

# Chronische toxische encefalopathie:

## het Solvent Team Project

### T R E F W O O R D E N

CHRONISCHE TOXISCHE ENCEFALOPATHIE;  
OPLOSMIDDELEN; DIAGNOSTIEK.

door J.A.F. van der Hoek, G. van der Laan,  
G. Hageman

#### Samenvatting

Langdurige beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen leidt bij een beperkt aantal werknemers tot een chronische toxische encefalopathie (CTE). In dit artikel wordt het ziektebeeld en de geprotocolleerde diagnostiek van CTE zoals die in Nederland plaats vindt, beschreven.

#### Inleiding

Chronische toxische encefalopathie (CTE) wordt veroorzaakt door langdurige blootstelling aan neurotoxische stoffen. Reeds in 1863 beschreef Delpech de invloed van carbondisulfide op het geheugen van arbeiders in de rubberindustrie.<sup>1</sup> In de zeventiger jaren werd er vanuit de Scandinavische landen gewezen op de effecten van langdurige, relatief lage, beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen op het menselijk centrale en perifere zenuwstelsel.<sup>2,3</sup> Arlien-Søborg beschreef in 1979 het "painters' syndrome": CTE bij huisschilders door langdurige expositie aan organische oplosmiddelen.<sup>4</sup>

Verven, lijmen en drukinkten bevatten vaak (een mengsel van) allerlei organische oplosmiddelen, zoals bijvoorbeeld toluen, trichloorethyleen, styreen en n-hexaan. Ook worden oplosmiddelen toegepast als verdunnings-, extractie-, schoonmaak- en ontvettingsmiddel. Behalve organische oplosmiddelen kunnen ook zware metalen en bestrijdingsmiddelen neurotoxische effecten hebben.

#### Historie en werkwijze

In 1995 werd door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan het Nederlands

Centrum voor Beroepsziekten opdracht gegeven tot de ontwikkeling van een protocol voor de diagnostiek van CTE.<sup>5</sup> Begin 1997 werd door de Ziekenfondsraad subsidie voor 3 jaar ten behoeve van het Solvent Team project verleend. Doel van het Solvent Team project is het beoordelen van mogelijke patiënten en te komen tot een bruikbare diagnostische procedure voor CTE.

De naam Solvent Team werd door de Kliniek voor Beroepsziekten in Helsinki geïntroduceerd en is door ons overgenomen. Het duidt op de multidisciplinaire benadering, op de "solvents" als mogelijke oorzaak van de aandoening en "solutions" als beoogd resultaat van de bemoeienis. De Solvent Teams bestaan uit een bedrijfsarts, neuroloog, neuropsycholoog en arbeidshygiënist. Op indicatie wordt een psychiater of toxicoloog geconsulteerd. Solvent Teams zijn geformeerd in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en in het Medisch Spectrum Twente te Enschede. Beide instellingen werken nauw samen, voeren op uniforme wijze een registratie en verrichten gezamenlijk onderzoek.



**Figuur 1.** Stroomdiagram van de diagnostische procedure bij chronische toxische encefalitis (CTE).

Patiënten kunnen naar een Solvent Team verwezen worden als zij aan de volgende vier voorwaarden voldoen:

- er is sprake (geweest) van een langdurige, beroepsmatige blootstelling aan neurotoxische stoffen;
- er bestaat een relatie in de tijd tussen de klachten en de blootstelling;
- het klachtenpatroon bevat behalve geheugenproblemen ten minste twee van de volgende symptomen: moeheid, concentratieproblemen, gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen;
- er bestaat geen andere duidelijke verklaring voor het klachtenpatroon.

Het protocol bestaat uit twee delen (zie *Figuur 1* op pagina 307). Allereerst vindt er een intakegesprek, screenend neuropsychologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek plaats. Tijdens het intakegesprek worden de klachten in relatie tot de blootstelling doorgenomen en worden er algemene en medische gegevens verzameld. Het screenend neuropsychologisch onderzoek bestaat uit een tweetal gevalideerde vragenlijsten en een gecomputeriseerde psychometrische testbatterij. Met de één uur durende computertesten wordt een indruk verkregen van de domeinen werkgeheugen, perceptie en codering, (fijne) motoriek en vocabulaire.<sup>6</sup> Het bloedonderzoek omvat het bepalen van Hb, Ht, nier- en leverfuncties, glucose, TSH, vitamine B<sub>1</sub> en B<sub>12</sub>, foliumzuur en calcium en dient ter uitsluiting van metabole oorzaken van een dementieel syndroom. Op grond van de resultaten uit de eerste fase wordt bepaald of

men in aanmerking komt voor het vervolgonderzoek. Het vervolgonderzoek bestaat uit een uitgebreid klinisch neuropsychologisch onderzoek, een neurologisch onderzoek en een uitgebreide arbeidsanamnese. Het neuropsychologisch onderzoek omvat een semi-gestructureerd interview en een aantal klinisch neuropsychologische testen. Het neurologisch onderzoek dient in de eerste plaats ter uitsluiting van andersoortige, neurologische pathologie. In de tweede plaats kunnen bevindingen, zoals aanwijzingen voor een perifere neuropathie, het vermoeden van een CTE bevestigen. Op indicatie, zoals bij aanwijzingen voor een neuropathie of lateralisatie, wordt aanvullend neurofysiologisch en/of beeldvormend onderzoek aangevraagd. Hoewel er in de literatuur na misbruik van toluen ("lijmsnuiven")<sup>7</sup> en na langdurige beroepsmatige blootstelling<sup>8</sup> aan oplosmiddelen onder andere witte stof afwijkingen zijn beschreven, verrichten de Solvent Teams niet routinematig een MRI bij elke patiënt, daar de toegevoegde waarde hiervan voor het stellen van de diagnose CTE gering is. Aan de hand van de arbeidsanamnese wordt een blootstellingsscore vastgesteld. Vervolgens wordt er in een multidisciplinair overleg een diagnose gesteld, worden eventueel aanbevelingen ten aanzien van de arbeidsomstandigheden gedaan, wordt besloten of patiënten voor deelname aan een geheugen- en begeleidingsproject in aanmerking komen en wordt de eindrapportage naar de verwijzer, de huisarts en de patiënt zelf verzonden.

Tabel 1. Enkele specifieke effecten van oplosmiddelen (CTE-achtige symptomen uitgezonderd).

Oplosmiddel	effecten
carbondisulfide	craniale neuropathie, gemengde sensomotore neuropathie, ataxie, parkinsonisme, psychose, nystagmus
n-hexaan	gemengde sensomotore neuropathie, spasticiteit, ataxie, visusdaling
methanol	visusdaling, blindheid, hoofdpijn, parkinsonisme
methyl n-butyl keton	gemengde sensomotore neuropathie, ataxie
styreen	psychose, manie, sensore neuropathie, verminderd kleurenzien
tolueen	cerebellaire ataxie, tremor, witte stof afwijkingen, afgenomen reuk en gehoor
trichloorethyleen	craniale neuropathie (met name N.Trigeminus), euforie
1,1,1-trichloorethaan	sensore neuropathie

## Casus

In 1995 zagen wij patiënt A., geboren in 1950, voor het eerst. Hij klaagde toen over moeheid en problemen met het geheugen en de concentratie. Deze klachten waren in een periode van 10 jaar geleidelijk ontstaan en werden steeds erger. Gesprekken drongen niet goed door. Hij las vroeger veel en graag, maar raakte nu snel de draad van het verhaal kwijt en las geen boek meer uit. Hij toonde weinig initiatief en trok zich terug: hij ging niet meer mee naar feesten en partijen. Patiënt A. voelde zich soms somber en had geen belangstelling meer voor seks. Hij was vroeger clubkampioen schaken, maar won in 1995 bijna geen partij meer. Tijdens het intakegesprek reageerde hij adequaat, formuleerde goed en maakte een matte indruk. Zijn echtgenote vertelde dat haar man altijd actief was geweest: hij volgde na zijn werk cursussen en was actief op de schaakclub. Geleidelijk aan merkte ze dat hij vaak "kapot thuis kwam" van zijn werk. Hij stonk vaak naar het werk en was een "andere man" geworden. Na de opleiding LTS-schilderen was patiënt A. een jaar werkzaam als boekbinder. Hierbij kwam hij in contact met lijmen op waterbasis. Daarna begon hij in 1970 als leerling-drukker. Tijdens zijn werkzaamheden bestond er expositie aan oplosmiddelhoudende schoonmaakmiddelen en inktten. In 1979 werd hij kleurmaker bij een verf-fabriek. Hier moest hij met pigmenten en verdunningen kleuren maken die niet op recept verkrijgbaar waren. Voor elke nieuwe kleur moest de kuip met thinner en doeken schoongemaakt worden. Er was alleen ruimtelijke afzuiging. Hij gebruikte geen handschoenen of adembescherming en voelde zich tijdens het schoonmaken van de kuipen vaak draaierig en misselijk.

Het screenend neuropsychologisch onderzoek liet

duidelijk afwijkende scores voor aandachtsvermogen en reactie-snelheid zien. Het klinisch neuropsychologisch onderzoek toonde stoornissen van het geheugen, met name voor wat betreft de inprenting en het opdiepen van recente informatie. Patiënt A. had moeite met het uitvoeren van taken waarbij planning en flexibiliteit vereist zijn. Laboratorium onderzoek en neurologisch onderzoek lieten geen afwijkingen zien.

Op grond van de anamnese, de matig hoge blootstelling aan mengsels van oplosmiddelen gedurende 25 jaar, de frequente acute intoxicaties die wijzen op piekblootstellingen, de afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek en het ontbreken van andere verklaringen werd in multidisciplinair verband vastgesteld dat het beeld paste bij een matig ernstige CTE, hoewel er ook aanwijzingen voor een depressie bestonden. Geadviseerd werd de blootstelling aan oplosmiddelen te voorkomen en tot werkaanpassing over te gaan. Ter bevestiging van de diagnose en om meer over de prognose te kunnen zeggen werd geadviseerd het neuropsychologisch onderzoek te herhalen.

Begin 1997 zagen we patiënt A. opnieuw. Hij voelde zich een stuk beter: niet meer vermoeid, kon zich beter concentreren en had weinig problemen meer met het geheugen. Met behulp van de bedrijfsarts was hij bezig met een omscholingscursus tot activiteitenbegeleider in de gezondheidszorg. Het verrichte neuropsychologische herhalingsonderzoek liet slechts geringe afwijkingen van het inprentingsvermogen zien dat sterk was verbeterd in vergelijking met 1995. Geconcludeerd kan worden dat er bij patiënt A. sprake is geweest van een matig ernstige CTE. Na het staken van de blootstelling zijn de klachten en afwijkingen gelukkig grotendeels reversibel gebleken.

Ten einde een beter inzicht in de prognose te krijgen omvat het protocol tevens een follow-up na anderhalf jaar. In een gesprek wordt dan de toestand op dat moment besproken en tevens vindt er een neuropsychologisch onderzoek plaats.

## Ziektebeeld

Organische oplosmiddelen zijn per definitie vluchtig bij kamertemperatuur en lipofiel. Blootstelling vindt met name plaats door inhalatie, maar opname kan zich tevens via de huid voor-

doen. Oplosmiddelen worden vooral opgeslagen in vetrijke weefsels zoals het brein en de myelineden. Organische oplosmiddelen worden door de lever gemetaboliseerd en met de urine uitgescheiden. Soms zijn de afbraakproducten meer toxisch dan de oorspronkelijke stof. De halfwaardetijd varieert van 30 minuten tot maximaal 36 uur. Van een aantal specifieke oplosmiddelen zijn specifieke neurotoxische effecten bekend (zie *Tabel 1*). Het feit dat er bijna nooit blootstelling aan enkelvoudige oplosmiddelen bestaat maar doorgaans aan mengsels, leidt er toe dat er in de praktijk van

Tabel 2. Acute oplosmiddelenintoxicatie met effecten op het centraal zenuwstelsel.

Ziektebeeld	duur	symptomen	restverschijnselen
acute intoxicatie	minuten tot uren	verlaagd bewustzijn, aandachtsstoornissen, coördinatieproblemen, soms misselijkheid ('dronken', 'high'), hoofdpijn	geen (wel mogelijk na vele acute intoxicaties)
acute toxische encefalopathie	uren	tijdens intoxicatie: verwardheid, insulten, coma	soms permanente cognitieve stoornissen

deze specificiteit weinig over blijft. Verschillende oplosmiddelen kunnen namelijk een synergistisch of juist een antagonistisch effect op elkaar hebben en tevens kunnen hun metabolieten allerlei interacties vertonen. Behalve de meer bekende acute effecten van oplosmiddelen (Tabel 2) kunnen er na langdurige blootstelling ook chronische effecten ontstaan. CTE wordt volgens de WHO-classificatie onderverdeeld in 3 stadia (zie Tabel 3 op pagina 311): neurastheen syndroom, matig ernstige en ernstige chronische toxische encefalopathie.<sup>9</sup>

Kernsymptomen van CTE zijn een gestoord korte termijn geheugen, concentratieproblemen en (extreme) vermoeidheid (Tabel 4 op pagina 312). Vaak is er sprake van een afgenomen inspanningstolerantie en kunnen eenvoudige taken slechts traag of niet meer worden uitgevoerd. Hoofdpijn, oriëntatieproblemen, karakterveranderingen en stemmingsstoornissen kunnen eveneens optreden. De karakterveranderingen kunnen bestaan uit een initiatiefloze, teruggetrokken leefwijze of juist uit een geagiteerde, agressieve houding. Depressies komen frequent voor, soms bestaan er psychosen. Veel CTE-patiënten kunnen slecht alcohol verdragen (alcoholintolerantie). Tevens kunnen er klachten op neurologisch gebied bestaan, waarvan gevoelsstoornissen en soms krachtsverlies distaal aan de benen en armen (symmetrische perifere neuropathie)<sup>10</sup>, evenwichtsstoornissen<sup>11</sup>, afgenomen gehoor<sup>12</sup>, reuk<sup>13</sup> en kleurenzien<sup>14</sup>, en parkinsonachtige verschijnselen<sup>15,16</sup> de belangrijkste zijn.

De klachten beginnen sluipend tijdens een periode waarin er sprake is van expositie aan neurotoxische

stoffen en zijn langzaam progressief zolang er blootstelling blijft bestaan. Bovendien zijn ze in de tijd gerelateerd aan de blootstelling: vaak knappen patiënten tijdens het weekend ("Kortjakje symptoom") en vakanties op en nemen de klachten in de loop van de dag of week toe. Aangenomen wordt dat symptomen pas optreden na een dagelijkse blootstelling van meer dan 5 jaar. Na extreme arbeidssituaties kunnen echter eerder verschijnselen ontstaan.

Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen voor een verschil in individuele gevoeligheid op enzymniveau<sup>17</sup>: de één kan neurotoxische stoffen sneller metaboliseren dan de ander. Binnen het Solvent Team project wordt deze individuele gevoeligheid nader onderzocht via bestudering van de genetische variatie in een aantal biotransformatie-enzymen.

### Differentiaal diagnostiek

De diagnose CTE kan slechts per exclusionem worden gesteld. De differentiaaldiagnose is vaak moeilijk en omvat onder meer vitaminedeficiënties (B<sub>1</sub> en B<sub>12</sub>), hypothyreoïdie, alcohol- en drugsabuis, (bij)werkingen van medicamenten, depressief en dementieel syndroom, slaap-apnoe syndroom<sup>18</sup>, psychische overbelasting en het chronisch vermoeidheidssyndroom.<sup>19</sup>

Voor het stellen van de diagnose is een relevante expositie aan neurotoxische stoffen, bij CTE passende afwijkingen in het neuropsychologisch onderzoek<sup>20</sup>, de relatie van de expositie en de klachten in de tijd en het uitsluiten van andere mogelijke oorzaken, van groot belang.

## Therapie

De behandelingsmogelijkheden bij CTE zijn uiterst beperkt. De eerste stap is de blootstelling aan neurotoxische stoffen te staken en te voorkomen dat de patiënt in de toekomst met dergelijke stoffen in aanraking komt. Na het staken van de expositie ondervinden de meeste CTE-patiënten langzamerhand minder klachten en beperkingen. Soms blijft het klachtenniveau onveranderd. Een sterke toename van de klachten na staken van de blootstelling is ongewoon.

Bij specifieke klachten kan symptoomgerichte therapie geadviseerd worden, zoals antidepressiva bij stemmingsstoornissen, analgetica bij hoofdpijn en anxiolytica bij angststoornissen.

Lotgenotencontact, training en begeleiding lijken van groot belang te zijn.<sup>21</sup> In mei 1998 is een geheugentrainings- en begeleidingsproject gestart, met als doel de waarde van twee verschillende psychologische therapievormen bij CTE-patiënten te bestuderen.

## Enkele cijfers

In 1997 werden er 249 en in 1998 339 patiënten voor een intake gezien. De huisarts verwees (merendeels op initiatief van de patiënt) 65%, de bedrijfsarts 20%, en de neuroloog 10% van de patiënten. Expositie aan oplosmiddelen was bij 93% van de patiënten de verwijzingsindicatie.

Drie procent van de patiënten was vrouw. De gemiddelde leeftijd bedroeg 45,5 (Sd 10,5) en de gemiddelde blootstellingsduur 21,6 jaar (Sd 12,5). De meest frequent voorkomende beroepen waren schilders, autospuiters en drukkers. Veertig procent van de patiënten kwam in aanmerking voor het vervolgonderzoek.

In 1997 en 1998 werden 230 patiënten die de gehele procedure doorlopen hadden tijdens een Solvent Team bijeenkomst besproken. Bij 82 patiënten (36%) werd matig ernstige CTE gediagnosticeerd, terwijl bij 27 patiënten (12%) naast de hoofddiagnose matig ernstige CTE een nevend diagnose, zoals bijvoorbeeld een reactieve depressie, werd gesteld.

## Conclusie

Chronische toxische encefalopathie (CTE) wordt veroorzaakt door langdurige blootstelling aan neurotoxische stoffen. Sinds begin 1997 bestaan er in Nederland speciale, multidisciplinaire medische teams voor CTE, de zogenaamde Solvent Teams binnen het Solvent Team Project. Doel van het Solvent Team project is het beoordelen van mogelijke patiënten en te komen tot een bruikbare diagnostische procedure voor CTE.

De Solvent Teams bestaan uit een bedrijfsarts, neuroloog, neuropsycholoog en arbeidshygiënist. Op indicatie wordt een psychiater of toxicoloog geconsulteerd. De landelijke Solvent Teams wer-

Tabel 3. Chronische oplosmiddelenintoxicatie met effecten op het centraal zenuwstelsel.

Ziektebeeld	duur	symptomen	restverschijnselen
neurastheen syndroom	dagen tot weken	depressie, prikkelbaarheid, moeheid, concentratiestoornissen	geen (wel mogelijk na meerdere episodes)
matig ernstige CTE	maanden tot jaren	moeheid, vergeetachtigheid, stemmings-, concentratie- en oriëntatiestoornissen	na staken van de blootstelling kan verbetering optreden, maar er kunnen cognitieve stoornissen blijven bestaan
ernstige CTE	jaren	dementieel ziektebeeld met een progressieve en globale aantasting van de intelligentie en ernstige geheugenstoornissen	irreversibel

Tabel 4. Chronische toxische encefalopathie.

Kernsymptomen:	Andere, vaak aanwezige symptomen:	Anamnestic frequent:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• moeheid</li> <li>• vergeetachtigheid</li> <li>• concentratiestoornissen</li> <li>• gedragsveranderingen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depressiviteit</li> <li>• hoofdpijn</li> <li>• oriëntatiestoornissen</li> <li>• alcoholintolerantie</li> <li>• verminderd libido</li> <li>• verlies van reukzin</li> <li>• distale gevoelsstoornissen</li> <li>• parkinsonachtige verschijnselen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• episodes met acute intoxicatie-verschijnselen</li> <li>• "Kortjakje symptoom"</li> </ul>

ken nauw samen, voeren op uniforme wijze een registratie en verrichten gezamenlijk onderzoek. De behandelingsmogelijkheden bij CTE bestaan allereerst uit het staken van de blootstelling aan neurotoxische stoffen en uit het voorkomen dat de patiënt in de toekomst met dergelijke stoffen in aanraking komt. Na het staken van de expositie ondervinden de meeste CTE-patiënten langzamerhand minder klachten en beperkingen. Bij specifieke klachten kan symptoomgerichte therapie geadviseerd worden.

### Dankwoord

Wij bedanken Prof. Dr. M. Vermeulen voor zijn suggesties tot verbetering van dit artikel.

### Referenties

1. Delpach A. *Industrie de caoutchouc soufflé. Recherches sur l'intoxication speciale que détermine le sulfure de carbone. Ann Hyg Publ* 1863; 14:65.
2. Hänninen H. *Psychological picture of manifest and latent carbon disulfide poisoning. Br J Ind Med* 1971; 28:374-381.

### AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Bij relatief jonge patiënten die klagen over problemen met het geheugen is het raadzaam na te gaan of zij beroepsmatig aan neurotoxische stoffen worden (werden) blootgesteld.
- 2 Na het uitsluiten van metabole stoornissen en andere neurologische aandoeningen kan de neuroloog patiënten die hij/zij van een matig ernstige of ernstige CTE verdenkt voor nadere evaluatie verwijzen naar een Solvent Team.
- 3 De criteria voor verwijzen zijn: a) een langdurige blootstelling aan neurotoxische stoffen; b) een duidelijke relatie tussen het verloop van de klachten en de blootstelling in de tijd; c) een bij CTE passend klachtenpatroon, met in ieder geval korte termijn geheugenstoornissen; en d) geen duidelijke andere verklaring voor de klachten.

3. Seppäläinen AM, Harkonen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2:140-146.
4. Arlien-Søborg P, Bruhn P, Gyldenstedt C, Melgaard B. Chronic painters' syndrome, chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand* 1979; 60:149-156.
5. Van der Laan G, Van Dun RECS, Roos Y, Huy T, Wekking EM, Hooisma J, et al.. Organisch psychosyndroom door oplosmiddelen? Een protocol voor de diagnostiek. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. S-186. Den Haag: SDU, 1995.
6. Baker EL, Letz RE, Fidler A. A computer-administered neuro-behavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology. *J Occup Med* 1985; 27:206-12.
7. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapour abuse. *Neurology* 1986; 36:698-702
8. Thuomas K-Å, Möller C, Ödkvist LM, Dige N. MR Imaging in solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Acta Radiol* 1996; 37:177-179
9. WHO and Nordic Council of Ministers Working Group. Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. *Environ Health* 1985; 5:20-35.
10. Allen N. Solvents and other industrial compounds. In: De Wolff FA, ed. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 20 (64). Amsterdam: Elsevier, 1994: 361-389.
11. Ledin T, Jansson E, Möller C, Ödkvist LM. Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *Am J Otolaryngol* 1991; 12:96-100
12. Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Wallingford KM, Krieg EF, et al.. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19:245-254
13. Schwartz B, Ford P, Bolla KI, Agnew J, Bleecker ML. Solvent-associated decrements in olfactory function in paint manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1990; 18:697-706
14. Gonzalez M, Velten M, Cantineau A. Increased acquired dyschromatopsia among solvent-exposed workers: an epidemiology study on 249 employees of an aluminium-foil printing factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71:317-324
15. Tanner CM. Occupational and environmental causes of parkinsonism. *Occup Med* 1992; 7:503-513
16. Hageman G, Van der Hoek JAF, Van Hout MSE, Van der Laan G, Jansen Steur ENH, De Bruin WI, et al. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol* 1999; 246:198-206.
17. Söderkvist P, Ahmadi A, Åkerbäck A, Axelson O, Flodin U. Glutathione S-transferase M1 null genotype as a risk modifier for solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22:360-363.
18. Monstad P, Mellgren SI, Sulg IA. The clinical significance of sleep apnoe in workers exposed to organic solvents: implications for the diagnosis of organic solvent encephalopathy. *J Neurol* 1992; 239:195-198
19. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997; 349:1239-1243.
20. Morrow LA, Steinhauer SR, Hodgson MJ, Robin N. Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *J Occup Med* 1990; 32:444-450.
21. Lindgren M. Neuropsychological studies of patients with organic solvent induced chronic toxic encephalopathy. Prognosis, personality characteristics, and rehabilitation. Dissertation. Psykolgiska Institutionen, Lunds Universite, Lund, Sweden 1992.

#### Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. Joffrey A.F. van der Hoek, arts-onderzoeker<sup>1,2</sup>**

**Drs. Gert van der Laan, bedrijfsarts<sup>1</sup>**

**Dr. Gerard Hageman, neuroloog<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

#### Correspondentie gaarne richten aan:

**Joffrey van der Hoek, arts-onderzoeker**

NCvB, Coronel Instituut, AMC

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mail: J.A.vanderHoek@amc.uva.nl

#### Verwijsadressen:

Solvent Team Amsterdam

**T.a.v. G. van der Laan, bedrijfsarts**

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten

Coronel Instituut,

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

Tel. 020 - 5665387

Solvent Team Enschede

T.a.v. Dr. G. Hageman, neuroloog

Medisch Spectrum Twente

Secretariaat Neurologie

Postbus 50.000

7500 KA Enschede

Tel. 053 - 4872829