

# Enkele ontwikkelingen in de neurotoxicologie

## Deel A: oplosmiddelen en resultaten Solvent Teamproject 1997-2003

G. Hageman, J.A.F. van der Hoek, M.S.E. van Hout, G. van der Laan en M.M. Verberk

In dit eerste deel van twee artikelen over neurotoxicologie worden de effecten van chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen beschreven. Criteria voor de diagnose chronische toxische encefalopathie zijn: 1) langdurige en intensieve blootstelling aan oplosmiddelen, 2) klachten als verminderde concentratie en geheugen, moeheid, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en initiatiefverlies, 3) afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek, 4) een duidelijke samenhang in tijd tussen de blootstelling en het ontstaan van de klachten, en 5) andere oorzaken voor de klachten moeten redelijkerwijs uitgesloten zijn. Na staken van de blootstelling nemen de klachten en neuropsychologische functiestoornissen niet meer toe en kunnen zelfs verbeteren.

Bij slechts 468 (25,3%) van de 1.843 patiënten, die van 1997 tot en met 2003 werden verwezen naar de Solvent Teams in Amsterdam of Enschede, kon de diagnose chronische toxische encefalopathie worden gesteld. De diagnose berust vooral op de anamnese (klachten), expositie (arbeidsduur, overwerk, spuitwerk, binnen of buiten, masker, afzuiginstallatie) en objectiveerbare afwijkingen in het neuropsychologische onderzoek. Met neurologisch-, laboratorium-, en eventueel beeldvormend onderzoek dienen andere oorzaken te worden uitgesloten. Bij neuropsychologisch onderzoek van 504 patiënten, van wie 124 patiënten verwikkeld waren in een procedure, bleek er sprake te zijn van onderpresteren bij 98 patiënten (19,4%).

Een cognitieve gedragstherapeutische groepsbehandeling of geheugenstrategietraining bleken slechts een kortdurend gunstig effect te hebben.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:127-35)*

### Inleiding

De neuroloog komt het meest in aanraking met neurotoxische ziektebeelden op de afdeling Eerste Hulp. Acute neurotoxicologie doet zich naast de gevolgen van alcoholmisbruik voor bij pogingen tot auto-intoxicatie of accidentele intoxicaties. De intoxicaties kunnen veroorzaakt worden door organofosforverbindingen (bestrijdingsmiddelen, insecticiden)<sup>1</sup> of

ethyleenglycol (antivrijs), drugsmisbruik zoals heroïne, cocaïne en ecstasy<sup>2</sup> en in zuidelijke landen, Brazilië en de Verenigde Staten door het snuiven van lijm of vernis.<sup>3</sup> Er kunnen zich daarbij imponerende neurologische verschijnselen voordoen zoals coma, parkinsonisme, hersenzenuwuitval, polyneuropathie en uitgebreide wittestofafwijkingen, met een matige prognose.<sup>2</sup> In vergelijking met acute intoxicaties zijn de neuro-

Auteurs: dr. G. Hageman, Solvent Team Enschede en afdeling Neurologie, M.S.E. van Hout, Solvent Team Enschede en afdeling Klinische Psychologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede, drs. J.A.F. van der Hoek, Solvent Team Enschede en afdeling Neurologie, Streekt ziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk, en drs. G. van der Laan en dr. M.M. Verberk, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut, Solvent Team Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dr. G. Hageman, neuroloog, afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede, tel: 053 487 20 00, e-mailadres: ghageman@introweb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: de auteurs zijn werkzaam of werkzaam geweest binnen de Solvent Teams van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en het Medisch Spectrum Twente te Enschede. De Solvent Teams werden van 1997-2004 gesubsidieerd door het College voor Zorgverzekeringen.

**Tabel 1.** Overzicht van de belangrijkste oplosmiddelen en specifieke verschijnselen (naast chronische toxische encefalopathie) bij chronische blootstelling.

		visusvermindering	verminderd kleurenzien	gezichtsveldstoornis	papilatrafie	nystagmus	verminderd gehoor	verminderde reuk	n. trigeminushypesthesie	polyneuropathie	parkinsonisme	piramidaalsyndroom	cerebellaire ataxie	insulten
ethyleenglycol	koelstof, antivries					+								
trichloorethyleen	ontvetting						+	+		+				
perchloorethyleen	ontvetting, chemische wasserij		+							+				
methylethylketon (MEK) en methyl-N-butylketon	lakken, inkt									+		+		
tolueen	lijm, benzine, thinner		+				+			+	+		+	
n-hexaan	verf, vernis, inkt, lijm		+					+		+	+			
styreen	polyester		+				+							
xyleen	hars, inkt, lijm						+							
methanol	antivries, verf	+			+					+	+			+
methyleenchloride	afbijtmiddel							+					+	
koolstofdifluoride	kunstzijde, rubber	+	+	+		+	+			+	+			

logische verschijnselen na chronische (beroepsmatige) blootstelling aan chemische stoffen zoals oplosmiddelen, minder duidelijk, maar voor de patiënt niet minder belangrijk.

In 1995 werd door het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een protocol geformuleerd voor de diagnostiek van chronische toxische encefalopathie (CTE).<sup>4</sup> Vanaf 1997 worden patiënten met verschijnselen die wijzen op CTE systematisch beoordeeld door een zogenaamd Solvent Team.<sup>5</sup>

Een Solvent Team bestaat uit een bedrijfsarts, neuroloog, neuropsycholoog en arbeidshygiënist. Zo nodig kunnen een toxicoloog en psychiater in consult worden geroepen. 'Solvent' verwijst zowel naar oplosmiddel als naar probleemoplossing. Solvent Teams zijn werkzaam in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en in het Medisch Spectrum Twente in Enschede en worden gesubsidieerd door het College voor Zorgverzekeringen.<sup>6</sup>

In dit review wordt aandacht besteed aan de diagnos-

tiek en therapie van chronische beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen aan de hand van de resultaten van de Solvent Teams. Vooral de effecten van neurotoxische stoffen op het centrale zenuwstelsel worden beschreven. Toxische polyneuropathieën worden echter niet besproken.

In een volgend deel worden acute en chronische effecten van bestrijdingsmiddelen en lijmsnuiwen (tolueenmisbruik) besproken en wordt kort ingaan op toepassing van chemicaliën bij mogelijke terroristische activiteiten. Een aanleiding voor deze artikelen zijn diverse recente Nederlandse neurotoxicologische studies betreffende criteria, diagnostiek en behandeling van CTE veroorzaakt door oplosmiddelen en genetische gevoeligheid voor neurotoxische stoffen.<sup>5,7,8</sup>

### Oplosmiddelen

In Nederland komen enkele tienduizenden werknemers dagelijks beroepsmatig in aanraking met oplosmiddelen in onder andere verf, lijm, inkt en ontvettings-

**Tabel 2.** Acute en chronische effecten van oplosmiddelen op het centraal zenuwstelsel.<sup>17</sup>

Ziektebeeld	Duur	Symptomen	Restverschijnselen
acute narcotische effecten	minuten tot uren	moeheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid	geen
acute encefalopathie	minuten tot uren	verwardheid, coma, epileptische insulten	soms permanente cognitieve functiestoornissen
neurasthenia	dagen tot weken	sombere stemming, prikkelbaarheid, concentratiestoornis	geen (mogelijk wel na meerdere episodes)
matig ernstige CTE	maanden tot jaren	moeheid, vergeetachtigheid, stemmings-, concentratie- en oriëntatiestoornis, karakterverandering, hoofdpijn	verbetering kan optreden, maar cognitieve stoornissen kunnen blijven bestaan
ernstige CTE	jaren	cognitieve en emotionele veranderingen ernstiger dan bij de matig ernstige vorm: dementieel ziektebeeld met progressieve en globale aantasting van intelligentie en ernstige geheugenstoornissen	irreversibel

*CTE=chronische toxische encefalopathie.*

middelen. Het betreft vooral schilders, autospuiters, drukkers en vloerbedekking- en parketleggers. Na het jarenlang regelmatig inademen van substantiële hoeveelheden oplosmiddelen of opname via huidcontact, kunnen verschijnselen ontstaan van een CTE die gekenmerkt worden door aandachts- en geheugenstoornissen, moeheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid en mentale traagheid (zie *Tabel 1*). Dit kan gepaard gaan met een spectrum aan neurologische verschijnselen zoals een verminderde reuk, verminderd kleurenzien, een hypesthesie in het n. trigeminusgebied, parkinsonisme<sup>10,11</sup>, piramidale verschijnselen<sup>12</sup> en epileptische insulten. Zowel bij werknemers als in dierproeven is ook gehoorsvermindering door toluen vastgesteld.<sup>13</sup>

In 1985 zijn er door de WHO voor CTE diagnostische criteria opgesteld: 1) langdurige en intensieve blootstelling aan organische oplosmiddelen, 2) klachten als verminderde concentratie en geheugen, moeheid, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en initiatiefverlies (passend bij een organisch psychosyndroom), 3) objectiveerbare afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek, 4) een duidelijke samenhang in tijd tussen blootstelling en ontstaan van de klachten, en 5) andere oorzaken van de klachten moeten redelijkerwijs zijn uitgesloten.

Uit een review van de literatuur uit de periode 1985-1998 over de diagnostiek van CTE blijkt dat deze diagnostische criteria helaas te weinig worden gebruikt en dat er weinig overeenstemming is over de te gebruiken neuropsychologische testbatterij.<sup>13</sup> Dit is waarschijnlijk één van de redenen waarom onder de auteurs van reviews en bij epidemiologisch onderzoek nog steeds 'believers' zijn maar ook 'non-believers', als het gaat om het bestaan van CTE.<sup>14,15</sup> Het CTE-concept kan rekenen op een kritische beschouwing in de medische pers en in de literatuur, en wordt door sommigen vergeleken met het chronische vermoeidheidsyndroom, amalgaamziekte of het Bijlmer-syndroom.<sup>16</sup> Het bestaan van CTE is mede omstreden vanwege het soms gelijktijdig voorkomen van een depressie en het ontbreken van een marker.

Op basis van dierexperimentele en arbeidsepidemiologische studies is er naar onze mening echter voldoende bewijs dat na langdurige en hoge blootstelling aan oplosmiddelen, langetermijneffecten op het centrale zenuwstelsel kunnen optreden.<sup>17</sup> Iedereen die aan oplosmiddelen wordt blootgesteld kan acute verschijnselen ondervinden, maar slechts een enkeling ontwikkelt CTE (zie *Tabel 2*).

Er is waarschijnlijk een genetisch bepaalde individuele gevoeligheid, aangezien de activiteit van relevante

biotransformatie-enzymen verschilt tussen mensen door genetisch polymorfisme van deze enzymen. De hypothese is dat bij gevoelige personen meer afwijkende enzymen voorkomen, waardoor zij een hogere concentratie oplosmiddelen of metaboliet in het zenuwstelsel hebben. Genotypering van een groep CTE-patiënten en een blootgestelde, maar gezonde controlegroep liet een verhoogd risico op CTE zien bij personen met variante CYP 2 E1-allelen.<sup>8</sup> Daarnaast speelt mogelijk de premorbide persoonlijkheid een rol. Het mechanisme van de toxische werking van de meeste oplosmiddelen op het centraal zenuwstelsel is nog onduidelijk. De kans op een chronische intoxicatie hangt theoretisch gesproken af van de halfwaardetijd van het oplosmiddel bij de blootgestelde. In de praktijk is men vaak blootgesteld aan een combinatie van oplosmiddelen, met mogelijk synergetische effecten. Verschillende oplosmiddelen geven waarschijnlijk een verstoring van verschillende hersenfuncties. Trichloorethyleen (bestanddeel van verf, lijm en vernis) zou van invloed zijn op frontotemporale structuren. Koolstofdissulfide, wat gebruikt wordt in de kunstzijde- en rubberproductie, zou vooral effect hebben op subcorticale gebieden (basale ganglia)<sup>9,10</sup>, met in dierproeven symmetrische laesies van het pallidum en pars reticulata van de substantia nigra. Na toluëen-inhalatie worden in dierproeven de hoogste concentraties gemeten in de pons en medulla oblongata, cerebellum, nucleus caudatus en putamen. Lagere waarden worden gemeten in de cortex cerebri en hippocampus.<sup>18</sup> Er zijn echter weinig (recente) humane neuropathologische studies.<sup>19</sup> In de periode van 1 januari 1979 tot 31 december 1988 werd in een Deense studie neuropathologisch onderzoek verricht bij 98 mannen en 5 vrouwen, die enkele jaren beroepsmatig waren blootgesteld aan oplosmiddelen en waren overleden aan een andere oorzaak. Er was geen goede inschatting van de mate van blootstelling en uit de klinische gegevens is niet duidelijk of er sprake was van CTE. Onderzocht waren het hersengewicht, de mate van atrofie of oedeem, de mate van atherosclerose en het voorkomen van alzheimerkenmerken. Er werd geen verschil gevonden met een controlegroep van niet-blootgestelden.<sup>19</sup>

### Resultaten Solvent Teamproject

Van 1 januari 1997 tot 31 december 2003 hebben zich 1.843 patiënten (gemiddeld 263 per jaar) gemeld bij de Solvent Teams. Dit waren vooral schilders, autospuiters, drukkers en vloerbedekkingleggers met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar (SD: 9 jaar) en vrijwel uitsluitend mannen. Na beoordeling (anamnese,

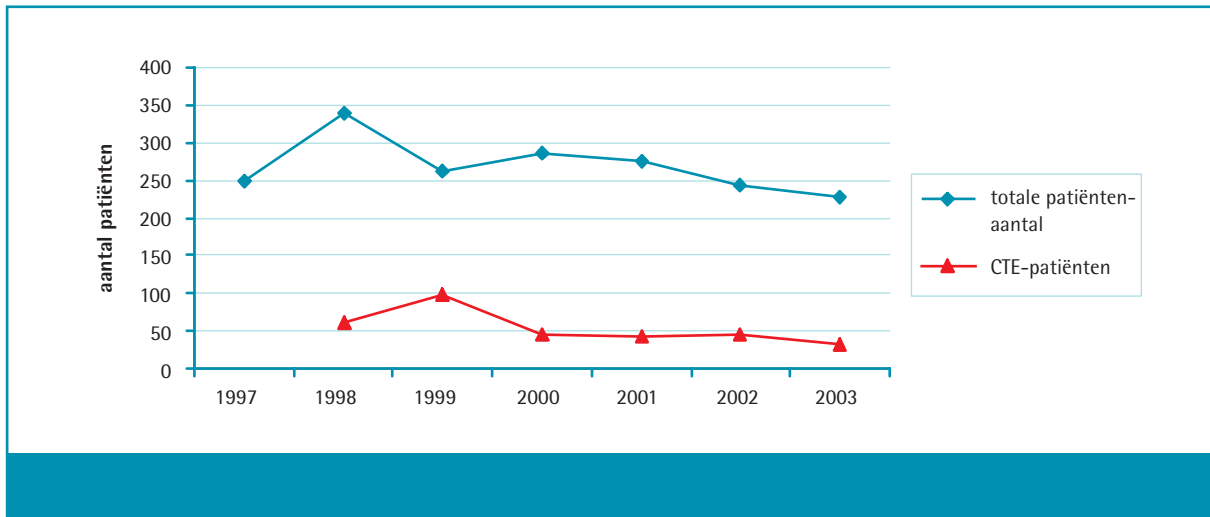
schatting van de mate van blootstelling, neurologisch, neuropsychologisch en laboratoriumonderzoek) werd de diagnose CTE gesteld bij 468 patiënten (25,3%, zie *Figuur 1*). Deze patiënten hadden een gemiddelde blootstellingsduur van 23 jaar (SD: 11 jaar). Tweehonderzeventig van deze patiënten hadden uitsluitend CTE, terwijl 198 patiënten een gecombineerde diagnose kregen, bijvoorbeeld CTE met een depressie. Bij de overige patiënten waren er onvoldoende klachten, onvoldoende blootstelling aan oplosmiddelen, onvoldoende afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek of werd een andere aandoening als oorzaak aangetoond. Bij circa 7% van de patiënten was het stellen van een diagnose, ook na herhalingsonderzoek, niet mogelijk vanwege onderpresteren bij het neuropsychologische onderzoek.<sup>20</sup>

Door betere arbeidsomstandigheden zal het aantal CTE-patiënten naar verwachting in de komende jaren afnemen. Een voorbeeld hiervan is dat schilders sinds 2000 bij binnenwerk alleen nog watergedragen verf mogen gebruiken.

### Anamnese

De klachten bij CTE zijn niet specifiek: aandachts- en geheugenklachten, moeheid, hoofdpijn, een karakterverandering met prikkelbaarheid, soms agressief en emotioneel gedrag, passiviteit en lusteloosheid. Verder kunnen een verminderde reuk, verminderde seksuele belangstelling en alcoholintolerantie voorkomen.<sup>6</sup>

Belangrijk bij de anamnese is de relatie in tijd tussen de klachten en blootstelling: 1) klachten treden op na jarenlange, intensieve, blootstelling in een periode dat de patiënt nog werkt (als de klachten pas optreden nadat betrokkene met zijn werk is gestopt, is een relatie zeer onwaarschijnlijk), 2) de klachten zijn langzaam progressief na een sluipend begin, en 3) na beëindiging van de blootstelling nemen de klachten vaak af, bijvoorbeeld in het weekend (Kortjakjesymptoom), in de vakantie of in een periode van ziekte. Het is verder van belang om de mate van blootstelling in te schatten met vragen over arbeidsduur in jaren, werkomgeving (binnen of buiten), afzuiginstallatie, adembescherming, overwerk, lange werkdagen, werken in afgesloten ruimten, veel spuitwerk, eten in de pauzes op de werkplek en alcoholgebruik tijdens het werk. Sommige schilders hebben minder blootstelling door een periode van werkloosheid in de winter. Het vóórkomen van acute intoxicaties met een dronken gevoel en euforie, is een graadmeter. Door inspannend werk of een hoge temperatuur van de werkomgeving wordt de opname



Figuur 1. Overzicht van het aantal patiënten dat verwezen is naar de Solvent Teams en het aantal gevallen waarbij de diagnose chronische toxische encefalopathie (CTE) is gesteld (1997-2003).

van oplosmiddelen verhoogd als gevolg van een snellere ademhaling. In het kader van de differentiaaldiagnose moet onder andere gevraagd worden naar een vroegere contusio cerebri, depressie, medicatie, alcoholgebruik en slaapproblemen.

Andere aandoeningen kunnen met laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, elektrolyten, nierfuncties, leverfuncties, glucose, TSH, vitamine B1 en B12) worden uitgesloten. Er zijn geen laboratoriumbepalingen die de verdenking op een CTE ondersteunen. Een CT-scan of MRI van de hersenen werd in deze studie niet routinematig verricht maar alleen op indicatie, bijvoorbeeld ter uitsluiting van een vasculaire oorzaak van de klachten.

### Neurologisch onderzoek

Het neurologische onderzoek is eveneens van belang voor het uitsluiten van andere oorzaken voor de klachten. Voor een overzicht van specifieke verschijnselen door chronische blootstelling aan de belangrijkste oplosmiddelen zie *Tabel 1*, pagina 128. De meeste CTE-patiënten maken een trage, uitgebluste en matte indruk, waarbij de partner veelal de gestelde vragen beantwoordt. Afwijkingen van de hersenzenuwen komen af en toe voor, maar zijn licht of subklinisch of kunnen alleen met gericht, kwantitatief onderzoek worden gevonden.<sup>21</sup> Dit geldt voor de reuk met reukflesjes of -stiften, verminderd kleurenzien en het gehoor.<sup>22</sup> De extremiteiten vertonen soms hoge reflexen zonder pathologische reflexen, of juist lage reflexen met aanwijzingen voor een sensorimotore polyneuropathie of coördinatiestoornissen.<sup>23</sup>

Bij circa 5% van de CTE-patiënten wordt een hypokinetisch rigide syndroom gevonden.<sup>10</sup>

Indien er bij neurologisch onderzoek afwijkingen worden gevonden die niet het gevolg zijn van blootstelling aan oplosmiddelen, zoals asymmetrische reflexen of andere focale afwijkingen, dan dient beeldvormend onderzoek plaats te vinden. Aanvullend onderzoek heeft echter weinig waarde voor het aantonen van specifieke neurotoxische afwijkingen. Reviews over het nut van CT-scan, MRI, SPECT, PET, EEG, EMG en 'evoked potentials' laten zien dat enige corticale atrofie, wittestofafwijkingen of lichte EEG- en zenuwgeleidingsstoornissen soms worden gevonden.<sup>24-6</sup> VEP-onderzoek bij een groep CTE-patiënten liet zien dat de elektrische potentialen bij het kijken naar een standaard hoog-contrast schachbord gelijk waren als die bij een controle-groep. Bij het verminderen van het contrast daalden de amplitudes van de patiënten echter sterker dan bij de controles.<sup>27</sup> Voor individuele diagnostiek is dit echter niet bruikbaar.

Bij een anamnestiche verdenking op het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) is het van belang een polysomnografie te verrichten, omdat de klachten van een OSAS erg kunnen lijken op die van een CTE.

### Neuropsychologisch onderzoek

Bij het diagnostische onderzoek van patiënten met langdurige blootstelling aan oplosmiddelen neemt het neuropsychologische onderzoek een belangrijke plaats in. Een internationale studiegroep heeft in 1985 tijdens een WHO-conferentie een kernbatterij



opgesteld van neuropsychologische tests voor het gebruik in epidemiologische studies. Deze kernbatterij bestaat uit zeven taken: 'simple reaction time test', 'digit symbol test', 'mood scales test', 'digit span (auditory) test', 'aiming II', 'Benton visual retention test' en 'Santa Ana test'. Baker heeft op basis hiervan een computertest ontwikkeld, het 'neurobehavioral evaluation system' (NES).<sup>28</sup> De Nederlandse Solvent Teams gebruiken een Nederlandse bewerking van de NES als onderdeel van een uitgebreider neuropsychologisch onderzoek van geheugen, leren en aandacht (zie *Tabel 3*).<sup>29</sup>

Ondanks uitgebreid onderzoek is er veel onzekerheid over de sensitiviteit van de verschillende neuropsychologische testmethoden en de voorspellende waarde van afzonderlijke tests voor de diagnose CTE. Aangezien het een beroepsziekte is, moet de diagnose enerzijds de ernst van de afwijkingen betreffen en anderzijds de waarschijnlijkheid dat oplosmiddelen de oorzaak zijn. Na een uitvoerige kritische evaluatie van de Solvent Teamwerkwijze is door Van der Hoek en Verberk een gestandaardiseerde beoordeling beschreven voor de diagnose CTE, voornamelijk voor het neuropsychologische gedeelte.<sup>5</sup> Deze gaat uit van percentielscores van neuropsychologische tests en een indeling in vier domeinen, namelijk geheugen, aandacht, psychomotoriek visueel ruimtelijke functies en planning/redeneren. Hierna kan een eindscore worden berekend die overeenkomt met: geen, lichte, matige of ernstige functiestoornissen. De aannemelijkheid dat deze functiestoornissen het gevolg zijn van oplosmiddelenblootstelling wordt geformuleerd als 'niet', 'onwaarschijnlijk', 'mogelijk' of 'waarschijnlijk' en wordt bepaald door het afwegen van enerzijds de mate van blootstelling en anderzijds de betekenis van mogelijke andere oorzaken.<sup>5</sup>

De prestaties bij neuropsychologisch onderzoek blijken te worden beïnvloed door leeftijd, premorbide intellectueel functioneren, een depressie en motivatie. Voor een groot aantal tests wordt gecorrigeerd voor geslacht en opleiding. Een trage informatieverwerking kan leiden tot vermoeidheid en depressiviteit, maar depressiviteit kan ook leiden tot cognitieve stoornissen. Gestandaardiseerde depressievragenlijsten, observatie en een heteroanamnese kunnen helpen bij de beoordeling.

De motivatie speelt eveneens een belangrijke rol; als de patiënt zich minder goed inzet, kan de validiteit van de neuropsychologische diagnostiek worden ondermijnd. Sommige aan oplosmiddelen blootgestelde patiënten zijn verwickeld in afkeurings- of civielrechtelijke procedures vanwege een ingediende schadeclaim bij de werkgever. In die situaties kan het

voor de onderzochte van belang zijn dat de onderzoeker concludeert dat er cognitieve stoornissen zijn. Mede door de financiële consequenties voor de patiënt, kan onderpresteren of malingeren in testsituaties voorkomen. Andere motieven kunnen bij onderpresteren ook een rol spelen zoals erkenning van vaak al jaren bestaande klachten. Om onderpresteren aan te tonen of uit te sluiten is een kwalitatieve analyse van de bestaande neuropsychologische tests mogelijk en is een aantal specifieke detectiemethoden ontwikkeld. Essentie van deze taken is dat ze de indruk wekken van moeilijke geheugentaken, terwijl zelfs patiënten met cognitieve functiestoornissen nagenoeg perfecte resultaten behalen. Bij een duidelijke zwakke prestatie op deze tests kan dit dus, samen met observatiegegevens en kwalitatieve analyse van andere neuropsychologische tests, als aanwijzing voor onderpresteren worden beschouwd.

In een onderzoek naar onderpresteren van 504 patiënten die verwezen zijn naar de Solvent Teams in 1998-2003, gemiddelde leeftijd 46 jaar en gemiddelde blootstellingsduur van 23 jaar, werden bij 98 patiënten (19,4%) aanwijzingen gevonden voor een suboptimale prestatie op één van de provocatietests, de Amsterdam shortmemorytest (ASTM) en de 'test of memory malingering' (TOMM).<sup>30</sup> Dit is vergelijkbaar met percentages van onderpresteren bij bijvoorbeeld het whiplashsyndroom.<sup>31</sup> Van de 504 patiënten waren 124 patiënten (25%) verwickeld in een procedure. De neuropsychologische resultaten van 115 CTE-patiënten met wél een optimale inzet werden vergeleken met een controlegroep van timmerlieden, elektriciens, metselaars en schoonmakers. Er waren vooral verschillen in snelheid van informatieverwerking, geheugen en leren.<sup>30</sup> Slechts een klein percentage CTE-patiënten had afwijkende scores van mentale snelheid (10%) of geheugen (8%).

## Therapie en beloop

Behandelingsmogelijkheden in de zin van functierestitutie zijn zeer beperkt bij CTE. De belangrijkste aanpak is verminderen van de blootstelling door gebruik van andere werkmaterialen, herstructurering van het werkproces, verminderen van de opname via huid of mond (handschoenen, maskers), goede ventilatietechnieken, periodiek (neuropsychologisch) onderzoek van blootgestelde werknemers en het periodiek meten van luchtconcentraties op de werkplek. In gevallen van lichte CTE kunnen dergelijke aanpassingen leiden tot gedeeltelijk of volledig herstel van de klachten. In ernstigere gevallen wordt een stabilisatie bereikt.

**Tabel 3.** Klinisch neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met mogelijke chronische toxische encefalopathie. Ter detectie van eventueel onderpresteren worden verder twee of drie specifieke tests afgenomen.

Domein	Tests
verbale functies	GIT-woordenlijst (NES) WAIS-overeenkomsten
geheugen en leren	cijferreeksen voor- en achteruit (NES) verbale leer- en geheugentest Rivermeadverhaaltjes WMS-R-tekeningen 'Warrington recognition memory test for faces' GIT-woordopnoemen 1 en 2
aandacht en concentratie	Stroop kleur-woordtest 'trail making' A en B kleur-woordvigilantie (NES) symbool-cijfersubstitutie (NES)
reactietijden en psychomotoriek	'Grooved Pegboard' simpele reactietijden (NES) oog-handcoördinatie (NES) 'fingertapping' (NES)
visueel ruimtelijk functioneren	'Rey complex figure test' WAIS-R-blokpatronen
lichamelijke en psychische klachten	NSC-60 vragenlijst (NES) 'symptom check list 90'

*GIT=Groningen-intelligentietest, NES='neurobehavioral evaluation system', WAIS='Wechsler adult intelligence test', WMS='Wechsler memory scale', NSC='neurotoxic symptom checklist'.*

Bij specifieke klachten kan een symptoomgerichte (farmacologische) therapie uitkomst bieden: analgetica of ontspanningsoefeningen bij (hoofd)pijnklaften, antidepressiva of psychotherapeutische interventies bij stemmingsstoornissen of anxiolytica of gedragstherapeutische technieken bij angstklachten.

Wat betreft de psychologische behandeling of begeleiding van CTE-patiënten is de laatste tijd veel onderzoek verricht.<sup>7</sup> Wanneer CTE eenmaal is geconstateerd zijn meerdere factoren van invloed op het beloop van de klachten. De diagnose CTE heeft vaak een enorme invloed op het persoonlijke leven, het gezinsleven en het sociaal maatschappelijk leven. Wanneer de blootstelling moet worden gestaakt, leidt dit niet zelden tot werkloosheid of arbeidsongeschiktheid, met de daarbij behorende financiële achteruitgang. Spanningen in het gezin ontstaan door verhoogde geprikkeldheid of emotionaliteit van de patiënt, sociale activiteiten worden vaak beperkt, het gezin wordt een meer gesloten systeem,

de gezinsrollen veranderen, het sociale netwerk wordt beperkt. Net zoals bij andere chronische ziekten kunnen veel gezinnen de aanvankelijk noodzakelijke aanpassing aan de acute problemen van de patiënt niet laten overgaan in een meer adequate, aan de chronische situatie aangepaste rollenverhouding.

In de Solvent Teams is een gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de effecten van twee vormen van psychologische behandeling en begeleiding van CTE-patiënten. Eén behandelingsvorm was een kortdurende cognitief-gedragstherapeutische groepsbehandeling van 8 bijeenkomsten van 2 uur, die gericht zijn op emotionele en psychosociale problemen als gevolg van CTE. De andere, een geheugenstrategie-training, eveneens 8 bijeenkomsten van 2 uur, is gericht op het compenseren van geheugen- en aandachtsproblemen. De keuze van deze behandelvormen was gebaseerd op een systematisch review van de psychologische behandeling van het whiplashsyndroom, chronische vermoeidheid en patiënten met

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De diagnose chronische toxische encefalopathie kan gesteld worden bij patiënten met aspecifieke klachten zoals een verminderd geheugen en concentratie, hoofdpijn, moeheid en karakterverandering, met een langdurige en intensieve blootstelling, een relatie tussen klachten en blootstelling en met neuropsychologische afwijkingen. Met andere oorzaken zoals een depressie of een slaapapneusyndroom moet rekening worden gehouden.
2. De mate van blootstelling aan oplosmiddelen is goed in te schatten met een aantal vragen over de werksituatie (masker, handschoenen, afgesloten ruimtes, overwerk, voorkomen van een dronken gevoel, spuitwerk, afzuiging).

traumatisch hersenletsel.<sup>32</sup>

In totaal werden 95 patiënten behandeld en waren van 84 patiënten volledige gegevens bekend. Effectmaten waren tevredenheid, psychosociaal en cognitief functioneren (vragenlijsten) en herhaald neuropsychologisch onderzoek. Een controlegroep bestond uit CTE-patiënten, die voor de behandeling waren uitgeloot en op een wachtlijst stonden. Hoewel de tevredenheid van patiënten (en hun partners) groot was, waren de positieve effecten van de beide onderzochte behandelingen op het cognitief functioneren slechts tijdelijk. De behandelde patiënten bleken in vergelijking met de controles weliswaar vooruitgegaan te zijn op de geheugentaken en op een lijst met CTE-gerelateerde klachten, maar bij follow-up waren de verschillen niet langer significant.<sup>7</sup> Met multiële lineaire regressieanalyse werd het effect van de twee behandelvormen met elkaar vergeleken. De resultaten van de geheugentests van de cognitief-gedragstherapeutische groep waren beter dan die van de andere groep. Langetermijnfollow-uponderzoek laat zien dat na staken van de blootstelling de klachten en neuropsychologische functiestoornissen meestal persisteren, maar niet toenemen, en zelfs licht kunnen verminderen.<sup>33</sup>

### Conclusie

CTE is geen nieuwe modeziekte, maar een welomschreven aandoening met duidelijke diagnostische criteria. Een zorgvuldige anamnese moet de relatie in de tijd tussen de blootstelling aan oplosmiddelen en de klachten aantonen en andere oorzaken van de klachten uitsluiten. Het neuropsychologische onderzoek is van essentieel belang en dient een aantal tests te bevatten, die onderpresteren kunnen aantonen. De incidentie van CTE in Nederland is circa 25-30 personen per jaar, en neemt af door betere arbeids-

omstandigheden. Patiënten met CTE komen in aanmerking voor cognitieve revalidatie.

### Referenties

1. Vos EM, Hens JJ, Lau HS, Boon ES, Bartelink AK. Intoxicatie met organofosforverbindingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:34-7.
2. Bertram M, Egelhoff T, Schwarz S, Schwab S. Toxic leukencephalopathy following 'ecstasy' ingestion. *J Neurol* 1999;246:617-8.
3. Uitti RJ, Snow BJ, Shinotoh H, Vingerhoets FJ, Hayward M, Hashimoto S, et al. Parkinsonism induced by solvent abuse. *Ann Neurol* 1994;35:616-9.
4. Van der Laan G, Van Dun RE, Roos Y, Huy T, Wekking EM, Hooisma J, et al. Organisch psychosyndroom door oplosmiddelen? Een protocol voor de diagnostiek. Den Haag: Sdu Uitgevers; 1995.
5. Van der Hoek JA. Toxicity of solvents [dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2006.
6. Van der Hoek JA, Verberk MM, Van der Laan G, Hageman G. Chronische encephalopathie door oplosmiddelen; het solvent team project. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:256-60.
7. Van Hout MS. Strangled by solvents. Psychological diagnosis and treatment of chronic toxic encephalopathy (organic psychosyndrome) [dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2004.
8. Wenker M. Individual variation in biotransformation: relation to styrene kinetics and solvent-induced neurotoxicity [dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2001.
9. Pezzoli G, Strada O, Silani V, Zecchinelli A, Perbellini L, Javov-Agid F, et al. Clinical and pathological features in hydrocarbon-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1996;40:922-5.
10. Hageman G, Van der Hoek JA, Van Hout MS, Van der Laan G, Jansen Steur EN, De Bruin WI, et al. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol* 1999;246:198-206.
11. Hageman G, Van der Hoek JA, Faber CG. Spastic paraparesis without optic atrophy after occupational methanol exposure. *J Neurol* 2003;250:876-7.



12. Cappaert NL. *The damaging effects of noise and ethyl benzene on hearing [dissertatie].* Utrecht: Universiteit Utrecht; 2000.
13. Van der Hoek JA, Verberk MM, Hageman G. Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:362-8.
14. Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Amer J Ind Med* 1993;23:779-92.
15. Albers JW, Berent S. Controversies in neurotoxicology - current status. In: Albers JW, Berent S, editors. *Clinical Behavioral Toxicology - Neurologic Clinics*. Vol. 18, No. 3. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 741-6.
16. Van der Laan G, Hageman G. Een vergeetachtige auto-spuiter. *Medisch Contact* 2003;58:240.
17. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997;349:1239-43.
18. Ameno K, Kiriu T, Fuke C, Ameno S, Shinohara T, Ijiri I. Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Arch Toxicol* 1992;66:153-6.
19. Klinken L, Arlien-Soborg P. Brain autopsy in organic solvent syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993;87:371-5.
20. Van Hout MS, Schmand B, Wekking EM, Hageman G, Deelman BF. Malingering or suboptimal performance on neuropsychological tests in patients with suspected chronic toxic encephalopathy. *Neuro Toxicol* 2003;24:547-51.
21. Bleecker ML. The role of the quantitative neurological examination in clinical neurotoxicology. In: Albers JW, Berent S, editors. *Clinical Behavioral Toxicology - Neurologic Clinics*. Vol. 18, No. 3. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 563-78.
22. Gobba F. Occupational exposure to chemicals and sensory organs: a neglected research field. *Neuro Toxicol* 2003;24:675-91.
23. Rasmussen K, Arlien-Soborg P, Sabroe S. Clinical neurological findings among metal degreasers exposed to chlorinated solvents. *Acta Neurol Scand* 1993;87:200-4.
24. Ridgway P, Nixon TE, Leach JP. Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology. *Food Chem Toxicol* 2003;41:153-87.
25. Lang CJ. The use of neuroimaging techniques for clinical detection of neurotoxicity: a review. *Neurotoxicology* 2000;21:847-56.
26. Donofrio PD. Electrophysiological evaluations. In: Albers JW, Berent S, editors. *Clinical Behavioral Toxicology - Neurologic Clinics*. Vol. 18, No. 3. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 601-13.
27. Verberk MM, Brons JT, Sallé HJ. Visual evoked potentials in workers with chronic solvent encephalopathy. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:328-34.
28. Baker EL, Letz R, Fidler A. A computer-administered neuro-behavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology. *J Occup Med* 1985;27:206-12.
29. Emmen HH, Hoogendijk EM, Hooisma J, Orlebeke JF, Uitdehage SH. Adaptation of two standardized international test batteries for use in the Netherlands for detection of exposure to neurotoxic compounds. Internal Report 1988-18 TNO, medical biological laboratory, Rijswijk.
30. Van Hout MS, Schmand B, Wekking EM, Deelman BG. Cognitive functioning in patients with suspected chronic toxic encephalopathy: evidence for neuropsychological disturbance after controlling for insufficient effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77:296-303.
31. Schmand B, Lindeboom J, Schagen S, Heyt R, Koene T, Hamburger HL. Cognitive complaints in patients after whiplash injury: the impact of malingering. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64:339-43.
32. Van Hout MS, Wekking EM, Berg IJ, Deelman BG. Psychological treatment of patients with chronic toxic encephalopathy; lessons from studies of chronic fatigue and whiplash. *Psychother Psychosom* 2003;72:235-44.
33. Dryson EW, Ogden JA. Organic solvent induced chronic toxic encephalopathy: extent of recovery, and associated factors, following cessation of exposure. *Neurotoxicology* 2000;21:659-66.

Ontvangen 7 maart 2005, geaccepteerd 11 januari 2006.

## Instituut Hersenen & Gedrag (UM) lanceert Geheugentelefoon en Geheugenwebsite

Het Instituut Hersenen & Gedrag van de Universiteit Maastricht lanceert twee nieuwe voorzieningen: de Geheugentelefoon en de Geheugenwebsite. Deze voorzieningen zijn bedoeld voor iedereen die meer wil weten over het geheugen en voor mensen die zich zorgen maken over hun vergeetachtigheid.

Veel mensen vinden zichzelf vergeetachtig. Vergeetachtigheid kan veel vragen oproepen. Hoe werkt het geheugen eigenlijk? Hangt vergeetachtigheid samen met het ouder worden? Wat is het verschil tussen normale en abnormale vergeetachtigheid? En wat kan ik doen om beter met mijn geheugen om te gaan?

Via de automatische telefoonbeantwoorder van de Geheugentelefoon (0900 040 10 10) kunnen mensen op hun gemak informatie beluisteren over het geheugen en vergeetachtigheid. Op de Geheugenwebsite ([www.geheugenwebsite.nl](http://www.geheugenwebsite.nl)) is dezelfde informatie te lezen. De voorzieningen geven géén uitgebreide informatie over dementie of andere hersenaandoeningen. De telefoonlijn en de website zijn makkelijk toegankelijk (24 uur per dag) en geven op basis van anonimiteit de recentste informatie gebaseerd op de nieuwste wetenschappelijke inzichten over dit onderwerp. Voor de eerste 2.000 bellers kost de Geheugentelefoon 1 cent per minuut.