroep. Tussen de groepen werd geen verschil in vibratiedrempel gemeten met de biothesiometer.

Gebruikmakend van dezelfde methode van visuele beoordeling en computeranalyse van het E.E.G., onderzochten Elofsson e.a. (1980) 80 autospuikers en schilders en 80 controlepersonen (zie hoofdstuk 3.1 en 4.4). Aan de hand van de visuele evaluatie van de E.E.G.'s werd geen enkel significant verschil geconstateerd tussen de twee groepen. Er was onder de blootgestelde groepen ook geen afwijkende incidentie van abnormale E.E.G.'s ten opzichte van de verwachte incidentie voor de normale bevolking. Ook na computeranalyse werden geen significante verschillen gevonden.

Een andere methode om informatieverwerking in het centrale zenuwstelsel te bestuderen is de zgn. Visual Evoked Responses (VER). Hierbij wordt visueel een goed gedefinieerde stimulus aangeboden (schaakbordpatroon dat met een frequentie van 2HZ wisselt, dat wil zeggen zwart wordt wit en wit wordt zwart). Door de elektrische reactie te registreren met behulp van elektroden worden de latentie (dat wil zeggen tijd tussen patroonwisseling en de respons in de hersenen) en de amplitude van de reactie gemeten. Er kon met deze parameters geen significant verschil worden aangetoond tussen de blootgestelde groep en de controle groep. Alleen in de oudste leeftijdsgroep (56-65 j.) kon een verschil in latentietijd tussen de twee onderzoeksgroepen worden waargenomen. Wat betreft het onderzoek van het perifere zenuwstelsel werd bij de blootgestelde groep een geringe verlaging van de geleidingssnelheid waargenomen in de n. peroneus en de n. suralis. De verschillen waren klein en de gemiddelde waarden lagen binnen de normale grenzen. Er werden geen sensorische stoornissen waargenomen.

De E.E.G.-afwijkingen die worden verkregen als patiënten met neurasthene klachten na chronische expositie aan oplosmiddelen worden onderzocht, is duidelijk anders. Volgens eerder genoemde standaardmethoden (Helsinki), zijn 48 mannen en 59 vrouwen electrofysiologisch onderzocht (Seppäläinen e.a., 1980). In beide groepen werden meer dan 60% afwijkende E.E.G.'s gevonden. De afwijkingen waren van uiteenlopende aard. Er bleek enige relatie met de geschatte blootstelling te bestaan. Personen met een lage blootstellingsanamnese hadden geen E.E.G.-afwijkingen.

Bij in totaal 77 personen werd ook onderzoek gedaan aan het perifere zenuwstelsel. De geleidingssnelheid in één van de zes onderzochte zenuwen was vertraagd bij 48 personen. Er was geen relatie met de duur van de blootstelling of de leeftijd, wel was er een correlatie met de geschatte intensiteit van de expositie.

5.3 Discussie

De resultaten zoals hier gepresenteerd zijn nogal twijfelachtig, in die zin dat in die onderzoeken waar gebruik gemaakt is van de klinische E.E.G-analysemethode (visuele beoordeling) er significante verschillen bestaan tussen de onderzoeksgroep en de zgn. standaardbevolking (Finland), terwijl in de onderzoeken waarbij naast visuele interpretatie ook computeranalyse van het E.E.G. plaatsvond geen significante verschillen ten opzichte van een controlegroep gevonden zijn (Zweden). Het is overigens wel frappant dat bij

mensen blootgesteld aan styreen er een relatie met de expositie aantoonbaar is. Hier hebben we waarschijnlijk niet te maken met een chronisch, maar met een acuut effect van styreen op het E.E.G. Er is bij twee groepen autospuiters (schilders) onderzoek verricht (Seppalainen, 1973; Elofsson 1980) met een vergelijkbare expositieduur en intensiteit. Elofsson heeft geen E.E.G.-afwijkingen kunnen aantonen terwijl ook schilders, met een geschatte hogere expositie, aan het onderzoek deelnamen. Kritiek op de subjectiviteit van visuele E.E.G.-interpretatie is niet van toepassing, daar dat namelijk blind gebeurde. Bij die mensen waarbij op grond van klachten E.E.G. onderzoek is uitgevoerd konden wel in een groot aantal gevallen afwijkingen worden aangetoond (Seppalainen e.a. 1980). Redenen voor verschil in resultaten van E.E.G.-onderzoek zijn niet aan te geven, in alle gevallen is uitgegaan van dezelfde methode voor plaatsing van de elektroden (10/20-methode). Ook zijn met andere onderzoekstechnieken van Elofsson wel aanwijzingen voor aandoeningen van het CZS gevonden. Het E.E.G. is tot op heden niet de bewijsleverende parameter voor vroege beschadiging van het CZS door beroepsmatige expositie aan oplosmiddelen.

Uit het E.N.M.G.-onderzoek komt geen duidelijk beeld naar voren. Soms werden laag normale waarden gemeten, maar er werden geen verschillen in gemiddelde waarden gevonden. Ook is er geen patroonherkenbaar zoals b.v. bij neurophatie ten gevolge van expositie aan andere neurotoxische stoffen ten gevolge waarvan eerst de lange vezels (o.a. n. suralis of n. peroneus) beschadigd worden. Er is ook geen voorkeur voor effecten op sensorische of motorische vezels. Vooralsnog kan gezegd worden dat er geringe aanwijzingen zijn voor het optreden van een minimale diffuse perifere neuropathie, ten gevolge van blootstelling aan oplosmiddelen.

6. AANVULLENDE ONDERZOEKSTECHNIKEN

6.1 Inleiding

Naast de informatie over het funktionieren van het CZS (fysiologisch, psychologisch) is het interessant te weten of er enige samenhang bestaat met structurele (morfologische) veranderingen. Daarvoor zijn tegenwoordig verschillende technieken beschikbaar, die zich in het algemeen niet goed lenen voor onderzoek bij grote groepen (invasief belastend, kostbaar etc.) en eigenlijk alleen op (medische) indicatie worden uitgevoerd. Een mogelijkheid is gebruik te maken van röntgenstraling. Men kan, door middel van een draaiend röntgenapparaat gekoppeld aan een computer dwarsdoorsneden maken op verschillende hoogte door het hoofd, (CT-scan, computerized tomography). Op deze manier kan men enerzijds ruimte innemende processen (bijvoorbeeld tumoren) en anderzijds ruimte gevende processen (atrofie) zichtbaar maken.

Invasief maar wel klinisch bruikbaar is de pneumoencefalografie (PEG). Hierbij wordt een klein volume van de liquor vervangen door lucht. Dit resulteert bij röntgenonderzoek in een goed contrast tussen luchtbevattende ruimten (o.a. de ventrikels) en weefsels.

Ten gevolge van allerlei pathologische processen in de hersenen kan de zuurstofvoorziening ofwel de doorbloeding in de hersenen veranderingen of verstoringen ondergaan. De doorbloeding van de hersenen (cerebral blood flow, CBF) kan gemeten worden met de ^{133}Xe inhalatietechniek. Gedurende 1 min. wordt ^{133}Xe ingeademd. Daarna wordt met behulp van 32 detectoren de radioactiviteit gemeten. Men krijgt op deze manier informatie over de lokale doorbloeding (b.v. links-rechts verschillen) en over de desaturatie curve gemeten gedurende 10 min. Als maat wordt gebruikt de "Initial Slope Index" (ISI), normaalwaarde 50 ± 7 ml/100g/min. Uiteraard is het ook mogelijk om cytologisch en biochemisch onderzoek te doen van liquor.

6.2 Onderzoekresultaten

Door Arliën-Sjøborg e.a. (1979) werden 50 huisschilders (leeftijd 47 j; 24-63 j.) met een gemiddelde diensttijd van 27 jaar (8-50 j.) uitvoerig onderzocht. Zij werden geselecteerd uit 70 schilders die gedurende een periode van vier jaar voor onderzoek werden aangemeld op grond van de waar-

schijnlijkheidsdiagnose organische oplosmiddelen intoxicatie of dementie. Op grond van andere etiologische factoren werden 20 personen van het onderzoek uitgesloten. Van hen waren er op het moment van het onderzoek nog slechts 5 werkzaam als schilder, 27 ontvingen een arbeidsongeschiktheidsuitkering en 18 hadden een andere baan. Naast neurologisch, psychologisch en E.E.G.-onderzoek werd veel aandacht besteed aan onderzoek naar cerebrale atrofie. Van 38 patiënten werd een CT-scan gemaakt. De resultaten werden vergeleken met die van 38 personen van gelijke leeftijd uit een bestand met 100 CT-scans van gezonde personen.

Bij 9 van de 46 onderzochte personen werd een lichte tot matige afwijking van het E.E.G. geconstateerd (visuele beoordeling). Uit het neurologische onderzoek kwam naar voren dat bij 6 personen een tumor en bij 9 personen een perifere neuropathie bestond. Op grond van deze bevindingen werden 12 patiënten geselecteerd voor P.E.G.-onderzoek. Bij allen werden aanwijzingen voor cerebrale atrofie gevonden. 38 Patiënten ondergingen een CT-onderzoek, waarvan bij 50% atrofie werd aangetoond, met name een verbreding van de sulcus tussen de beide hemisferen. Naast de reeds bekende subjectieve klachten van geheugen/concentratie problemen, vermoeidheid etc., bleek dat 50% van de patiënten problemen had met psychologische tests die informatie geven over geheugen en leren. Dit onderzoek, hoewel uitgevoerd bij een geselecteerde groep, laat zien dat er ook structurele veranderingen in het CZS kunnen optreden. Dit proces is in principe irreversibel.

Arliën Søborg e.a. (1982) vroegen zich vervolgens af of er bij mensen die slecht presteren in de psychologische tests en bij wie geen of geringe atrofie kan worden aangetoond toch al veranderingen zijn aan te tonen in de doorbloeding van de hersenen. 9 Schilders (8 O en 1 Q; leeftijd gemiddeld 41 jaar, 24-59 j.) die aan dit criterium voldeden werden onderzocht. Met CT-scan onderzoek werd bevestigd dat zes personen geen en drie personen een hele lichte hersenatrofie hadden. De psychologische tests toonden een verminderde prestatie aan. Bij het CBF-onderzoek werd een significant ($p < 0.05$) verschil gevonden in de ISI-waarde van de twee groepen. Deze bedroeg nl. 36,8 ml/100g/min. voor de schilders en 45,4 ml/100 g/min. voor de controlegroep. De doorbloeding van de hersenen is sterk afhankelijk van de arteriële pCO_2 -waarde. Als daarvoor gecorrigeerd wordt, zijn die verschillen nog duidelijker. Er werd geen verschil gezien tussen rechter en linker hemisfeer.

De hierboven gebruikte techniek is ook gebruikt voor onderzoek bij geëxpo-

neerde werknemers van een verffabriek (Risberg e.a., 1983). De 50 deelnemers (leeftijd gemiddeld 42 j; 26-62 j.) waren o.a. blootgesteld aan ketonen, aromaten, ethers etc. gedurende minimaal 10 jaar (gemiddeld 18 j. \pm 10). Een controlegroep, gematched voor leeftijd en opleiding, werd samengesteld uit werknemers van een suikerraffinaderij. Op grond van monitoring in het bedrijf en van vraaggesprekken werd een indeling gemaakt in drie expositiegroepen. CBF-metingen werden uitgevoerd in rust en onder mentale belasting (verbale geheugentest). Een significant verschil in ISI tussen de totale expositiegroep (46,5 ml/100g/min) en de controlegroep (48,5 ml/100g/min) kon worden aangetoond ($p < 0.05$). Er was geen relatie met de blootstelling. De lagere flow werd in alle delen van de hersenen waargenomen. Het grootste verschil werd gevonden in het frontotemporale gebied beiderzijds en het parietale gebied links. Gedurende de mentale belasting nam in de expositiegroep de CBF toe. Er was, ook in de controlegroep, een vermindering van CBF met toenemende leeftijd. In dit licht bezien zou verondersteld kunnen worden dat organische oplosmiddelen een versneld verouderingsproces op gang brengen.

Een uitgebreid onderzoek met routine en specialistische technieken werd uitgevoerd door Juntunen e.a. (1980^a) bij 37 patiënten die werden verdacht van oplosmiddelen intoxicatie. De blootstelling had bestaan uit o.a. tetra, tri, styreen, diverse mengsels etc. Allen hadden subjectieve klachten met betrekking tot het CZS. Neurologisch onderzoek toonde over het algemeen lichte afwijkingen aan van de hersenzenuwen, het cerebellum en het perifere zenuwstelsel. P.E.G.-onderzoek (Juntunen e.a. (1980^b) gaf bij 24 van de 27 patiënten aanwijzingen voor cerebrale atrofie. De laterale ventrikels waren bij 15 personen enigszins vergroot. Corticale atrofie werd waargenomen bij 18 patiënten en de verbreding van de frontale sulcus was vrij algemeen. Het E.E.G. (Juntunen e.a. 1980^a) liet lichte afwijkingen zien (diffuse en soms focale langzame golven; visuele beoordeling). Bij 14 patiënten werden geen bijzonderheden waargenomen. Onderzoek van het perifere zenuwstelsel toonde licht pathologische veranderingen aan bij 20 van de onderzochte patiënten. Onderzoek met een standaard psychologische testbatterij toonde duidelijk verminderde prestaties in verschillende functie domeinen; persoonlijkheid (94%), psychomotoriek (80%), geheugen/leren (69%) en intelligentie (54%). In dit onderzoek werd ook routinematig liquor afgenomen voor onderzoek naar de cellulaire en biochemische samenstelling (Juntunen e.a., 1982^a). Er werden slechts geringe verschillen gevonden t.o.v. de controlegroep (gezonde vrijwilligers; leeftijd 32 j., 18-65 j), nl. een verhoging van het aantal

grote lymfoïde cellen en in de groep met de meest recente blootstelling een afname van de kleine lymfocyten. Er waren geen duidelijke afwijkingen in de eiwitsamenstelling noch in het voorkomen van immunoglobulinen. De auteurs concluderen dat er sprake is van een lichte, niet specifieke immunoactivatie van het CZS.

6.3 **Discussie**

De hier gebruikte technieken geven aanvullende informatie bij onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan organische oplosmiddelen. Zowel resultaten van de CT-scan als van het P.E.G. kunnen op individuele basis worden geïnterpreteerd. Bij een groot aantal individuen zijn er op deze manier ruimtelijke veranderingen in de hersenen aangetoond. De ernst ervan wordt bepaald door het feit dat niet verwacht mag worden dat deze veranderingen reversibel zijn.

Het is duidelijk dat de gevonden verschillen met de CBF-techniek tussen blootgestelde en controlepersonen alleen op groepsbasis betekenis hebben. De overlap tussen de twee groepen is van dien aard dat met deze techniek niet op individuele basis gedifferentieerd kan worden. Het toepassen van deze techniek op individuele basis zou van belang kunnen zijn, omdat daarmee andere oorzaken die zouden kunnen leiden tot een organisch hersensyndroom (organisch degeneratieve of vasculaire hersenaandoeningen) kunnen worden uitgesloten. Bij de onderzochte groepen zijn er geen andere aanwijsbare oorzaken voor de gevonden afwijkingen, zodat een relatie met de beroepsmatige chronische expositie aan (mengsels van) oplosmiddelen het meest waarschijnlijk is.

7. PROGNOSE VAN WERKNEMERS (PATIENTEN) MET EEN "VERLEDEN" VAN CHRONISCHE EXPOSITIE AAN OPLOSMIDDELEN

7.1 Inleiding

De symptomen die optreden bij mensen die langdurig aan oplosmiddelen zijn blootgesteld, hebben veel overeenkomst met de klachten en bevindingen die worden waargenomen bij patiënten met een beginnende dementie. Echter bij verschillende vormen van preseniële dementie (Mb. Pick, Mb. Alzheimer) is er geen duidelijk aanwijsbare oorzaak voor de ziekte. Het is moeilijk om in de initiële fase te differentiëren tussen een toxische encefalopatie en een preseniële dementie. Een dementie wordt vaak gekenmerkt door een progressie van de klachten in een vrij kort tijdsbestek en is niet reversibel. Het is in het belang van de patiënt de juiste etiologie te kennen zodat een goede toekomstprognose gemaakt kan worden. Voor de toxische encefalopatie gaat men er globaal van uit dat bij vermijden van verdere expositie de ziekte zich stabiliseert of zelfs verbetert. De hier volgende gegevens zullen mogelijk dit idee onderbouwen.

7.2 Onderzoekresultaten

Bij 42 medewerkers van een staalfabriek (leeftijd 31 j. + 9) werd de enkelvoudige reaktietijd (SRT) gemeten (Anshelm-Olson '81). De personen waren blootgesteld aan een mengsel van verschillende oplosmiddelen waarvan een belangrijke component methylethylketon (MEK) was. Bij de eerste SRT-meting ('s ochtends en 's middags) was de expositie rond of boven de TLV (440 mg/m³). Gedurende een periode van 2 jaar werden er verbeteringen in het bedrijf aangebracht, die resulteerden in een lagere expositie. Aan het begin, het midden en het einde van die periode werd de SRT gemeten. De verminderde expositie gaf een herstel van de SRT te zien. Er was hier waarschijnlijk sprake van een subchronisch/acuut effect van MEK op de SRT, dat reversibel bleek te zijn bij de voor het overige gezonde deelnemers aan dit onderzoek.

Bij andere groepen met een langdurige beroepsmatige expositie aan oplosmiddelen liggen de zaken minder eenvoudig. Een onderzoek naar de effecten van oplosmiddelen bij 98 werknemers (65 blootgesteld; 33 controles) kreeg ongeveer vijf en een half jaar later een vervolg (Gregersen, 1982). 89 mensen waren beschikbaar voor het herhalingsonderzoek. In de tussenliggende perio-

de waren voor de meeste mensen de arbeidsomstandigheden verbeterd. Acute symptomen in de blootgestelde groep waren dan ook afgenomen, maar waren nog wel frequenter dan in de controlegroep.

Chronische symptomen kwamen in de expositiegroep duidelijk meer voor en met name symptomen zoals verminderd geheugen en concentratievermogen waren ten opzichte van het eerste onderzoek toegenomen. In de expositiegroep traden ook meer problemen op met betrekking tot het perifere zenuwstelsel en er waren meer psychiatrische symptomen. Geconcludeerd kan worden dat hier ondanks een verminderde expositie (wel continuering) de symptomen van encefalopathie waren toegenomen. De auteur concludeert tevens dat de symptomen irreversibel zijn. Aangezien er nog wel sprake was van enige blootstelling mag deze conclusie niet getrokken worden, zeker niet zolang men nog niet weet wat het "no-effekt level" van een oplosmiddelenmengsel is.

Meer aanknopingspunten geeft een onderzoek waarbij 26 huisschilders, met een primaire diagnose toxische encefalopathie, na twee jaar zonder expositie opnieuw uitvoerig werden onderzocht (Bruhn e.a. 1981). Voor herhalingsonderzoek kwamen die personen in aanmerking bij wie met een CT-scan hersenatrofie was aangetoond (Arliën Sjøborg, 1979). Het interval tussen de twee onderzoeken bedroeg 25 mnd (22-31 mnd). De objectieve klachten met betrekking tot emotionele labiliteit en affektiviteit waren ongewijzigd. Hoofdpijn, duizeligheid en andere fysieke klachten waren bij een aantal patiënten afgenomen. Er waren gedurende de twee jaren geen nieuwe klachten bijgekomen. Twee patiënten met progressieve cerebrale atrofie vertoonden ook geen verdere achteruitgang. Het neuropsychologisch onderzoek had als resultaat dat voor de hele groep geen verbetering of verslechtering kon worden geconstateerd. Op groepsbasis werd er ook met de CT-scan techniek geen verschil tussen het eerste en het tweede onderzoek gevonden. Op individuele basis bleken de resultaten voor 24 patiënten onveranderd, terwijl er bij twee personen een toegenomen atrofie werd vastgesteld. Een van deze personen had ook enige achteruitgang in intellectuele functies. Bij het klinisch neurologische onderzoek werden beide keren twee gevallen van polyneuropatie vastgesteld. Er traden ook in dit opzicht verder geen veranderingen op. Samengevat: in alle opzichten bleven de symptomen bij het ophouden van de expositie in dezelfde mate voortbestaan.

Een tweede "follow-up" onderzoek na gemiddeld vijf en een half jaar (3-9 jaar) is uitgevoerd bij patiënten met een chronische oplosmiddelen intoxicatie als gevolg van expositie aan tri, per of oplosmiddelenmengsels. De

resultaten van het eerste onderzoek (SeppalaInen e.a. 1980) toonden aan dat 65% van de onderzochte personen een afwijkend E.E.G. had. De psychologische tests toonden verminderde prestaties op het gebied van o.a. geheugen, intelligentie en motorische coördinatie. Na ongeveer vijf jaar werden er verbeteringen geconstateerd in de subjectieve klachten, met name hoofdpijn, geheugenstoornissen, vermoeidheid en nervositeit. Bij herhaling van het klinisch neurologisch onderzoek werd bij 16 gevallen een neurologische afwijking geconstateerd, bij 5 patiënten waren de verschijnselen van een klinische neuropatie verdwenen. Bij 33 patiënten werd bij beide gelegenheden geen afwijking gesignaleerd. Voor de hele groep waren de symptomen, kenmerkend voor een aandoening van het cerebellum of het pyramidale systeem, gedurende de periode van vijf jaar significant toegenomen (Juntunen e.a. 1982). Het herhalingsonderzoek met de psychologische testbatterij toonde aan dat de intelligentietests over het algemeen verbeterde (32%). Bij tests op geheugen en senso-motorische functies waren er ongeveer evenveel verbeterde als verminderde prestaties (+ 20%).

Het verbeteren van de testprestaties was gecorreleerd met een lagere leeftijd en een langere "follow-up" periode. Tevens bleek dat de duur van de expositie en de aard van de blootstelling van weinig invloed waren op de prognose van de psychologische functies (Lindström e.a., 1982). Bij het herhalingsonderzoek werd ook gebruik gemaakt van electrofysiologische methoden. Bij 41 patiënten werd een verbetering van het E.E.G gezien en bij 18 patiënten een verslechtering. Bij diegenen die wel een afwijkend E.E.G. hadden, was de aard van de afwijking veranderd. Veranderingen in het langolvige gebied waren afgenomen en het voorkomen van paroxysmale afwijkingen was toegenomen. Het aantal patiënten met één of meerdere afwijkingen in het E.N.M.G. was toegenomen, vooral in de groep die uitsluitend aan tri, per of een mengsel was blootgesteld. In de groep die zowel aan tri, per en een mengsel was blootgesteld was op beide tijdstippen het aantal afwijkingen erg hoog (+ 90%).

7.3 Discussie

Op grond van het omschreven onderzoek is er nog geen duidelijke uitspraak te doen over het herstel en de prognose van een psycho organisch intoxicatie syndroom. Bruhn e.a. (1981) hebben twee jaar na het stellen van de diagnose en het stoppen van de blootstelling geen verandering, ten goede of ten kwade, in neuropsychische conditie van de patiënten kunnen aantonen.

Bij continuering van de expositie (Gegersen 1982) in lagere concentraties is het verloop van de klachten progressief. De Finse onderzoekers constateren een verbetering van de subjectieve klachten, een verergering van neuropathologische symptomen, een geringe verbetering in psychologische functies, een verbetering in het E.E.G. en een verslechtering van het E.N.M.G. In tegenstelling tot het onderzoek van Bruhn e.a. (1981) was in dit onderzoek slechts een deel van de patiënten niet meer geëxponeerd na de eerste diagnose. Daar is men bij de interpretatie van de gegevens niet op teruggekomen. Ten tijde van het tweede onderzoek waren 5 patiënten nog werkzaam in een beroep waarbij expositie aan oplosmiddelen optrad. Verdere analyse van de gegevens met de bedoeling om eventueel op groeps en/of individuele basis een prognose te maken heeft geen nieuw licht op deze zaak kunnen werpen (Antti-Poika, 1982^{a,b}).

8. **EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK NAAR ARBEIDSONGESCHIKTHEIDSOORZAKEN BIJ
VERSCHILLENDE BEROEPSGROEPEN MET EXPOSITIE AAN ORGANISCHE OPLOSMIDDELEN**

8.1 **Onderzoekresultaten**

De relatie tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen en het optreden van neuropsychiatrische afwijkingen is al vaak genoemd. De vraag is echter of het bij klachten blijft, of dat die problemen ook tot een hogere kans op vroegtijdige arbeidsongeschiktheid leiden.

Om meer duidelijkheid te krijgen omtrent dit vraagstuk hebben Axelson e.a. (1976) een "case- referent" onderzoek uitgevoerd. Als uitgangsmateriaal had men de beschikking over de gegevens van het arbeidsongeschiktheidspensioenfonds, waarbij iedereen die in aanmerking komt voor een uitkering geregistreerd wordt met vermelding van beroep en aard van de ziekte. 151 Gevallen (leeftijd 35-64 j.) die in aanmerking kwamen voor een uitkering werden geselecteerd op grond van een neuropsychiatrische aandoening. Uitgesloten waren diegenen waarvan de oorzaak van hun ziekte bekend was zoals zwakbegeeftheid, schizofrenie, encefalitis etc. De controlegroep bestond uit 248 personen, uit dezelfde leeftijdscategorie, die ook in aanmerking kwamen voor een uitkering, maar zonder psychische aandoeningen van welke aard dan ook. In beide groepen bleken 35 personen beroepsmatig contact gehad te hebben met organische oplosmiddelen d.w.z. 23% van de "cases" en 14% van de "referents". Op grond hiervan werd berekend dat door beroepsmatige expositie aan oplosmiddelen het relatieve risico voor het krijgen van een neuropsychiatrische ziekte 1,8 bedroeg (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,2-2,7%).

Zeer recent zijn de eerste resultaten bekend gemaakt van een "case- referent" onderzoek in Finland (Lindström e.a. 1984). Uit de gegevens van een pensioenfonds werden die "cases" gelicht die in aanmerking kwamen voor een arbeidsongeschiktheidsuitkering op grond van klachten van neuropsychiatrische aard. De gehanteerde toelatings- en uitsluitingscriteria voor dit onderzoek waren dezelfde als die gebruikt door Axelson (1976). De referenten werden gekozen uit de groep van personen die op basis van andere diagnoses recht hadden op een uitkering. In totaal werden 374 paren bij het onderzoek betrokken. De matching tussen "cases" en referenten was op grond van leeftijd en duur van de uitkering. Het opgegeven beroep werd gebruikt als indicatie voor een blootstelling aan organische oplosmiddelen. Schilders en leggers van vloerbedekking werden beschouwd als blootgesteld. Op grond van

deze indeling bleek dat in 10% van de "cases" en in 6% van de referenten sprake was geweest van beroepsmatige expositie. Indien er werd gekeken naar de diagnostische subgroepen van neuropsychiatrische aandoeningen bleek dat er een significante associatie bestond tussen blootstelling en neurosen, maar niet met alcoholisme en andere neuropsychiatrische aandoeningen. De associatie zou misschien sterker zijn als daadwerkelijk naar de expositie werd gevraagd. Er is nu alleen uitgegaan van het door de mensen zelf opgegeven beroep bij de aanvraag van de uitkering. Over dit onderzoek zullen binnenkort meer gedetailleerde gegevens verschijnen.

Onder de 206 werknemers van de Deense hout en meubelindustrie werd een "case-referent" onderzoek uitgevoerd (Olsen e.a., 1980), 171 van hen waren arbeidsongeschikt en 35 personen hadden een ouderdomspensioen. De controle-groep bestond uit werknemers uit dezelfde branche die om andere redenen arbeidsongeschikt waren. Door middel van een schriftelijke enquête werden gegevens over de vroegere werksituatie (o.a. expositie) verkregen. Er werd onderscheid gemaakt tussen binnen- en buitenwerk en hoge en lage expositie. Het relatieve risico voor het optreden van arbeidsongeschiktheid op grond van neuropsychiatrische aandoeningen was 2,8 voor de hoog blootgestelden die binnen werkten. Dementie werd apart beschouwd, het relatieve risico voor het krijgen van deze aandoening is niet groter dan voor andere neuropsychiatrische aandoeningen.

Een onderzoek dat niet alleen werd opgezet met de vraag of er een verhoogd risico is voor preseniele dementie, maar ook mogelijk een verhoogd risico voor een bepaalde doodsoorzaak werd uitgevoerd onder (ex)leden van een schildersbond (Mikkelsen, 1980). De gegevens van 2601 schilders en 1790 metselaars (allen ouder dan 35 jaar) werden in het onderzoek betrokken. Gedurende de "follow-up" periode van vijf jaar ontvingen 143 schilders en 75 metselaars een arbeidsongeschiktheidsuitkering. Ook de doodsoorzaken van 291 schilders en 169 metselaars die in die periode overleden werden in het onderzoek betrokken. Tevens fungeerde de gehele mannelijke bevolking van Kopenhagen, ouder dan 30 jaar, als een extra controlegroep. Uit dit onderzoek bleek dat schilders een relatief risico van 1,4 en 1,6 hebben t.o.v. respectievelijk metselaars en de mannelijke bevolking van Kopenhagen om arbeidsongeschikt te worden. De mortaliteit van schilders is iets hoger t.o.v. metselaars (1,2) maar niet t.o.v. de Kopenhaagse bevolking. Indien een opsplitsing wordt gemaakt naar risico's voor verschillende oorzaken van arbeidsongeschiktheid, dan is het relatieve risico bij schilders voor psy-

chosen, neurosen en aandoeningen van het CZS respectievelijk 2,1; 2,8 en 2,4 t.o.v. de metselaars. Als gecorrigeerd werd voor alcoholgebruik, medicijngebruik of doorgemaakt schedelletsel, dan werd het relatieve risico op het krijgen van preseniële dementie 3,6 voor schilders in vergelijking met een steekproef uit de Kopenhaagse bevolking. Er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden met betrekking tot het risico voor kanker, ziekten van het respiratoire en circulatoire systeem of de lever. Dit onderzoek suggereert dat schilders een groter risico hebben om een preseniële dementie te ontwikkelen dan de bestudeerde controlegroepen.

8.2 Discussie

De hier genoemde epidemiologische onderzoeken geven alle vier een aanwijzing dat expositie aan oplosmiddelen de kans op een aandoening van het CZS vergroot. Deze vorm van onderzoek heeft natuurlijk ook zijn beperkingen. Het is n.l. heel moeilijk om een bias te voorkomen bij het selecteren van de groepen. Bij het doen van retrospectief onderzoek zijn de invloeden van b.v. stress, chemische milieufactoren, gebruik van alcohol en medicijnen eveneens van invloed op het eindresultaat, evenals de faktor oplosmiddelen. Het is niet mogelijk om het effect van slechts één faktor te bestuderen. Ook in deze vorm van onderzoek speelt het zgn "healthy worker effect" een belangrijke rol. Mensen die in een vroeg stadium klachten hebben ten gevolge van het werken met oplosmiddelen zullen, indien dit mogelijk is, een andere baan zoeken zodat tenslotte de "sterken" overblijven. Dat wil zeggen dat er een grote "natuurlijke" selectie heeft plaatsgevonden in het onderzoeksmateriaal. Dit zou overigens niet betekenen dat de gepresenteerde cijfers in dat geval de werkelijk problematiek onderschatten. Er zijn nog meer argumenten te bedenken om aan te tonen dat dit type onderzoek beperkingen heeft die daaraan nu eenmaal inherent zijn. De belangrijkste is wel de geringe betrouwbaarheid van de plaatsing in de eindrubrieken op grond van de keuringsgegevens van de verzekeringsarts. Dit neemt echter niet weg dat er aanwijzingen zijn dat een relatie bestaat tussen langdurige expositie aan organische oplosmiddelen en het ontstaan van arbeidsongeschiktheid op grond van aandoeningen aan het centrale zenuwstelsel.

9. ALGEMENE DISCUSSIE

Of er al dan niet een relatie bestaat tussen chronische beroepsmatige expositie aan organische oplosmiddelen en het ontstaan van functieveranderingen in het centrale zenuwstelsel heeft tot op heden velen beziggehouden. Naast de onderzoekers zelf zijn er ook geïnteresseerden (belanghebbenden?) die de beschikbare gegevens hebben gerangschikt om zo tot een mogelijke uitspraak te komen.

Het probleem dat zich hierbij duidelijk voordoet, is dat de symptomen specifiek zijn. De klachten kunnen globaal worden samengevat als neurasthenie, een syndroom dat ook optreedt in andere condities, en in ernstiger gevallen worden de symptomen benoemd als psycho-organisch syndroom, hetgeen ook niet specifiek is. Ook de aandoeningen van het perifere zenuwstelsel zijn niet specifiek. Dit houdt in dat op individuele basis niet makkelijk tot een oorzakelijke diagnose gekomen kan worden. Bij het uitvoeren van onderzoek op groepsbasis moeten alle mogelijke factoren die interfereren met de expositie uitgesloten worden om een oorzakelijk verband tussen expositie en een effect op het zenuwstelsel te kunnen aantonen.

De gegevens overziend komen de reviewers niet tot een eensluidende conclusie. Hernberg (1980) vindt dat, op grond van onderzoek naar subjectieve klachten, en van psychologisch en fysiologisch onderzoek, er voldoende aanwijzingen zijn om de conclusie te rechtvaardigen dat langdurige expositie aan organische oplosmiddelen een versnelling in het verouderingsproces te weeg brengt. Grasso e.a. (1984) die hun conclusies op een zeer uitvoerig literatuuronderzoek betrekken, zijn minder overtuigd van het causaal verband tussen blootstelling en effect. Zij komen tot de conclusie dat de gebruikte onderzoeksmethoden (m.n. psychologische methoden) hun waarde hebben voor onderzoek naar persoonlijkheid, intelligentie, geheugen etc. in het klinisch onderzoek bij individuele patiënten. Maar, zeggen zij, de psychologische tests evenals E.E.G, CT-scan, P.E.G. etc. zijn niet geschikt voor epidemiologisch onderzoek omdat de variabiliteit van de resultaten voor normale individuen slecht gedefinieerd is. Tevens vinden zij dat te weinig aandacht is besteed aan de versturende variabelen. De veranderingen van het zenuwstelsel zoals waargenomen met de gebruikte onderzoeksmethoden, zouden ook gedeeltelijk veroorzaakt kunnen zijn door veroudering, blootstelling aan b.v. lood of kwik, alcoholgebruik, medicijnen of zelfs door stress van het leven van iedere dag. Deze meningen staan feitelijk lijnrecht tegenover elkaar.

Uitgaande van de in de inleiding gestelde vragen wordt het volgende geconcludeerd:

- De eerste vraag luidde: is er een verhoogd risico voor het optreden van veranderingen in het CZS na chronische expositie aan organische oplosmiddelen. Gesteld kan worden dat er op grond van "cross-sectional" epidemiologisch onderzoek wel aanwijzingen in die richting zijn. Vooral uit onderzoek waarbij men gebruik gemaakt heeft van psychologische tests (hoofdstuk 3). Uit het "case-referent" onderzoek van Axelson (1976) bleek dat het relatieve risico om een neuropsychiatrische ziekte te krijgen als gevolg van expositie aan organische oplosmiddelen 1,8 bedroeg. Uit het "cohort" onderzoek van Mikkelsen bleek zelfs dat na correctie voor andere oorzaken (alcohol, medicijnen etc.), de kans om arbeidsongeschikt te worden op grond van pre-seniele dementie 3,6 bedroeg voor schilders ten opzichte van de algemene bevolking.

Daarom mag op grond van deze gegevens een verhoogd risico wel als juist geaccepteerd worden. Echter het oorzakelijk verband valt niet te bewijzen.

- Het is moeilijk na te gaan of er een verschil bestaat tussen enkelvoudige en meervoudige expositie en de optredende effecten. Iregren (1982) heeft hier speciale aandacht aan besteed. De verfspuiters (mengsel) en de werknemers van een drukkerij (tolueen) behaalden verschillende resultaten in de psychologische tests. Dat wil zeggen dat de verfspuiters minder presteerden in verschillende tests, terwijl de drukkers alleen een verminderde SRT hadden, die overigens slechter was dan bij de verfspuiters.

Een onderzoek naar een verhoogd risico voor het krijgen van neuropsychiatrische aandoeningen met behulp van een "case-referent" of "cohort" onderzoek onder ex-drukkers (tolueen) of ex-polyesterwerkers (styreen) is voor zover bekend nooit uitgevoerd.

Kennelijk zijn daar de problemen niet dusdanig dat dat aanleiding zou geven tot een dergelijk onderzoek. Op de hier gestelde vraag kan geen antwoord gegeven worden.

- Is het reeds moeilijk om een kwalitatief verband aan te tonen tussen expositie aan oplosmiddelen en effecten op het CZS, nog moeilijker is het om een kwantitatieve relatie op te stellen tussen enerzijds tijdsduur en intensiteit van de expositie en anderzijds het effect. De duur van de bloot-

stelling wordt bijna altijd gelijk gesteld aan de dienstduur en de intensiteit wordt meestal teruggeschat naar de aard van de vroegere werkzaamheden. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat een relatie tussen blootstelling (duur/intensiteit) en de gemeten effecten niet duidelijk kan worden aangetoond. Härkönen (1978) toonde een relatie aan tussen de gemeten (.) intensiteit van de blootstelling aan styreen en het effect (E.E.G.-verandering). De blootstellingduur bedroeg "slechts" gemiddeld 5 jaar. Hier heeft men mogelijk te maken met een acuut of subchronisch effect ten gevolge van de expositie en niet met een chronisch effect. Voor het optreden van effecten bij andere groepen blootgestelden varieert de gemiddelde expositietijd tussen de 5 en 10 jaar (1-40 jaar). Een schatting van de intensiteit van de blootstelling varieerde van 25 à 30% tot 100% van de TLV voor de betreffende stof of het mengsel van stoffen. Er wordt geen melding gemaakt van extreem hoge exposities, hoewel die in het verleden zeer wel mogelijk zijn geweest.

- Ten aanzien van de vraag of de effecten reversibel zijn valt op te merken dat daar waar voornamelijk acute effecten zijn gemeten, deze ook (grotendeels) reversibel waren. Na verlaging van de expositie aan een mengsel met als hoofdbestanddeel MEK in een staalfabriek (Anshelm-Olson '81) herstelde de SRT zich na verloop van tijd. Bij follow-up onderzoek bij langdurig blootgestelden aan mengsels bleek bij continuering van de expositie, bij een lagere intensiteit, een progressie van de encefalopatische symptomen (Gregersen, 1982). Bij follow-up onderzoek van schilders (Bruhn e.a., 1981) en van patiënten met een expositie aan mengsels (Juntunen 1982) trad geen duidelijke verbetering op van de symptomen gedurende resp. 2 en 5 jaar. Bij mensen waarbij de diagnose wordt gesteld terwijl zij al niet meer geëxposeerd worden, mag geen verbetering in de situatie verwacht worden. Op de gestelde vraag is in alle gevallen maar een half antwoord te geven. Er zijn nl. wel aanwijzingen maar geen sluitende bewijzen. Voor een oorzakelijk verband tussen expositie en effect wil men in de toxicologie graag een verband zien tussen duur/intensiteit van de expositie en het effect en ook een vast patroon in het optredende effect. Aan deze twee basisprincipes wordt niet voldaan.

Toch zijn er te veel aanwijzingen in dezelfde richting om het bestaan van een organisch hersensyndroom (toxische encefalopatie) in relatie met chronische oplosmiddelen expositie te ontkennen.

Effecten op het perifere zenuwstelsel worden ook af en toe waargenomen. Van n-hexaan is de specifieke werking op het perifere zenuwstelsel bekend. Of

ook andere stoffen, of combinaties van stoffen dit zelfde effect induceren of dat er toch af en toe hexaan in de mengsels aanwezig was valt nu niet meer te achterhalen.

Als slotconclusie kan gesteld worden dat er duidelijke aanwijzingen zijn, echter geen bewijzen, dat er een schadelijk effect kan optreden, in het centrale zowel als in het perifere zenuwstelsel, na langdurige beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen.

10. TABELLEN

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken m.b.v. vragenlijsten, interviews of lichamelijk onderzoek.

Auteur	beroep/expositie	Aantal (n)	Onderzoek	Effekt
Knave e.a. (1976)	"jet fuel" 500-3000 ppm 5 jaar	32	vragenlijst lich. onderzoek	depressie, angst, slaapstoornissen
Knave e.a. (1979)	"jet fuel" + TLV (250 mg/m ³) x : 19 jaar controle	32	interview vragenlijst	angst, depressie
Härkönen (1977)	styreen 1-200 ppm (geen controle)	98	vragenlijst	vermoeidheid, concentratieproblemen, geïrriteerdheid
Husman e.a. (1980)	autospuiteers 1-40 jaar + 1/3 TLV (Fins) controle	102 102	interview lich. onderzoek	vermoeidheid, concentratieproblemen, vergeetachtigheid
Elofsson (1980)	schilders/spuiters + 25% TLV, mengsels	80	interviews vragenlijst	geheugen, labiele stemming, fijne motoriek

Tabel 2.
 Overzicht van de gebruikte psychologische tests, gerangschikt
 naar functie domein.
 - = uitgevoerd.
 + = significant t.o.v. referentie.
 * = gebruikt als 'hold' test.

Elofsson '80	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+
Knave '78	-	-	+	++						-
Seppalainen '80 D		-	-			-	+++	+	-	-
Seppalainen '80 D		+	+			-	-	-	-	-
Lindström '80 A vs C		+	+			-	+	+	+	+
Gregersen '84	-	-	+	+++	+	+++				
Lindström '83	-	+	-	+		-	-			-
Iregren '82		+	+	+		-	-			
Hänninen '76	-	+	-	+	-	-	+		-	-
Cohr '80		+		+	+					-
Gamberale '75	-		-	+	-	-				-
Hane '77	-	+	-	+		-	+	*	+	-

Leren, geheugen
e.a.

Word pair

Sentence Recall

Benton Reproduction

Revised visual retention

Concentratie, aandacht

e.a.

Reactietijd (SRT)

Keuze reactietijd (CRT)

RT addition

Vigilantie; perceptual speed

Letter cancellation task

Abstractie, intelligentie

e.a.

Similarities

Figure classification

Block design

Picture completion

Synonyms

Psychomotoriek

Mira test

Digit Symbol

Rivet test

Symmetry drawing

e.a.

Dexterity, oog/hand coörd.

Santa Ana

Finger tapping

e.a.

Persoonlijkheid, stemming

Rorschach

e.a.

Tabel 3. Overzicht van onderzoek m.b.v. psychologische tests.

Auteur	Beroep/expositie/diensttijd	aantal	Functiedomein veranderingen
Hänninen '76	autospuiters ± 30% TLV; mengsel 1-40 jaar	102	geheugen/leren, visuele intelligentie
Hane '79	controlegroep huisschilders TLV; mengsel 2-42 jaar	102 52	geheugen, reactietijd, non-verbale abstractie motorische coördinatie
Elofsson '80	controlegroep schilders/spuiters 25% TLV; mengsels	52 80	---- -perceptie -handigheid -geheugen -reactiesnelheid geheugen, reactietijd
Lindström '83	controle huisschilders ± 40 ppm W.S.	80 219	perceptiesnelheid, geheugen, reactie- tijd
Iregren '82	controlegroep verfspuiters ± 80% TLV; mengsel x : 18 jaar drukkers + TLV; toluen x : 16 jaar	34 65 33	concentratie/aandacht, abstractie
Gregersen '84	electronici-controlegroep white spirit, per, styreen, toluen controle	34 65 33	geheugen concentratie motorische coördinatie geheugen motorische coördinatie ----
Seppäläinen '80	patiënten tri; per; mengsels ♂ 9,6 j; ♀ 7,6 j.	♂ 48 ♀ 59	----
Lindström '80	diverse oplosmiddelen (patiënten) 9,1 jaar styreen 1-200 ppm x : 4,9 jaar controle	56 98 43	----

Tabel 4. Electrofysiologisch onderzoek bij beroepsmatige expositie aan (mengsels van) oplosmiddelen.

Auteur	Beroep/expositie/diensttijd	Aantal	Aard van het onderzoek	Bevindingen
Härkönen '78	lamineerder styreen 1-200 ppm \bar{x} 5,1 jaar controlegroep	98	E.E.G.	24% afwijkend amandelz. 700 mg/l: 30% afw. amandelz. 700 mg/l: 10% afw.
Seppäläinen '78	autospuiters + 30% TLV; mengsel \bar{x} : 14,8 jaar controlegroep	102	E.E.G.	31,4% afw. t.o.v. alg. bevolking
		102	"	36,2% afw. t.o.v. alg. bevolking
	Geëxponeerd Controle	59 53	E.N.M.G.	geen verschil in gemiddelde exp: <u>meer</u> lage waarden.
Knave '78	"jet fuel" + 300 mg/m ³ \bar{x} 17 jaar Controlegroep	30 30	E.E.G. E.N.M.G. vibratieperc.	geen sign. verschillen 10-15% afw. <u>geen</u> eenduidige afw. <u>geen</u> afw.
Elofsson '80	autospuiters/schilders 25% TLV; mengsel Controlegroep	80 80	E.E.G. V.E.R. E.N.M.G.	geen significante verschillen 10 à 15% afw. geen afw. geringe vertraging van n-suralis, n. peroneus
Seppäläinen '80	patienten tri; per; mengsels \bar{x} 9,6 j; \bar{q} 7,6 j. Controlegroep	\bar{x} 48 \bar{q} 59 ----	E.E.G.	Afwijking in 67% \bar{x} 64% \bar{q}

E.E.G. : electroencefalogram

E.N.M.G. : electroneuromyogram

V.E.R. : visual evoked responses.

Tabel 5. Aanvullende technieken voor onderzoek naar de effecten van chronische blootstelling aan oplosmiddelen.

Auteur	Beroep/expositie	Aantal	Onderzoek	Bevindingen
Arlien Sjøborg '79	schilders (patiënten) mengsel \bar{x} 27 j (8-50 j.)	50	neurologisch	9 tremor 9 perifere neuropathie verminderde prestatie afwijking in 9
		(46)	psychologisch	
		(38)	E.E.G.	19 pers. atrofie
		(12)	CT	12 pers. atrofie
			PEG	
Arlien Sjøborg '82	schilders (patiënten) Controlegroep	9	CT	3 lichte atrofie
		11	CBF	Exp. verminderde doorbloeding
Risberg e.a. '83	Verffabriek mengsel \bar{x} 18 + 10 j. Controlegroep	50	CBF	Exp. verminderde doorbloeding
		50		
Juntunen e.a. 1980a, 1980b, 1982a.	patiënten div. mengsels CCl ₄ ; tri, CS ₂	37	neurologisch	afw. cerebellum perifere Z.S. verminderde intellectuele prestatie
			psychologisch	afw. bij 23 pers.
			E.E.G.	afw. bij 20 pers.
			E.N.M.G.	in 24 cerebrale atrofie
		(27)	P.E.G.	geringe veranderingen in aantal lymfoïde
		(33)	liquor	cellen

BIJLAGE I LITERATUUROPGAVE

Agrell, A.

Health changes in a group of house painters: A follow up study 1973-1977. In: Vetenskaplig Skriftserie 1982; 19 p. 106-113.

Antti-Poika, M.

Prognosis of Symptoms in patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. Int. Arch. Occup. Environ. Health 51; 81-89, 1982a.

Antti-Poika, M.

Overall diagnosis of patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 51; 127-138, 1982b.

Anshelm Olson, B., F. Gamberale, B. Grönqvist.

Reaction time changes among steelworkers exposed to solvent vapors. Int. Arch. Occup. Environ. Health 48; 211-218, 1981.

Arlieen-Sjoberg, P., P. Bruhn, C. Gyldensted, B. Melgaard.

Chronic painters' syndrome. Chronic toxic encephalopathy in house painters. Acta neurol. Scandinav. 60; 149-156, 1979.

Arlieen-Sjoberg, P., L. Hendriksen, A. Gade, C. Gyldensted, O.B. Paulson.

Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painter exposed to organic solvents. Acta neurol. Scandinav. 66; 34-41, 1982.

Axelsson, O., M. Hane, C. Hogstedt.

A case referent study on neuropsychiatric disorders among exposed solvents. Scand. J. Work Environ. Health 2; 14-20, 1976.

Bruhn, P., P. Arlieen-Sjoberg, C. Gyldensted, E.L. Christensen.

Prognosis in chronic toxic encephalopathy. A two year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. Acta neurol. Scandinav. 64; 259-272, 1981.

Cohr, K.H., J. Stokholm, P. Bruhn.

Neurologic response to white spirit exposure. Dev. Toxicol. Environ. Sci., 8; 95-102, 1980.

Elofsson, S., F. Gamberale, T. Hindmarsh, A. Iregren, A. Isaksson, I.

Johansson, B. Knave, E. Lydahl, P. Mindus, H. Persson, B. Philipson, M.

Stebj, G. Struwe, E. Söderman, A. Wennberg, L. Widén.

Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. Scand. J. Work Environ. Health, 6; 239-273, 1980.

Gamberale, F., G. Arnwall, M. Hultengren.

Exposure to white spirit. II. Psychological functions. Scand. J. Work Environ. Health, 1; 31-39, 1975.

Grasso, P., M. Sharratt, D.M. Davies, D. Irvine.

Neuropsychological and psychological disorders and occupational exposure to organic solvents. Fd. Chem. Toxic. 22 (10), 819-852, 1984.

Gregersen, P., B. Stigsby.

Reaction Time of industrial workers exposed to organic solvents: relation to degree of exposure and psychological performance. Am. J. of Ind. Med. 2; 313-321, 1981.

Gregersen, P.

Neurologiske virkninger af organiske opløsningsmidler hos udsatte arbejdere. Ed. Arbejdsmiljøfondet, 1982, Copenhagen.

Gregersen, P., B. Angelsø, T.E. Nielsen, B. Nørgaard, C. Uldal.

Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers an occupational, neuropsychological and neurological investigation. Am. J. Ind. Med. 5; 201-225, 1984.

Hane, M., O. Axelson, J. Blume, Ch. Hogstedt, L. Sundell, B. Ydreborg.

Psychological function changes among house painters. Scand. J. Work environ. and Helath. 3; 91-99, 1977.

Hänninen, H., L. Eskelinen, K. Husman, M. Nurminen.

Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health, 4; 240-255, 1976.

Härkönen, H.

Relationship of systems to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 40; 231-239, 1977.

Härkönen, H., K. Lindström, A.M. Seppäläinen, S. Asp, S. Hernberg.

Exposure-response relationship between styrene exposure and control nervous functions. Scand. J. Work Environ. Health, 4; 53-59, 1978.

Hernberg, S.

Neurotoxic effects of long-term exposure to organic hydrocarbon solvents. Epidemiologic aspects. In: Mechanisms of toxicity and Hazard evaluation 1980; p. 307-317.

Husman, K., P. Karli.

Clinical neurological findings among car painters exposed to a mixture of organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health 6; 33-39, 1980.

Husman, K.

Symptoms of car painters with long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, 6, 19-32, 1980.

Iregren, A.

Effekts on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (Toluene)- A comparison with effekts of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobeh. Toxicol. Teratol.* 4; 695-701, 1982.

Juntunen, J.

Neurosyndromes in man. 3rd International Course in Industrial Toxicology Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland p. 164, 168, 1978. In: Juntunen e.a., 1980.

Juntunen, J., V. Hupli, S. Hernberg, M. Luisto.

Neurological picture of organic solvent poisoning in industry. A retrospective clinical study of 37 patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 219-231, 1980a.

Juntunen, J., S. Hernberg, P. Eistola, V. Hupli.

Exposure to industrial solvents and brain atrophy. A retrospective study of pneumoencephalographic findings among 37 patients with exposure to industrial solvents. *Eur. Neurol.* 19; 366-375, 1980b.

Juntunen, J., E. Taskinen, M. Luisto, M. Hvanainen, M. Murminen.

Cerebrospinal fluid cells and proteins in patients occupationally exposed to organic solvents. *J. of the Neurological Sciences*; 54; 413-425, 1982.

Juntunen, J., M. Antti-Poika, S. Tola, T. Partanen.

Clinical prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Acta neurol. Scandinav.* 65; 488-503, 1982.

Knave, B., B. Anshelm Olson, S. Elofsson, F. Gamberale, A. Isaksson, P. Mindus, H.E. Persson, G. Struwe, A. Wennberg, P. Westerholm.

Long-term exposure to jet fuel. II. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed industrial workers with special reference to the nervous system. *Scand. J. Work Environ. Health* 4; 19-45, 1978.

Knave, B., H.E. Persson, J.M. Goldberg, P. Westerholm.

Long-term exposure to jet fuel. An investigation on occupationally exposed workers with special reference to the nervous system. *Scand J. Work Environ. Health*, 3; 152-164, 1976.

Knave, B., P. Mindus, G. Struwe.

Neurasthenic symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel. *Acta psychiat. Scand.* 60; 39-49, 1979.

Lindström, K.

Changes in psychological performances of Solvent-poisoned and solvent-exposed workers. *Am. J. Ind. Med.* 1; 69-84, 1980a.

Lindström, K., T. Martelin.

Personality and long term exposure to organic solvents. *Neurobehavioral Toxicology*, 2; 89-100, 1980b.

Lindström, K., M. Antti-Poika, S. Tola, A. Hyytiäinen.

Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Neurobeh. Toxicol. Teratol.*, 4; 581-588, 1982.

Lindström, K., G. Wickström.

Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. *Acta psychiat. Scand.* 62; suppl. 303, 81-91, 1983.

Lindström, K., H. Riihimäki, K. Hänninen.

Occupational solvent exposure and neuropsychiatric disorders. *Scand. J. Work Environ. Health*, 10; 321-323, 1984.

Mikkelsen, S.

A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as an occupational disease. *Scand. J. Soc. Med. Suppl.* 16; 34-43, 1980.

Olsen, J., S. Sabroe.

A case referent study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the danish wood and furniture industry. *Scand. J. Soc. Med. Suppl.* 10; 44-49, 1980.

Risberg, J., S. Hagstadius.

Effekts on the regional cerebral blood flow of long-term exposure to organic solvents. *Acta psychiat. Scand.* 67; suppl. 303, 92-99, 1983.

Seppäläinen, A.M., K. Husman, C. Mårtensson.

Neuropsychological effekts of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, 4; 304-314, 1978.

Seppäläinen, A.M., K. Lindström, T. Martelin.

Neuropsychological and psychological picture of solvent poisoning. *Am. J. Ind. Med.*, 1; 31-42, 1980.

Willanger, R.

Intellectual impairment in diffuse cerebral lesions. Copenhagen: Munksgaard (Thesis).

World Health Organization, Regional office for Europe. Nordic Council of Ministers.

Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. In: *Environmental Health*, 5, 1985.

BIJLAGE II WBO-LIJST

NEEDS FOR FURTHER RESEARCH

1. Study of dose-respons relations in humans and dose-effect relations in other animals.
2. Different type and level of neurotoxicity of different solvents - toxicokinetic and toxic mechanisms.
3. Reversibility of symptoms/signs - individual susceptibility.
4. Interactions, combined effects - white spirit, solvent mixtures, drugs, alcohol, etc.
5. Strategy for establishment of baseline functional/ability level for neuropsychological testing of exposed subjects.
6. Separation of acute and chronic effects in exposed subjects and assessment of the predictive value of acute intoxication for chronic impairment.
7. Relationship of neuropsychological function status to job selection.
8. Further epidemiological studies including in countries where this syndrome has not been recognized.
9. Assessment of biochemical markers (e.g. c-AMP, transmitter substances, brain polypeptides) as indicators of neurological and psychological changes. Confirmation by pathological studies of the clinical features of the syndrome should be sought.
10. Research to develop a strategy for the ranking of organic solvents according to their relative toxicity on the nervous system such that toxic solvents are replaced by less toxic ones.

BIJLAGE III VERKLARENDE WOORDENLIJST

asthenopie: snelle vermoeidheid bij het kijken, gepaard gaande met onaangename gewaarwordingen, zoals pijn in de ogen en het voorhoofd, wazig zien.

neurathenie: een neurose met lichamelijke en geestelijke prikkelbaarheid en vermoeidheid, voorts allerlei functionele verschijnselen, steeds zonder organische afwijkingen, en psychische klachten.

polyneuropatie: aandoening van een aantal zenuwen tegelijk.

vigilantie: waakzaamheid, alertheid.

T.L.V.: Threshold Limit Value. Drempelwaarde voor een stof in de lucht op de arbeidsplek uitgaande van een 8-urige werkdag en een 40-urige werkweek. De TLV is in principe zo gekozen dat bij een dagelijkse blootstelling gedurende een heel arbeidzaam leven geen nadelige gezondheidseffecten ontstaan.

C.B.F.: Cerebrale blood flow. Doorbloedingssnelheid van de hersenen. Tegenwoordig meetbaar na inhalatie van 133-Xenon.

C.T.: Computerized tomography. M.b.v. een röntgenstralingsbron, draaiend in een vlak, wordt na computeranalyse een beeld gevormd van een dwarsdoorsnede door lichaam of hoofd.

C.Z.S.: centrale zenuwstelsel, hersenen plus ruggemerg.

E.E.G.: electroencefalogram. De curve die ontstaat bij registratie van de hersenactiviteit m.b.v. een electroencefalograaf; de amplitude van de golven geeft het spanningsverschil tussen de op de schedel geplaatste elektroden aan; de golven worden onderscheiden in een alfa - (8-13/s), beta - (18-30/s), delta - (0,5-3,5/s), theta - (4-7/s) en kapparitme (14-18/s).

P.E.G.: pneumoencefalogram. Röntgenopname van het hoofd na injectie van lucht of gas in de subarachnoidale ruimte, waardoor de grensvlakken tussen lucht (hersenventrikels) en weefsel (hersenschors) zichtbaar worden.

Case-referent/case-control onderzoek. Retrospectief onderzoek naar een ziekte of gezondheidstoestand die al reeds ontstaan is. Men vergelijkt een groep "cases" met een controlegroep en bestudeert dan de incidentie van de mogelijke oorzaak.

Cohort-onderzoek: retrospectief onderzoek van twee cohorten, de onderzoeksgroep en de controlegroep. In principe onderscheiden de twee groepen zich alleen van elkaar door de te onderzoeken factor (expositie). De incidentie van het veroorzaakte effect wordt in beide populaties bestudeerd op grond van reeds bestaande gegevens.

Cross-sectional onderzoek geeft informatie over de frequentie van ziekte of symptomen op een bepaald tijdstip bij een onderzoek en een controlegroep. Men kan daarbij gebruik maken van actueel onderzoek en metingen, tevens van bestaande dossiers.

Liquor cerebrospinalis: vocht in hersenholten en ruggemerg.

Paroxysmaal: in aanvallen voorkomend.