

Gezondheidsklachten in relatie tot langdurige blootstelling aan chemische stoffen

P.G.J. Ganzevles¹

Samenvatting

Een onderzoek naar het bestaan van gezondheidsklachten in samenhang met beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen werd middels een vragenlijst uitgevoerd. Op basis van de gegevens betreffende de duur, intensiteit en frequentie van de blootstelling werden individuele blootstellingsindexen berekend. Deze werden gerelateerd aan de door respondenten gerapporteerde fysieke, cognitieve, psychische en zintuiglijke klachten. Aan het onderzoek namen 653 personen deel, verdeeld over vier groepen: 229 schilders in de leeftijdsklasse van 45-55 jaar, 160 schilders ouder dan 60 jaar, 142 timmerlieden van 45-55 jaar en 122 timmerlieden ouder dan 60 jaar. Er werden statistisch significante verbanden gevonden tussen de fysieke, cognitieve en psychische klachten enerzijds en de blootstellingsindexen anderzijds. De meeste klachten en de hoogste blootstellingsindexen kwamen voor bij personen die vielen onder de WAO of onder de Ziektewet. De schilders rapporteerden significant meer klachten dan de timmerlieden ongeacht de leeftijdsgroep. De verschillen in klachten-scores tussen deze groepen konden niet worden toegeschreven aan groepsverschillen in leeftijd, opleiding, alcoholgebruik en levensgebeurtenissen die het gezond-functioneren kunnen beïnvloeden. De groep oudere schilders verschilde niet van de groep jongere schilders ten aanzien van de klachten op cognitief gebied. De oudere schildersgroep rapporteerde wel minder fysieke en psychische klachten dan de jongere schilders, hetgeen mogelijk samenhangt met vermindering van werkstress en fysieke inspanning. Het ontbreken van een verschil in cognitieve klachten tussen de beide schildersgroepen kan er op wijzen dat er op dit gebied geen sprake is van aanmerkelijk herstel na beëindiging van de blootstelling. Op grond van de verkregen resultaten werd geconcludeerd dat het dagelijks werken met oplosmiddelen een algemene risicofactor is voor het verwerven van een beroepsziekte, welke zou kunnen worden aangeduid met de term Chronische Oplosmiddelen Intoxicatie (COI) of meer algemeen Chronisch Chemische Intoxicatie (CCI). Het berekenen van blootstellingsindexen op basis van subjectieve schattingen lijkt een bruikbare methode

Inleiding

Ruim 20 jaar geleden werden de eerste onderzoeken verricht naar de chronische effecten van blootstelling aan relatief lage concentraties chemische stoffen. Inmiddels is wereldwijd bekend dat organische oplosmiddelen, pesticiden, fungiciden, zware metalen en metaalverbindingen, ook in gevallen waarbij de MAC of TLV-waarde (MAC = Maximaal Aanvaarde Concentratie, TLV = Threshold Limit Value) niet wordt overschreden, een neurotoxische werking hebben die veel schadelijker voor de gezondheid is dan aanvankelijk werd gedacht. Blootstelling aan neurotoxische stoffen kan afhankelijk van het type stof, de concentratie en de duur, acute dan wel chronische, psychische en/of neurologische aandoeningen tot gevolg hebben (Anshelm Olson, 1982; Gregersen & Hansen, 1986; Dumont, 1989; Juntunen, 1993; Wang & Chen, 1993; Kishi et al., 1993; Mearns et al., 1994). Beroepsgroepen die in deze als risicovol kunnen worden aangemerkt zijn schilders, monteurs, lassers, autospuiters, drukkers, dakdek-

die vooral toepassing kan vinden bij diagnostiek in gevallen met een vermoedelijke beroepsmatige intoxicatie.

Summary

An investigation was scheduled in which questionnaires were used to investigate the relation between occupational exposure to chemical compounds and health complaints. An occupational exposure index was calculated as the product of three (weighted) factors: 1. years of daily exposure, 2. frequency of exposure in percentage of the day, 3. intensity or concentration of the compounds. Health complaints were reported on four domains: physical, cognition, psychical and perception. In a pilot study, in which the use of the questionnaire was tested, 193 occupationally exposed subjects participated. Pearson correlations revealed a significant relation between exposure and the amount of complaints. In the main study 653 subjects participated, 229 painters (age 45-55), 160 painters (age >60), 142 carpenters (age 45-55) and 122 carpenters (age >60). Painters reported significantly more physical, cognitive and psychical complaints than carpenters. There was no difference in the domain of perception. The older painters (>60), made more complaints than the older group of carpenters. However, the older painters made fewer complaints on the psychical and physical domains when compared with the younger group of painters but there was no difference in the cognitive domain. It was concluded that a significant amount of the complaints, which could not be explained by risk factors such as age, (biological) life events, medication and alcohol abuse or by social factors such as education and social function, is related to the occupational exposure to chemical substances.

Trefwoorden: occupational exposure, chemical intoxication, health complaints, solvents

kers, procesoperatoren, laboratoriummedewerkers, landbouwers en tuinders. Bij chronische chemische intoxicaties bestaat geen eenduidig klachtenprofiel. De meest voorkomende klachten bij langdurige blootstelling aan chemische stoffen zijn hoofdpijn, spierpijnen, mentale vermoeidheid, psychische klachten, problemen met sociaal functioneren, vergeetachtigheid, concentratieproblemen en afwezigheid. Op grond van de huidige stand van kennis kan geconcludeerd worden dat de aard en de ernst van de klachten of ziekteverschijnselen niet alleen samenhangt met de intensiteit van de blootstelling, maar ook met de soort chemicaliën. Bij zware-metaalvergiftigingen wordt in het algemeen een vermindering van intellectuele prestaties gevonden, vermindering van waarnemings- en aandachtsfuncties, afname in fijnmotorische handelingsvaardigheid en toename in emotionele instabiliteit en prikkelbaarheid (Hartman, 1988). Bij langdurige blootstelling aan organische oplosmiddelen staat vertraging in handelen en denken centraal zonder vermindering van het intellectueel niveau (Ganzevles en Jolles, 1989; Ganzevles & de Geus, 1992). Bij pesticidenintoxicatie treden naast neurologische verschijnselen en longfunctieklachten

1. Vakgroep Psychiatrie & Neuropsychologie, Postbus 88, 6200 AB Maastricht, tel: 043-3685318, fax: 043-3685272.

ook stemmings- en motivatiestoornissen naar voren (Baer et al., 1993; Reidy et al., 1992).

Het grote gevaar van chronische intoxicaties is dat deze sluipend beginnen. Pas wanneer de effecten voldoende zijn gecumuleerd om opgemerkt te worden, worden deze in de vorm van klachten kenbaar gemaakt. In het beginstadium worden deze klachten veelal niet als een symptoom van een intoxicatie herkend. De voornaamste oorzaak daarvan is dat het klachtenpatroon grote overeenkomst vertoont met overwerktheid, chronische mentale spanning of lichte hersentraumata (Brouwer, 1986; Morrow et al., 1991, 1992) of postnarcose effecten (Houx et al., 1991). Daarnaast wordt ook het toenemen van de leeftijd (veroudering) beschouwd als een belangrijke factor (Salt-house 1985a,b). Over de oorzaken van de ziekteverschijnselen na langdurige blootstelling aan chemische stoffen bij mensen is tot op heden weinig met zekerheid te zeggen (Spencer en Schaumberg, 1985; Seppalainen, 1985). Neurologisch onderzoek levert veelal geen biologische afwijkingen op die de klachten kunnen verklaren. Op grond van dierexperimenteel onderzoek lijkt het echter zeer waarschijnlijk dat de ziekte- en uitvalsverschijnselen berusten op vermindering van het informatietransport in de hersenen, voornamelijk ten gevolge van verstoring van de neurotransmitterhuishouding en door functieverlies van neuronen in het bijzonder in het cerebellum en de subcorticale structuren (Arlien-Soborg, 1992). Aangezien de chemische dysfuncties en de structuurafwijkingen in de hersenen bij humaan onderzoek moeilijk vast te stellen zijn, is men voor de diagnose op neuropsychologisch hersenfunctieonderzoek aangewezen.

Ofschoon in een aantal Europese landen Chronische Oplosmiddelen Intoxicatie als een beroepsrisico wordt erkend, is het in Nederland nog zo dat bepaalde vormen van hersendysfunctioneren zonder een aanwijsbaar biologisch substraat weinig of geen erkenning vinden. De klachten worden dan geclassificeerd onder de termen Dys-thyme stoornis (DSM IV; 300.4) en Aanpassingstoornis (DSM IV; 309.9), hetgeen in de praktijk kan betekenen dat aan de mogelijke oorzaak van de klachten verder geen aandacht meer wordt besteed.

Veel epidemiologisch onderzoek naar de gevolgen van chronische blootstelling aan chemicaliën is in de jaren '70 en '80 uitgevoerd (Albrecht, 1975; Axelson et al., 1976; Hänninen et al., 1976; Hane et al., 1977; Knavé et al., 1979; Lindström en Wickström, 1983; Scheider en Seeber, 1979; Schottenfield and Cullen, 1985, 1985; Struwe et al., 1980; Struwe et al., 1983; Struwe en Wennberg, 1983). In een aantal van deze studies bleken er tussen wel en niet blootgestelde groepen geen significante verschillen te bestaan. Mogelijke redenen hiervoor zijn: 1. een grote spreiding in de mate van blootstelling in de experimentele groep, door een gebrek aan een adequate schatting van de blootstellingsduur en intensiteit, 2. grote variatie in individuele sensitiviteit voor de effecten van blootstelling aan chemische stoffen, 3. gebrek aan controle op andere risicofactoren voor hersendysfunctioneren dan de blootstelling aan chemische stoffen.

Bij het inschatten van de risicomaat van neurotoxische stoffen zijn naast de soort stof de belangrijke parameters: de duur, de frequentie en de intensiteit van de blootstelling. De intensiteit is in het geval van jarenlange blootstelling niet eenvoudig vast te stellen. In het hier beschreven onderzoek is dit probleem ondervangen door personen hun persoonlijke blootstellingsintensiteit op basis van een aantal gegeven categorieën te laten schatten waarna deze met de parameters 'duur' en 'frequentie' in een blootstellingsindex worden samengevoegd. Dezelfde personen dienen ook de mate te schatten waarin zij klachten hebben betreffende verschillende gezondheidsparameters. Een

correlatie tussen de blootstellingsindexen en de gezondheidsparameters is dan een indicatie voor een samenhang tussen de blootstelling en het bestaan van de klachten. In een voor-onderzoek werd de bruikbaarheid van de enquêtelijst en deze werkwijze getest. Hiertoe werden proefpersonen geworven onder de 500 personen die bij de Industriebond FNV een boekje over de gevaren van blootstelling aan oplosmiddelen (Bus, 1994) hadden besteld. Van de 193 respondenten was 92% van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd bedroeg 44.3 jaar (SD = 11.2), de gemiddelde opleiding 4.0 (SD = 1.0). Uit deze voorstudie bleek dat het werken met een vragenlijst voor het gestelde doel goed mogelijk is. Er werd een significant verband gevonden tussen de somscore van de klachtenlijst en de op basis van de subjectieve schattingen berekende blootstellingsindex (zie Minis, 1995). Voor het hier beschreven onderzoek is de lijst daarna toegezonden aan op leeftijd en beroep geselecteerde leden van de Hout & Bouwbond CNV.

Methoden

De enquêtelijst

In de enquêtelijst werd uitgebreid gevraagd naar biografische gegevens: leeftijd, geslacht en opleiding, ziektegeschiedenis, beroepsgeschiedenis en de werkstatus. De lijst bevat ook een aantal vragen naar het soort stoffen waarmee gewerkt werd. Om een discriminatieve maat voor het blootstellingsrisico te verkrijgen werd de respondenten gevraagd schattingen te geven van de voornaamste blootstellingsparameters: duur (in maanden of jaren), intensiteit (stofconcentratie = zeer hoog, hoog, matig of laag) en frequentie (dagelijks of niet dagelijks en het aantal uren per dag) van de blootstelling. In een toelichting was aangegeven wat men onder de verschillende intensiteitscondities zou moeten verstaan. Op grond van de huidige stand van kennis met betrekking tot de effecten van acute piekconcentraties in vergelijking met langdurige blootstelling aan lage concentraties, zijn voor de intensiteiten de volgende weegfactoren gekozen: zeer hoog = 1.00, hoog = 0.60, matig = 0.30, laag = 0.10. Met betrekking tot de frequentie van de blootstelling werd onderscheid gemaakt in Dagelijkse en Niet-dagelijkse blootstelling. Uit dierexperimenteel werk is bekend dat de via huid of longen opgenomen stoffen een zekere verblijfstijd hebben alvorens deze, al of niet in de vorm van metabolieten, weer zijn uitgescheiden. Hoge blootstellingsfrequenties zorgen dus voor grotere kans op cumulatie van de stoffen in het weefsel. Op grond daarvan zijn ook bij de frequentie arbitrair weegfactoren toegekend: a. voor dagelijkse blootstelling 100% = 1.0, 75% = 0.6, 50% = 0.3, <25% = 0.1 en b. voor niet-dagelijkse blootstelling: 1-3 keer per week = 0.1, 1-2 keer per maand = 0.01, 2-3 keer per jaar = 0.001. De blootstellingsindex werd berekend als het product van bovengenoemde drie parameters: duur, frequentie en intensiteit. Deze werkwijze komt in de grondlijnen overeen met de methode zoals door Morrow et al. (1993) werd aangegeven. Gevraagd werd ook naar ziektegeschiedenis en risicofactoren voor cognitieve achteruitgang (Biological life events, Houx et al., 1991), naar het gebruik van medicijnen en alcoholconsumptie. De subjectieve gezondheidsklachten waarnaar gevraagd werd betroffen de volgende domeinen en onderwerpen:

1. *Fysiek*: lichamelijke vermoeidheid, traagheid in bewegen, gebrek aan energie of vitaliteit, hoofdpijnen, krachtsverlies in armen en benen.
2. *Cognitief*: mentale/psychische vermoeidheid, moeite met het onthouden van nieuwe dingen, stoornissen in aandacht en concentratie, traagheid in het denken, problemen bij het herinneren.
3. *Psychisch*: toename van angstgevoelens, vermindering van stemming of gemoed, plotselinge stemmings- of humeur-

wisselingen, spanning en onrustgevoelens, slaapstoornissen, overgevoeligheid voor stoffen. 4. *Zintuiglijk*: overgevoeligheid voor lawaai of licht, vermindering van visuele en auditieve functies, veranderingen in kleurperceptie. De ernstmaat werd op een vierpuntsschaal gescoord. De keuze van de klachtenvragen zijn gemaakt op basis van de klinische beschrijvingen in de literatuur (Morrow et al., 1987; Sovcikova & Bronis, 1991; Reidy et al., 1992; Richter et al., 1992; Baer & Penzell, 1993; Mantysalo & Vuori, 1984; Moller et al., 1990; Rybak, 1992; Wenngren & Odkvist, 1998). Tenslotte werd gevraagd naar de mate waarin men zich sociaal voelde (dys)functioneren (SF) en naar het voorkomen van Sociale Levensgebeurtenissen (SLE) waarvan bekend is dat deze van invloed zijn op het algemeen welbevinden.

Onderzoekspopulatie

De vragenlijst toegezonden aan geselecteerde groepen leden van de Hout & Bouwbond CNV: 1. schilders tussen 45 en 55 jaar, 2. schilders ouder dan 60 jaar, 3. timmerlieden tussen 45 en 55 jaar en 4. timmerlieden ouder dan 60 jaar. Middels een begeleidend schrijven van het bondsbestuur van de Hout & Bouwbond CNV werden de aangeschreven leden verzocht aan deze enquête mee te werken. Twee weken daarna werden herinneringsbrieven gestuurd. Op het moment waarop met de analyse van de gegevens werd gestart, waren er 653 goed ingevulde enquêteformulieren terugontvangen (33%).

Resultaten

Overeenkomsten en verschillen tussen de groepen op biografische variabelen

– Geslacht, leeftijd en opleiding

Alle respondenten op één na zijn van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijden in de groepen zijn zoals bedoeld en verwacht. De gemiddelde opleidingen verschillen significant tussen de groepen $F(3,556) = 15.854$, $p < 0.000$, hetgeen hier betekent dat de oudere respondenten gemiddeld een lagere opleiding hebben dan de jongere deelnemers.

Tabel 1. Gemiddelden van leeftijd en opleiding per groep

	Groep 1 n=229	Groep 2 n=160	Groep 3 n=142	Groep 4 n=122
Leeftijd Gem.	49.2 SD=4.5	66.1 SD=4.8	50.0 SD=2.7	66.7 SD=5.1
Opleiding Gem.	3.2 SD=0.9	2.9 SD=1.0	3.5 SD=0.9	2.8 SD=1.2

Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar. Gem. = gemiddeld. SD = standaarddeviatie.

– Werkstatus

Uit vergelijking van de percentages per groep in de frequentieverdeling van de werkstatus (tabel 2) volgt dat schilders tot een leeftijd van 55 jaar evenveel kans hebben op een WAO-diagnose als timmerlieden (vergelijk groep 1 met groep 3). Er bestaat ten aanzien van de WAO wel een verschil tussen de oudere schilders en de oudere timmerlieden (groepen 2 en 4).

Van de groepen 2 en 4 is het merendeel met de VUT of met pensioen (AOW). Het percentage VUT bij de oudere schilders is hoger dan bij de oudere timmerlieden, hetgeen zou kunnen wijzen op een verborgen effect van blootstelling aan oplosmiddelen. Verder valt op dat onder de jongere

schilders (groep 1) het percentage ziektewet aanzienlijk hoger is dan bij de controlegroep (groep 3).

Tabel 2. Frequentieverdeling werkstatus per groep

Werkcategorie	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Groep 4	Totaal
Onbetaald werk	0	0	0	0	0
Werkloos	11 (5)	1 (0.6)	3 (2)	5 (4)	20
WAO/AAW	36 (16)	34 (21.5)	21 (15)	13 (11)	104
VUT	3 (1)	58 (36)	0	36 (29)	97
AOW	0	64 (40)	0	65 (53)	129
ZW	13 (6)	1 (0.6)	3 (2)	1 (1)	18
Betaald werk	166 (72)	2 (1.3)	115 (81)	2 (2)	285
Totaal aantal	229	160	142	122	653

Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar. De percentages per groep zijn tussen haakjes aangegeven.

– Biologische levensgebeurtenissen/Biological Life Events (BLE)

De aantallen personen die 1 of meerdere biologische levensgebeurtenissen (BLE = operaties met volledige narcose, ernstig hersenletsel, licht hersentrauma, zoals hersenschudding) hebben ondergaan zijn vermeld in Tabel 3. Kruskal-Wallis analyses geven aan dat er geen verschil tussen de groepen bestaat ten aanzien van BLE.

Tabel 3. Frequentieverdeling BLE per groep

Type BLE	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Groep 4	Totaal
hersenletsel	5(2)	3(2)	7(5)	1(1)	16(2)
hersenschudding	44(19)	15(9)	24(17)	13(11)	96(15)
narcosen	118(52)	101(63)	69(49)	58(48)	346(53)

Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar. De percentages per groep zijn tussen haakjes aangegeven.

– Medicijn en alcoholgebruik

De beide schildersgroepen (1 en 2) rapporteerden een hoger medicatiegebruik dan de overeenkomstige groepen timmerlieden (3 en 4). Kruskal-Wallis analyses laten zien dat deze bevindingen statistisch van betekenis zijn: groep 1-3 $\chi^2 = 3.7349$, $p = 0.0533$, groep 2-4, $\chi^2 = 7.7166$, $p < 0.000$. In de rapportages ten aanzien van alcoholgebruik is een trend te zien dat de jongeren (groep 1 en 3) meer scoren in de categorieën 11 glazen of meer, in vergelijking met de ouderen (groepen 2 en 4). Tussen de groepen 1 en 3 én tussen 2 en 4 bestaan onderling geen statistisch significante verschillen.

– Sociaal functioneren en Sociale Levensgebeurtenissen (SLE)

Ten aanzien van Sociaal Functioneren (SF) en Sociale Levensgebeurtenissen/Social Life Events (SLE) bestaan er significante groepsverschillen; SF: $F(3,649) = 4.666$, $p < 0.01$ en SLE: $F(3,649) = 10.504$, $p < 0.000$. Groep 1 (jongere

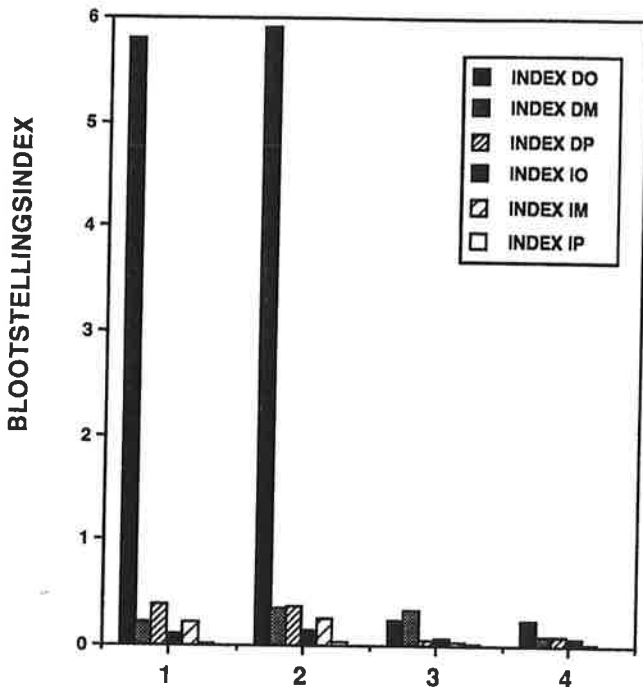
schilders) rapporteerde in vergelijking met de overige drie groepen meer klachten inzake Sociaal Functioneren. Ten aanzien van de SLE rapporteerden de beide jongere groepen (1 en 3) meer gebeurtenissen dan de oudere (2 en 4).

Blootstellingsindexen en klachtenscores

De blootstellingsindex van de drie verschillende typen chemicaliën (oplosmiddelen, metalen en pesticiden) zijn afgebeeld in figuur 1. De groepen 1 en 2, beide schilders, hebben conform de verwachting een hoge index voor oplosmiddelen in vergelijking met de timmerlieden, de groepen 3 en 4. De indexen voor metalen (metaalslijpstof + lasdamp + metaalpoeder + vloeibare metalen) voor pesticiden (fungiciden + pesticiden + impregneermiddelen) zijn voor alle groepen zeer laag. Afzonderlijke ANOVA voor de drie typen blootstelling laten een groepsverschil zien voor de Index SOL (= DO + IO), $F(3,649) = 53.764$, $p < 0.000$, maar niet voor Index MET (= DM + IM), $F(3,649) = 0.774$, $p = 0.509$ en Index PES (= DP + IP), $F(3,649) = 2.481$, $p = 0.060$.

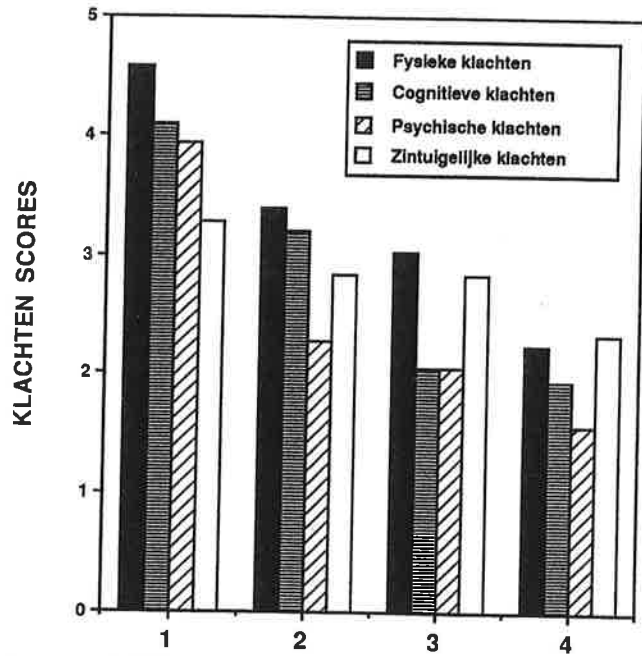
Omdat in vergelijking met de oplosmiddelen de blootstelling aan metalen en pesticiden te verwaarlozen is, zijn deze niet verder in de analyse van de gegevens betrokken.

Figuur 1. Blootstellingsindexen



Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar. DO = dagelijks oplosmiddelen, DM = dagelijks metalen, DP = dagelijks pesticiden, IO = Niet-dagelijks oplosmiddelen, IM = Niet-dagelijks metalen, IP = Niet-dagelijks pesticiden.

Figuur 2. Gezondheidsklachten per beroepsgroep



Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar.

Afzonderlijke univariate F-tests voor de groepen 1 en 3 en de ouderen 2 en 4 laten zien de jongere schilders op drie klachtendomeinen (fysiek, cognitief en psychisch) significant meer klachten hadden dan de jongere timmerlieden en dat de oudere schilders op twee domeinen (fysiek en cognitief) meer klachten meldden dan de bijbehorende controlegroep (tabel 4).

Tabel 4. Univariate F-tests voor vier klachtendomeinen

Groepen	Klachtendomein	F(df)*	p-waarde
1 en 3 30-55 jr	fysiek	10.093	0.002
	cognitief	19.751	<0.000
	psychisch	14.909	<0.000
	zintuig	1.095	0.296
2 en 4 >60 jaar	fysiek	6.338	0.012
	cognitief	7.253	0.007
	psychisch	3.646	0.057
	zintuig	2.547	0.112

*) df = 1,368 voor de groepen 1 en 3 en df = 1,282 voor de groepen 2 en 4.

Groep 1 = Schilders < 55 jaar, Groep 2 Schilders > 60 jaar, Groep 3 Timmerlieden < 55 jaar, Groep 4 Timmerlieden > 60 jaar.

Een analyse (MANOVA) met de overall klachtenscore als afhankelijke variabele en beroep en leeftijd als groepsvariabelen laat een significant effect zien van beroep: Wilks Lambda 0.95962 (4,647), $p < 0.000$ en leeftijd: Wilks Lambda 0.98075 (4,647), $p = 0.013$. Er is geen interactie. Dit betekent dat de schilders meer klachten rapporteerden dan de timmerlieden en dat er minder klachten gerapporteerd werden door de ouderen in vergelijking met de overeenkomstige jongere beroepsgroep (figuur 2).

Het verband tussen de mate of ernst van de klachten en de blootstelling aan oplosmiddelen

In de tabellen 5a en 5b zijn de Pearson correlaties gegeven tussen de vier klachtendomeinen (fysiek, cognitief, psychisch en zintuig), de oplosmiddelenindex (IndexO = DO + DI), Biologische Levensgebeurtenissen (BLE), Sociale Levensgebeurtenissen (SLE), leeftijd (LFT), Opleiding (OPL) en Sociaal Functioneren (SF) voor de beide beroepsgroepen afzonderlijk. IndexO correleert hoog bij de schilders en is deze laag of zelfs afwezig bij de timmerlieden. De IndexO, BLE en SLE correleren positief met de klachtenscores en leeftijd correleert negatief. Met andere woorden: met toenemende leeftijd nemen de klachten af. IndexO, BLE en SLE correleren onderling niet hetgeen betekent dat deze

een onafhankelijke bijdrage leveren aan de klachtenscores. Opvallend is de variabele SF. Deze correleert hoog met alle andere variabelen uitgezonderd OPL. Dit betekent dat personen die relatief hoog scoorden op de vragen betreffende sociaal (dys)functioneren evenredig veel ernstige klachten rapporteerden. De correlaties voor SLE en SF zijn voor beide groepen van dezelfde orde. Aangezien echter bij de timmerlieden de IndexO geen substantiële bijdrage aan de klachten kan hebben, moet daaruit geconcludeerd worden dat voor de schilders de correlatie tussen blootstelling aan oplosmiddelen en sociaal functioneren niet oorzakelijk hoeft te zijn. Uit de tabellen 5a en 5b blijkt dat de relatie tussen BLE en de klachtenscores vooral bestaat bij de timmerlieden.

Afzonderlijke covariantie analyses met de oplosmiddelen blootstellingsindex als covariaat en wel of geen BLE als groepsvariabele laten geen significant BLE-effect zien voor de schilders. Een overeenkomstige analyse bij de timmerlieden laat een statistisch significant verschil zien op het klachtendomein 'cognitief', $F(2,248) = 4.858$, $p = 0.028$ en op het domein zintuiglijk $F(2,248) = 3.854$, $p = 0.050$. Dit betekent dus dat indien in de statistische analyse de klachtenvariantie ontstaat wordt van het effect van blootstelling aan oplosmiddelen, er bij de timmerlieden een significant BLE overblijft terwijl dat bij de schilders niet het geval is. Gelet op het gegeven dat de schilders gemiddeld een vergelijkbaar BLE risico rapporteerden dan de timmerlieden kan hieruit geconcludeerd worden dat de invloed die de factor BLE heeft op de ernst van de klachten niet cumuleert met de factor Oplosmiddelenblootstelling.

Tabel 5a. Pearsons correlaties voor de groepen Schilders (1 & 2) (n = 389)

Variabelen	IndexO	BLE	LE	LFT	OPL	SF
Fysiek	.3322**	.0657	.1440**	-.1386**	0.475	.4745**
Cognitief	.2771**	.0089	.1434**	-.1213*	0.893	.5405**
Psychisch	.2568**	.0967	.1465**	-.1924	.0430	.5507**
Zintuig	.2698**	.0415	.2132**	-.0334	.0604	.4025**
IndexO		.0888	.0719	-.0574	-.0407	.2278**
BLE			.0634	-.0452	-.0746	.0740
LE				-.2089**	.1012*	.1965**
LFT					-.1742**	-.1006
OPL						.0223

Tabel 5b. Pearsons correlaties voor de groepen Timmerlieden (3 & 4), (n = 264)

Variabelen	IndexO	BLE	SLE	LFT	OPL	SF
Fysiek	.0912	.2559**	.1737**	-.1345	.0500	.5074**
Cognitief	.1754**	.3549**	.1699**	-.0831	.1158	.4472**
Psychisch	.21.20**	.1378*	.2259**	-.2038	.1521*	.5222**
Zintuig	-.0146	.2048**	.0758	-.1058	.1008	.2395**
IndexO		-.0193	-.0145	-.0828	.0240	.1566*
BLE			.0703	-.0458	-.0315	.1870**
SLE				-.2087**	.1821**	.2314**
LFT					-.3613**	-.1691**
OPL						.0290

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ tweezijdig.

Tabel 6a. Multiple regressie analyses: Totaal-klachten, Beroepsgroep schilders

Variabele	Stap	r ²	delta-r ²	Bêta	Sig-T
IndexO	1	0.1198	0.1198	0.3347	<0.000
BLE	2	0.1210	0.0012	0.0241	0.607
LFT	3	0.1515	0.0305	-0.1384	0.005
SLE	4	0.1684	0.0169	0.1298	0.001
OPL	5	0.1710	0.0027	0.0516	0.278

Tabel 6b. Multiple regressie analyse: Totaal-klachten, Beroepsgroep timmerlieden

Variabele	Stap	r ²	delta-r ²	Bêta	Sig-T
IndexO	1	0.0254	0.0254	0.1587	0.0054
BLE	2	0.1263	0.1009	0.3045	<0.000
LFT	3	0.1480	0.0217	-0.0845	0.169
SLE	4	0.1771	0.0291	0.1657	0.005
OPL	5	0.1825	0.0054	0.0793	0.194

r² = percentage variantie in de afhankelijke variabele dat verklaard wordt na het toevoegen van de betreffende onafhankelijke variabele in het regressiemodel. Delta-r² = percentage variantie in de afhankelijke variabele dat verklaard wordt met de betreffende onafhankelijke variabele. Bêta = richtingscoëfficiënt behorende bij de betreffende onafhankelijke variabele. Sig-T = kans dat de bijdrage van betreffende variabele op toeval berust.

Om te onderzoeken hoe substantieel de onderscheiden relaties zijn werden voor beide beroepsgroepen afzonderlijk Multiple Regressie Analyses uitgevoerd met de Totaal-klachtenscore als afhankelijke variabele. Het aantal stappen in deze analyses was vijf waarbij de volgende onafhankelijke variabelen in het regressie model werden ingevoerd: IndexO, BLE, LFT, SLE, OPL (zie tabel 6). De resultaten van deze analyse laten zien dat (tabel 6a) bij de schilders bijna 12% van variantie in de totaal-klachtenscore verklaard wordt door de blootstelling aan oplosmiddelen. Andere significantie bijdrage komen van de leeftijd (LFT) 3% en van de Sociale Levensgebeurtenissen (SLE) 1,7%. Bij de timmerlieden worden de klachtenvariantie vooral verklaard door BLE (10%) en SLE (3%).

Vergelijkingen binnen de groep schilders

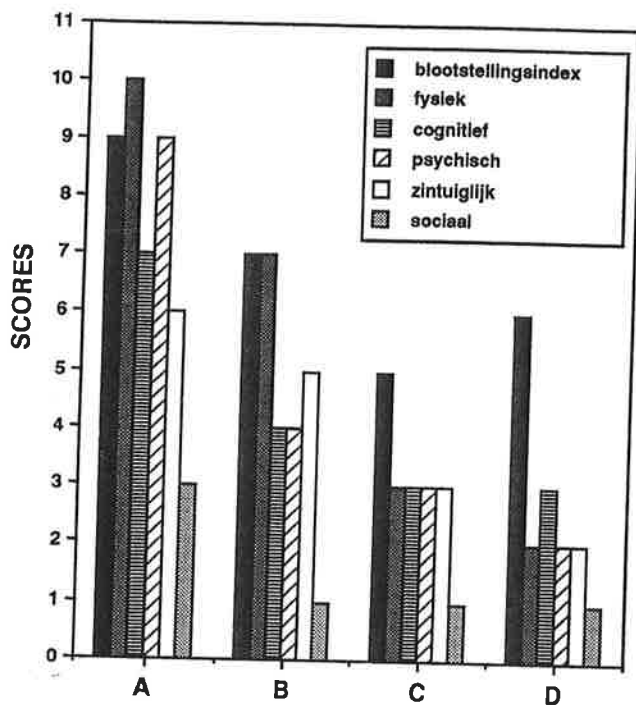
Binnen de groep schilders werden de WAO-ers vergeleken tussen de beide leeftijdsgroepen (36 in de groep 45-55 en 34 in de groep >60). Daarnaast werden de nog werkende schilders (167 in groep 45-55) vergeleken met de groep schilders >60 jr die met de VUT of met pensioen waren (122). De blootstellingsindex voor oplosmiddelen (IndexO), de scores op de vier klachtendomeinen en de scores op sociaal functioneren van deze vier groepen zijn gegeven in figuur 3. De blootstellingsindex en de klachtenscores voor de WAO-groep zijn veel hoger dan voor de groep die nog werkt of met pensioen is. Afzonderlijke variantie-analyses met de klachtenscores op de vier domeinen en SF als afhankelijke variabelen laten zien (tabel 7) dat de oudere schilders in de WAO significant minder fysieke - en minder psychische klachten en minder problemen rapporteren ten aanzien van het sociaal functioneren in vergelijking met jongere schilders in de WAO. De VUT/AOW groep (>60) heeft significant minder psychische klachten dan de nog werkende groep (45-55).

Tabel 7. F- en P-waarden van groepseffecten bij selecties uit de groepen schilders

Klachtendomein	Groeps-effect	F-waarde (DF)	p-waarde
Fysiek	WAO	7.817 (1,68)	0.007
	VUT/AOW	3.492 (1,286)	NS
Cognitief	WAO	3.273 (1,68)	NS
	VUT/AOW	1.002 (1,286)	NS
Psychisch	WAO	11.044 (1,68)	0.001
	VUT/AOW	4.603 (1,286)	0.033
Zintuiglijk	WAO	0.574 (1,68)	NS
	VUT/AOW	0.878 (1,286)	NS
Soc. functioneren	WAO	7.678 (1,68)	0.007
	VUT/AOW	1.119 (1,286)	0.291

WAO = twee groepen WAO-schilders (36 bij de leeftijdsgroep 45-55 en 34 bij de groep >60). VUT/AOW = groep werkende schilders (167 bij de leeftijdsgroep 45-55) en groep schilders >60 jr die met de VUT of met pensioen zijn (122).

Figuur 3. Vergelijking van blootstellingsindexen en klachtenscores binnen de beroepsgroep schilders



Groep A: schilders (45-55 jaar) in de WAO (n = 36), Groep B: schilders (>60 jaar) in de WAO (n = 36), Groep C: werkende schilders (45-55 jaar), (n = 167), Groep D: schilders (>60 jaar) met VUT of pensioen (n = 122).

Conclusies en discussie

De vergelijkbaarheid van de groepen

Ten aanzien van de groepsvergelijking van de verschillende biografische gegevens zagen we tussen de beide beroepsgroepen geen essentiële verschillen wanneer de beide jongere en de beide oudere groepen onderling werden vergeleken. Daaruit volgt dat er in dat opzicht geen belemmeringen zijn om verschillen in klachtenscores toe te schrijven aan een samenhang met de beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen.

Beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen als risicofactor

Er werd een substantieel verband aangetoond tussen klachten over welzijn, ziekte en functioneren enerzijds en blootstelling aan organische oplosmiddelen anderzijds.

Chronische blootstelling aan chemische stoffen vormt dus een risicofactor die bepaalde ziekteverschijnselen tot gevolg kan hebben. Dit resultaat is in overeenstemming met de dose-response bevindingen uit epidemiologisch onderzoek welke in de inleiding werden aangeduid. De grote spreiding in de klachtenscores kan betekenen dat er grote individuele verschillen bestaan in gevoeligheid voor de gevolgen van blootstelling aan organische oplosmiddelen. Een grote spreiding in individuele gevoeligheid kan een verklaring vormen voor diverse negatieve bevindingen in epidemiologische studies naar de gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen. De aanwijzingen dat diverse biografische variabelen mede van invloed kunnen zijn op aard en mate van klachten en daarmee samenhangende ziekteverschijnselen maakt het belang van een individuele benadering in beroepsrisicodiagnostiek alleen maar duidelijker. Naast de correlatie tussen subjectieve klachten en blootstellingsindexen werden enkele andere aanwijzingen verkregen die de hypothese ondersteunen dat schilders meer gezondheidsrisico lopen dan timmerlieden. Zo werd gevonden: 1. dat het percentage oudere schilders dat in de VUT of WAO zit, hoger is dan bij de controle-groep. Dit gegeven is niet in overeenstemming met de bevindingen van Van Vliet (1989) uit wiens onderzoek bleek dat schilders geen verhoogd risico hebben om in de WAO te komen in vergelijking met niet aan oplosmiddelen blootgestelde bouwvakkers. Wel vond Van Vliet aanwijzingen voor een relatie tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen en neuroses, 2. dat schilders onafhankelijk van de leeftijd vaker medicijnen gebruiken dan de controle-groepen en 3. dat schilders uit de leeftijdsgroep 45-55 meer klagen over het verminderen van de sociale contacten dan de overeenkomstige controlegroep.

In politieke discussies die rondom de acceptatie van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen als een risicofactor voor een beroepsziekte gevoerd wordt, wordt vooral de nadruk gelegd op het gebrek aan bewijs voor het oorzakelijk verband. Ook al bestaat er geen twijfel over de mogelijkheid dat een 'Organische Psycho Syndroom (OPS)' door chronische blootstelling aan oplosmiddelen kan worden veroorzaakt, 'OPS' zo luidt de stelling kan ook veroorzaakt worden door andere ziekten, alcohol of druggebruik e.d. Op zich is deze stelling juist, hetgeen ondersteund wordt door de resultaten van de regressieanalyse. Ongeveer 5% van de klachtenvariantie bij de schilders bleek veroorzaakt door deze andere factoren. Dit is relatief hoog als we dit vergelijken met de 12% verklaarde variantie ten gevolge van blootstelling aan oplosmiddelen. Om deze reden dient er, bij personen met mogelijke of vermoedelijk ziekteverschijnselen ten gevolge van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen, nadrukkelijk ook naar andere oorzaken voor de klachten gezocht te worden. Maar als deze er niet zijn of niet-toereikend zijn om de klachten te verklaren dan is het niet juist om nog langer de meeromvattende term OPS te gebruiken. In die gevallen is het beter te spreken van Chronische Oplosmiddelen Intoxicatie (COI) of Chronisch Chemische Intoxicatie (CCI).

Reversibiliteit van ziekteverschijnselen en klachten

Baker en Fine (1986) maakten een indeling in drie klassen welke door de World Health Organisation (WHO) is overgenomen: type 1: een vorm van lichte, reversibele klachten, type 2: een vorm met matig ernstige klachten waarbij twijfel bestaat over de reversibiliteit van de klachten na het staken van de blootstelling en type 3: een ernstige vorm die optreedt na een groot aantal jaren blootstelling of na een kortere tijd bij personen met een verhoogde gevoeligheid (bijvoorbeeld ten gevolge van sensibilisatie of endocriene stoornissen). Bij deze laatste

vorm is sprake van niet-reversibele neurologische en neuropsychologische stoornissen. Het zijn vooral deze personen die in ernstige problemen komen in hun werk en in hun persoonlijk leven. Waarschijnlijk is het ook deze categorie die uiteindelijk in de WAO komt.

Voor de hele groep schilders werd een negatief verband gevonden tussen de leeftijd en de klachten, met andere woorden de klachten werden minder met toenemende leeftijd. In deze studie was de oudere groep niet meer actief werkzaam hetgeen inhield dat zij niet meer met oplosmiddelen in aanraking kwamen. Uit vergelijkingen van subgroepen binnen de categorie schilders bleek dat zowel bij personen in WAO als bij personen die met pensioen of de VUT zijn, het beëindigen van de blootstelling (of van de werkstress) of de psychologische veranderingen die met ouder worden samenhangen een gunstig effect hebben op de psychische klachten. Er was echter geen significante vermindering van de klachten op het cognitief domein. De klachten van de oudere schilders met VUT/AOW waren op het cognitieve en het psychische domein echter hoger dan bij de oudere timmerlieden met VUT/AOW. Op hun beurt was bij deze laatste groep de klachten score lager dan bij de jongere timmerlieden. Op grond daarvan lijkt het waarschijnlijker dat de vermindering van de klachten bij de oudere schilders ten opzichte van hun jongere collega's het gevolg is van het wegvallen van werkdruk en (of) de psychologische veranderingen die met het ouder worden samengaan en niet het gevolg is van beëindiging van de blootstelling aan oplosmiddelen.

De enquête-oplossing

De enquête-response is met 653 = 33% aan de lage kant. Ofschoon er geen uitgebreide non-response analyse heeft plaatsgevonden zijn enkele kanttekeningen hierbij op zijn plaats omdat bij een lage response de kans bestaat dat de steekproeven per groep niet representatief zijn met betrekking tot de experimentele variabele. De verschillen in aantallen (n) per groep (zie tabel 1) zouden bijvoorbeeld kunnen betekenen dat er een afnemende motivatie bestond tot deelname aan dit onderzoek naarmate men minder klachten had of verder van een chemicaliënintoxicatie als beroepsrisico afstond. De aantallen verhoudingen in de groepen zijn echter zodanig dat, gelet op de getrokken conclusies, pas van niet-representatieve steekproeven kan worden gesproken indien er aanleiding bestaat om aan te nemen dat bij de schilders voornamelijk gerespondeerd werd door personen met veel klachten en bij de timmerlieden door personen met weinig klachten. Gelet op het gegeven dat de gemiddelde klachtenscore bij beide groepen timmerlieden niet zeer laag was en dat de klachtenprofielen van jongere en oudere timmerlieden vergelijkbaar waren, lijkt deze mogelijkheid minder waarschijnlijk. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de vragenlijsten niet werden ingevuld omdat men wegens cognitieve problemen er geen kans toe zag deze in te vullen. Gelet op het gegeven dat schilders met veel meer klachten dan timmerlieden de lijst toch hebben kunnen invullen, is het minder waarschijnlijk dat cognitieve beperkingen de oorzaak waren van de lage response bij de timmerlieden dan bij de schilders. Indien cognitieve beperkingen van invloed zijn geweest op de enquêteresponse dan is het dus heel goed mogelijk dat het verschil in klachtenscores tussen schilders en timmerlieden in werkelijkheid veel hoger is dan nu werd gemeten.

Verder onderzoek

Een zinvol vervolg op het hier gepresenteerde onderzoek is gelegen in het invoegen van neuropsychologisch onderzoek. Hiermede kan aan de klachten betreffende de cognitieve functies objectiviteit verleend worden. Daarnaast zal

ook gezocht moeten worden naar fysiologische en biochemische indicatoren voor het bestaan van een Chronische intoxicatie. Uit dierproeven is gebleken welke morfologische en biochemische veranderingen kunnen optreden als gevolg van blootstelling aan vluchtige organische stoffen. Zulke diermodellen worden in de discussie over de risico's van blootstelling aan organische oplosmiddelen terzijde geschoven omdat deze niet representatief behoeven te zijn voor de mens met betrekking tot de biotransformatie van de stoffen. Op grond van de huidige stand van de kennis, lijkt het echter waarschijnlijk dat het voornaamste effect van een chronische blootstelling aan organische stoffen niet gelegen is in de chemische – maar in de fysisch-chemische eigenschappen van de stof. Veel van de oplosmiddelen hebben naast lipophile – ook hydrophiele eigenschappen, ze worden vlot opgenomen in vetweefsels (zoals onderhuidsvet, lever, subcorticale gebieden van de hersenen en het cerebellum) en dringen gemakkelijk door in de celmembranen waardoor de specifieke functies van de cellen worden beïnvloed. Uit humaan studies is voor een aantal oplosmiddelen de halfwaardetijd bekend. Op grond daarvan is het goed voorstelbaar dat bij dagelijkse blootstelling een langzame doch zekere cumulatie van de stoffen in de cellen gaat optreden die via de fysisch-chemische effecten op de duur zal leiden tot ernstige celdysfuncties of zelfs tot celdood. Indien bij de mens door chronische blootstelling aan organische oplosmiddelen dezelfde biochemische en morfologische veranderingen zullen optreden zoals in het dierexperimenteel werk is waargenomen, dan zal er bij die personen in ernstige mate sprake zijn van verstoring in het informatietransport in de hersenen en derhalve van neurocognitieve-dysfuncties. De vaststelling dat er sprake is van ernstige neurocognitieve dysfunctioneren is een diagnose in een eindstadium. De betrokken personen kunnen niet langer functioneren op enig redelijk niveau. Het is van het grootste belang te zoeken naar markers die al in een eerder stadium kunnen aangeven dat er sprake is van een dreigend defect voordat de aantasting een dermate niveau heeft bereikt dat er sprake is van een ernstige cognitieve invaliditeit. Het verdient derhalve aanbeveling onderzoek te verrichten waarin de neurocognitieve bevindingen gerelateerd kunnen worden aan een breed scala aan biochemische en psychofysiologische metingen.

Dankbetuiging

Voor het tot stand komen van dit onderzoek zijn wij dank verschuldigd aan de Hout & Bouwbond CNV te Odijk en aan de Industriebond FNV te Amsterdam.

Literatuur

- Albrecht K.; Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte beim Umgang mit organischen Lösemitteln. *Sichere Arbeit*, 1975, 28, 15-17.
- Anshelm Olsen B.; Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint-industry. *Neurobehav toxicol teratol*, 1982, 4, 703-708.
- Arlien-Soborg P.; *Solvent Neurotoxicity*, 1992, CRC Press, Inc.
- Axelson O., Hane M., Hogstedt C.; A case referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health*, 1976, 2, 14-20.
- Baer R.D., Penzell D.; Research Report: Susto and pesticide poisoning among Florida farmworkers, *Culture Medicine & Psychiatry*, 1993, 17, 321-327.
- Baker E.L., Fine I.L.; Solvent neurotoxicity, the current evidence. *J. Occup Med*. 1986, 28, 126-129.
- Brouwer W.; Limitations of attention after closed head injury. *Dissertatie*, 1985, Groningen.
- Bus J.; Je hersens op het nachtkastje. Brochure over hersenschade door het werken met organische oplosmiddelen. 1994, FNV-pers Amsterdam.
- Dumont M.P. (1989); *Psychotoxicology: The return of the mad*

- hatter. *Social-Science-and-Medicine*; 29 1077-1082.
- Ganzevles P.G.J., Jolles J.; Psychological dysfunctions as a result of longterm exposure to organic solvents. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*. 1989, 11, 364.
 - Ganzevles P.G.J., Geus B.W.J. de; Clinical Neuropsychological assessment in patients chronically exposed to organic solvents. *Arch Toxicol* 1992; supplement 15, 54-57.
 - Gregersen P., Hansen T.B.; Organic Solvents, Documentation of the neurotoxic Effects in Humans Exposed to Solvents. Report Milieuproject nr. 72, 1986 National Agency of Environmental Protection, Kobenhagen.
 - Hane M., Axelson O., Blume J., Hogstedt C, Sundell L., Ydreborg B.; Psychological function changes among house painters. *Scand J Work Environ Health* 1977, 3, 91-99.
 - Hänninen H., Eskelinen L., Husman K., Nurminen M.; Behavioral effects of longterm exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1976, 4, 240-255.
 - Hartman D.E.; Neuropsychological Toxicology, Identification of Human Neurotoxic Syndromes. 1988, Pergamon Press, New York.
 - Houx P.J., Vreeling F.W., Jolles J.; Age-associated cognitive decline is related to biological life events. In K. Iqbal, D.R.C. McLaglin, B. Winblad and H.N. Wisniewski (eds), *Alzheimer's disease: basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies*, Chichester, UK, Wiley, 1991, 353-358.
 - Juntunen J.; Neurotoxic syndromes and occupational exposure to solvents. *Environ Res*, 1993, 60, 98-111.
 - Kishi R., Harabuchi I., Katakura Y., Ikeda T., Miyake H.; Neurobehavioral effects of chronic occupational exposure to organic solvents among Japanese industrial painters. *Environ Res*. 1993, 62, 303-313.
 - Knave B., Mindus P., Struwe G.; Neurasthenic symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel. *Acta Psychiat Scand* 1979, 60, 39-49.
 - Lindström K., Wickström G.; Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983, 67, suppl. 303, 81-90.
 - Mantysalo S., Vuori J.; Effects of impulse noise and continues steady state noise on hearing. *Br J Ind Med*. 1984, 41, 122-32.
 - Mearns J., Dunn J., Lees Haley P.R.; Psychological effects of organophosphate pesticides: A review and call for research by psychologists. *J Clinical Psychology*; 1994, 50, 286-294.
 - Minis J.; Een preliminair onderzoek naar gezondheidsklachten in relatie tot blootstelling aan chemische stoffen. Scriptie Rijksuniversiteit Limburg, Faculteit der Geneeskunde (1995).
 - Moller C., Odkvist L., Larsby B., Tham R., Ledin T., Bergholtz L.; Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health*, 1960, 16, 189-194.
 - Morrow L.A., Ryan C.M., Hodgson M.J., Robin N.; Risk factors associated with persistence of neuropsychological deficits in persons with organic solvent exposure.
 - Morrow L.A., Robin N., Hodgson M.J., Kamis H.; Assessment of attention and memory efficiency in persons with solvent neurotoxicity. *Neuropsychologia* 1992, 30, 911-922.
 - Morrow L.A., Ryan C.M., Stein D., Parkinson D.K.; Neuropsychological deficits in workers exposed to mixtures of organic solvents. *The Clinical Neuropsychologist*, 1987, 1, 88-91.
 - Morrow L.A., Kamis H., Hodgson M.J.; Psychiatric symptomatology in persons with organic solvent exposure. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993, 61, 171-174.
 - Reidy T.J., Bowler R.M., Rauch S.S., Pedroza G.I.; Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Archives Clinical Neuropsychology*, 1992, 7, 85-95.
 - Richter E.D., Chuwers P., Levy Y., Gordon M., Grauer F., Marzou J., Levy S., Barron S., Gruener N.; Health effects from exposure to organophosphate pesticides in workers and residents in Israel. *Isr. J. Med. Sci* 1992, 28, 584-598.
 - Rybak L.P.; Hearing: the effects of chemicals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992, 106, 677-686.
 - Salthouse T.A.; Speed of Behavior and its implications for cognition. In J.E. Birren, KW Schai (eds) *Handbook of the psychology of aging* (pp 400-426) New York: Van Nostrand Reinhold, 1985a.
 - Salthouse T.A.; A theory of cognitive aging. Amsterdam North Holland Publ. 1985b.
 - Schneider H., Seeber A. (1979); Psychodiagnostik bei der Erfassung neurotoxischer Wirkungen chemischer Schadstoffe. *Zeitschrift für Psychologie*, 187, 178-205.
 - Schottenfeld R.S., Cullen M.R.; Occupation induced posttraumatic stress-disorders. *American Journal of Psychiatry*, 1985, 142, 198-202.
 - Seppalainen A.M.; Neurophysiological aspects of the toxicity of organic solvents. *Scand J Work Environment Health*, 1985, 11 (Suppl 1) 61-64.
 - Sovcikova E., Bronis M.; Psychological changes in humans exposed to organophosphorous pesticides. *Studia Psychologica*, 1991, 33, 30-36.
 - Spencer P.S., Schaumberg H.H.; Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985, 11, suppl. 1, 53-60.
 - Struwe G., Knave B., Mindus P.; Neuropsychiatric symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel, a combined epidemiological and casuistic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983, 67, suppl. 303, 55-67.
 - Struwe G., Mindus P., Jönssen B.; Psychiatric ratings in occupational health research. A study of mental symptoms in lacquers. *Amer J Ind Med*. 1980, 1, 23-30.
 - Struwe G., Wennberg A.; Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvent-results of a different epidemiological study. *Acta Psychiat Scand* 1983, 67, suppl. 303, 68-80.
 - Vliet C. van; Organic solvent exposure and neuropsychiatric disorders, Thesis, Rijksuniversiteit Limburg, The Netherlands 1989.
 - Wang J.D., Chen J.D.; Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents. *Environ Res*. 1993, 61, 107-16.
 - Wenngren B.I., Odkvist L.M.; Vestibulo-oculomotor disturbances caused by occupational hazards. *Acta otolaryngol Suppl* Stockh. 1988, 455, 7-10. ■